

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

▼ Овој медицински производ е предмет на дополнително надгледување. Со ова ќе се овозможи брзо идентификување на новите безбедносни информации. Здравствените работници треба да ги пријават сите сомнителни несакани реакции. Видете го поглавјето 4.8 за начинот на пријавување несакани реакции.

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Vyndaqel од 20 мг меки капсули

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ НА АКТИВНАТА СУПСТАНЦИЈА И НА ЕКСЦИПИЕНСИТЕ

Секоја мека капсула содржи 20 мг микронизиран тафамидис меглумин, што е еднакво на 12,2 мг тафамидис.

#### Ексципиенс со познат ефект

Секоја мека капсула содржи не повеќе од 44 мг сорбитол (E420).

Видете го поглавјето 6.1 за целиот список со ексципиенсите.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Мека капсула

Жолти, непроѕирни, долгнавести (приближно 21 мм) капсули со жигот „VYN 20“ обоен црвено.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Vyndaqel е индициран за лекување на транстиретинска амилоидоза кај возрасни пациенти со симптоматска полиневропатија во стадиум 1, со цел да се одложат периферните невролошки нарушувања.

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекувањето треба да се започне и дабиде под надзор на лекар што има знаења од областа на управувањето со пациенти со транстиретинска амилоидна полиневропатија (ATTR-ПН).

#### Дозирање

Препорачаната доза на тафамидис меглумин е 20 мг орално еднаш дневно.

Тафамидис и тафамидис меглумин не се меѓусебно заменливи на основа по мг.



Доколку по дозирањето дојде до повраќање и се идентификува недопрената капсула Vyndaqel, тогаш треба да се администрира дополнителна доза Vyndaqel ако е возможно. Доколку капсулата не се идентификува, тогаш не е потребна дополнителна доза, а со дозирањето се продолжува следниот ден, како и обично.

### Посебни популации

#### *Постари лица*

Не е потребно приспособување на дозата кај постарите пациенти ( $\geq 65$  години) (видете го делот 5.2).

#### *Хепатални и бубрежни нарушувања*

Не е потребно приспособување на дозата кај пациентите со бубрежни или благи и умерени хепатални нарушувања. Достапни се ограничени податоци за пациенти со тешко ренално нарушување (креатинин клиренс понизок или еднаков на 30 мл/мин). Тафамидис меглумин не е проучуван кај пациенти со сериозни хепатални нарушувања и се препорачува претпазливост (видете го поглавјето 5.2).

#### *Педијатриска популација*

Нема релевантна употреба на тафамидис кај педијатриската популација.

### Начин на администрација

Орална употреба.

Меките капсули треба да се голтаат цели, а не здробени или поделени. Vyndaqel може да се зема со или без храна.

### **4.3 Контраиндикации**

Хиперсензибилност (преосетливост) на активната супстанција или на некоја од помошните состојки наведени во поглавјето 6.1.

### **4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни мерки на предупредувања за употреба на лекот**

Жените со потенцијал за бременост треба да користат соодветна контрацепција при земањето тафамидис меглумин и да продолжат да ја користат истата 1 месец по прекинувањето на терапијата со тафамидис меглумин (видете го поглавјето 4.6).

Тафамидис меглумин треба да се додаде во стандардите за нега за лекувањето на пациентите со АТТР-ПН. Лекарите треба да ги надгледуваат пациентите и да продолжат со процената за потреба од друга терапија, вклучувајќи ја и потребата од трансплантација на црн дроб, како дел од стандардите за нега. Бидејќи нема достапни податоци во однос на употребата на тафамидис меглумин по трансплантацијата на црн дроб, земањето тафамидис меглумин треба да се прекине кај пациентите кај коишто е извршена трансплантација на црн дроб.

Овој лек содржи не повеќе од 44 мг сорбитол во секоја капсула.

Треба да се земе предвид адитивниот ефект на истовремено дадените лекови што содржат сорбитол (или фруктоза) и диететскиот внес на сорбитол (или фруктоза).

Содржината на сорбитол во лековитеза орална употреба може да влијае врз биолошката достапност на други лекови за орална употреба што се даваат истовремено.

#### 4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракции

Во една клиничка студија со здрави доброволци, 20 мг тафамидис меглумин не го предизвика или инхибира цитохром P450 ензимот CYP3A4.

*Ин витро* тафамидис го инхибира транспортерот за истекување BCRP (протеин отпорен на рак на дојка) со  $IC_{50}=1,16 \mu M$  и може да предизвика интеракција на лековите во клинички релевантни концентрати со супстратите на овој транспортер (на пр. метотрексат, росувастатин, иматиниб) после доза на тафамидис меглумин од 20 мг. Исто така, тафамидис ги инхибира транспортерите за навлегување OAT1 и OAT3 (органиски анјонски транспортери) со  $IC_{50}=2,9 \mu M$  и  $IC_{50}=2,36 \mu M$ , по тој редослед, и може да предизвика интеракција на лековите во клинички релевантни концентрати со супстратите на овие транспортери (на пр. нестероидни противовоспалителни лекови, буметанид, фуросемид, ламивудин, метотрексат, оселтамивир, тенофовир, ганцикловир, адефовир, цидофовир, зидовудин, залцитабин). Врз основа на податоците од *ин витро*, максималните предвидени промени на AUC за супстратите на OAT1 и OAT3 беше утврдено дека се помали од 1,25 за доза на тафамидис меглумин од 20 мг и затоа инхибицијата на транспортерите на OAT1 или OAT3 со тафамидис не се очекува да доведе до клинички значајни интеракции.

Не се извршени студии за интеракција со коишто се врши процена на ефектот на другите медицински производи врз тафамидис меглумин.

Абнормалност на лабораториски тестови

Тафамидис може да ги намали серумските концентрации на вкупниот тироксин, без придружна промена на слободниот тироксин (T4) или на хормонот за стимулација на тироидната жлезда (ТСХ). Таквите забележани вкупни вредности на тироксинот би можело да бидат резултат на намаленото врзување на тироксинот со или изместување од транстиретинот (ТТР) што се должи на високиот афинитет на тафамидисот за врзување со тироксинскиот рецептор на ТТР. Не се забележани соодветни клинички наоди во прилог на дисфункција на тироидната жлезда.

#### 4.6 Употреба за време на бременост и доење

##### Жени со потенцијал за бременост

Жените со потенцијал за бременост треба да користат мерки за контрацепција за време на терапијата со тафамидис меглумин и еден месец по нејзиното прекинување, како резултат на продолжениот период на разложување.

##### Бременост

Нема податоци за користењето на тафамидис меглумин кај бремени жени. Студиите со животни укажуваат на развојна токсичност (видете го поглавјето 5.3). Тафамидис меглумин не се препорачува за време на бременоста и кај жените со потенцијал за бременост што не користат контрацепција.

##### Доење

Достапните податоци за животните укажуваат на екскреција на тафамидис во млекото. Не може да се исклучи ризикот за новороденчињата/бебињата. Тафамидис меглумин не треба да се користи за време на доењето.

##### Плодност

Не се забележани нарушувања во плодноста во неклиничките студии (видете го поглавјето 5.3).



#### 4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Врз основа на фармакодинамскиот и фармакокинетскиот профил, се смета дека тафамидис меглумин нема или има занемарливо влијание врз способноста за возење или управување со машини.

#### 4.8 Несакани дејства

##### Резиме на безбедносниот профил

Целокупните клинички податоци се изведени врз основа на изложеноста на 127 пациенти со АТТР-ПН на 20 мг тафамидис меглумин администрирани секојдневно просечно 538 дена (од 15 до 994 дена). Несаканите реакции се во главно благи или умерени по сериозност.

##### Табеларен приказ на несаканите реакции

Несаканите реакции се наведени подолу според категориите класа на органски системи на MedDRA (SOC) и зачестеност, со помош на стандардната конвенција: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и невообичаени ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ). Во групата на зачестеност, несаканите реакции се наведени по редослед на намалување на сериозноста. Несаканите реакции пријавени од клиничката програма во табеларниот список подолу се одраз на стапките со коишто се појавуваат во двојно слепата, контролирана плацебо-студија од фаза 3 (Fх-005).

Класа на органски системи	Многу чести
Инфекции и напади	Инфекција на уринарниот тракт
	Вагинална инфекција
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареја
	Болка во горниот дел од стомакот

##### Пријавување сомнителни несакани реакции

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### 4.9 Предозирање

##### Симптоми

Постои минимално клиничко искуство со предозирање. За време на клиничките испитувања, двајца пациенти дијагностицирани со транстиретинска амилоидна кардиомиопатија (АТТР-КМ) не сакајќи зеле една доза тафамидис меглумин од 160 мг без да им се јават никакви придружни несакани настани. Највисоката доза тафамидис меглумин дадена на здрави доброволци во клиничко испитување беше 480 мг како единечна доза. Со таа доза имало еден пријавен несакан настан поврзан со терапијата со благ хордеолум.

##### Справување

Во случај на предозирање, треба да се применат стандардните мерки на поддршка, според потребите.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: други лекови за нервниот систем, АТС-код: N07XX08

#### Механизам на дејство

Тафамидис е селективен стабилизатор на ТТР. Тафамидис се врзува со ТТР на местата каде се врзува тироксинот, го стабилизира тетрамерот и ја забавува дисоцијацијата на мономери, што го претставува чекорот за ограничување на стапката во амилоидогениот процес.

#### Фармакодинамски ефекти

Транстиретинската амилоидоза е тешка болест што предизвикува онеспособеност и е предизвикана од акумулација на разни нерастворливи фибриларни протеини, или амилоиди, во ткивата во количини доволни да ја нарушат нормалната функција. Дисоцијацијата на транстиретинскиот тетрамер на мономери е чекор што ја ограничува стапката на патогенезата при транстиретинска амилоидоза. Превитканите мономери се подложени на делумна денатурација за да се произведат алтернативно превиткани мономерни амилоидогенични посредници. Овие посредници потоа се разединуваат во растворливи олигомери, профиламенти, филаменти и амилоидни фибрили. Тафамидисот се врзува со негативна кооперативност со двете локации за тироксинско поврзување на оригиналната тетрамерична форма на транстиретинот, со што се спречува дисоцијацијата на мономери. Инхибицијата на дисоцијацијата на ТТР тетрамер го формира образложението за користењето тафамидис за забавување на напредокот на болеста кај пациенти со АТТР-ПН во фаза 1.

Употребена беше анализа за стабилизација на ТТР како фармакодинамички маркер и беше проценета стабилноста на ТТР тетрамер.

Тафамидис ги стабилизираше како ТТР тетрамерот од „див тип“, така и тетрамерите на 14 варијанти на ТТР, коишто беа клинички тестирани после дозирање со тафамидис еднаш дневно. Тафамидис, исто така, го стабилизираше ТТР тетрамерот за 25 варијанти тестирани екс виво, при што покажа стабилизација на ТТР кај 40 амилоидогени ТТР генотипови.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

Главната студија за тафамидис меглумин кај пациенти со АТТР-ПН во фаза 1 беше 18-месечна, мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, контролирана плацебо-студија. Студијата ги оценуваше безбедноста и ефикасноста на земањето 20 мг тафамидис меглумин еднаш дневно кај пациенти со АТТР-ПН со мутацијата V30M и примарно во стадиум 1 од болеста; 126 од 128-те пациенти немаа рутинска потреба од помош при амбулацијата. Примарните мерки од исходот беа Резултатите од невропатските нарушувања на долните екстремитети (NIS-LL – процена од лекар за невролошкото испитување на долните екстремитети) и Квалитетот на живот на Норфолк – дијабетична невропатија (Norfolk QOL-DN – исход пријавен од пациентите, вкупен резултат од квалитетот на живот [TQOL]). Другите мерки од исходот ги вклучуваат композитните резултати од големите нервни влакна (нервна спроводливост, праг на вибрирање и одговор на срцето при длабоко дишење – HRDB), функцијата на малите нервни влакна (болка од топлина и праг на ладење и HRDB) и процените на исхраната според модифицираниот индекс на телесна маса (mBMI – BMI помножено со серумските албумини во г/л). Осумдесет и шест од 91 пациент што го завршија 18-месечниот период на терапија потоа учествуваа во отворена продолжена студија, каде сите добиваа дневно по 20 мг тафамидис меглумин во текот на дополнителните 12 месеци.

По 18-месечната терапија, повеќето пациенти, лекувани со тафамидис меглумин беа во групата NIS-LL (промена од помалку од 2 поени на NIS-LL). Резултатите од однапред одредената анализа на примарните крајни точки се обезбедени во следнава табела.



Vyndaqel наспроти плацебо: NIS-LL и TQOL во месец 18 (студија Fx-005)		
	Плацебо	Vyndaqel
<b>Однапред одредена ITT анализа</b>	<b>N=61</b>	<b>N=64</b>
Припадници на NIS-LL (% на пациенти)	29,5%	45,3%
Разлика (Vyndaqel минус плацебо)	15,8%	
95% CI од разликата (p-вредност)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
Промена на TQOL од основното LSMean (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Разлика во LSMeans (SE)	-5,2 (3,31)	
95% CI од разликата (p-вредност)	-11,8, 1,3 (0,116)	
<b>Анализа на однапред одредената проценлива ефикасност</b>	<b>N=42</b>	<b>N=45</b>
Припадници на NIS-LL (% на пациенти)	38,1%	60,0%
Разлика (Vyndaqel минус плацебо)	21,9%	
95% CI од разликата (p-вредност)	1,4%, 42,4% (0,041)	
Промена на TQOL од основното LSMean (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Разлика во LSMeans (SE)	-8,8 (4,32)	
95% CI од разликата (p-вредност)	-17,4, -0,2 (0,045)	

При однапред одредената ITT анализа на пациентите од NIS-LL, пациентите што прекинаа пред периодот од 18 месеци поради трансплантација на црн дроб се категоризирани како незасегнати. Однапред одредената анализа за проценливата ефикасност ги користеше податоците од надгледувањето за пациентите што ја завршија 18 месечната терапија според протоколот.

Секундарните крајни точки демонстрираа дека терапијата со тафамидис меглумин доведува до помало влошување на невролошките функции и подобрен нутритивен статус (mBMI) во споредба со плацебото, како што е прикажано во следнава табела.

Промени во секундарните крајни точки од основната линија до LSMean во месецот 18 (стандардна грешка) (популација со намера за терапија) (студија Fx-005)				
	Плацебо N=61	Vyndaqel N=64	P- вредност	% на промената со Vyndaqel во однос на плацебо
Промената на NIS-LL од BL LSMean (SE)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Промената на големите влакна од BL LSMean (SE)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Промената на малите влакна од BL LSMean (SE)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Промената на mBMI од BL LSMean (SE)	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	НП

mBMI е изведено како производ на серумскиот албумин и индексот на телесната маса.

Врз основа на анализата на повторените мерки на разликата со промената од основната линија како зависна варијабла, неструктурираната коваријантна матрица, терапијата, месецот и терапијата според месец како фиксни ефекти, и предметот како произведен ефект во моделот.

НП=Нема податоци

Во отворената продолжена студија, стапката на промена во NIS-LL за време на 12 месеци терапија беше слична со таа забележана кај рандомизираните пациенти лекувани со тафамидис во претходниот 18-месечен период на двојно слепо надгледување.

Иако податоците се ограничени, (една отворена студија на 21 пациент), имајќи ги предвид механизмот на дејство на тафамидисот и резултатите на стабилизацијата на ТТР, се очекува тафамидис меглумин да биде од корист кај пациентите со АТТР-ПН во стадиум 1 како резултат на мутации што не се V30M.

Ефектите на тафамидис беа проценувани во двојно слепа студија контролирана со плацебо и рандомизирана во три гранки со 441 пациенти со ненаследна („див тип“) или наследна транстиретинска амилоидна кардиомиопатија (АТТР-КМ). Примарната анализа на насобраниот тафамидис меглумин (20 мг и 80 мг) наспрема плацебо покажа значителна редукција ( $p=0,0006$ ) на mortalitetot од сите причини и зачестеноста на хоспитализациите поврзани со кардиоваскуларни проблеми.

Супратерапевтската, единечна, орална доза раствор од тафамидис од 400 мг кај здравите доброволци не доведе до пролонгирање на интервалот QTc.

Европската агенција за лекови ја поништи обврската за поднесување резултати од студиите со тафамидис во сите подгрупи на педијатриска популација со транстиретинска амилоидоза (видете го поглавјето 4.2 за повеќе информации околу педијатриската употреба).

Овој медицински производ е овластен под „исклучителни околности“.

Тоа значи дека, како резултат на реткоста на болеста, не е можно да се добијат комплетни информации за медицинскиот производ.

Европската агенција за лекови ќе ги прегледа сите нови информации што може да станат достапни секоја година и ова SmPC ќе се ажурира според потребите.

## 5.2 Фармакокинетски својства

### Апсорпција

По оралната администрација на меката капсула еднаш дневно, максималната највисока концентрација ( $C_{max}$ ) се постигнува во рамките на средно време ( $t_{max}$ ) од 4 часа по дозирањето во гладна состојба. Со нормално внесување на оброци со високи масти и високи калории се измени стапката на апсорпција, но не и нејзиниот степен. Овие резултати ја поддржуваат администрацијата на тафамидис со или без храна.

### Дистрибуција

Тафамидисот е високо протеински врзан (>99%) во плазмата. Волуменот за дистрибуција на очигледната стабилна состојба е 16 литри.

Мерата до која тафамидис се врзува со плазма протеините беше проценувана со употреба на животинска и човечка плазма. Афинитетот на тафамидис кон ТТР е поголем од оној кон албумин. Затоа, во плазмата, тафамидис веројатно ќе претпочита да се врзе со ТТР и покрај значително повисоките концентрации на албумин (600  $\mu$ M) во однос на ТТР (3,6  $\mu$ M).

### Биотрансформација и елиминација

Нема експлицитни докази за билијарна екскреција на тафамидис кај луѓето. Врз основа на претклиничките податоци, се смета дека тафамидисот се метаболизира со глюкуронидација и се излучува преку жолчката. Овој начин на биотрансформација е можен кај луѓето, бидејќи приближно 59% од вкупната администрирана доза се исфрла преку изметот, а приближно 22% преку урината. Врз основа на популациските фармакокинетички резултати, очигледниот орален клиренс на тафамидис меглумин е 0,228 л/час, а популацискиот среден полу-живот е приближно 49 часа.

### Линеарност на дозирање и време

Изложеноста при дозирањето со тафамидис меглумин еднаш дневно се зголеми со зголемувањето на дозата до најмногу 480 мг како единечна доза и повеќекратни дози до најмногу 80 мг/дневно. Општо земено, зголемувањата беа пропорционални или скоро пропорционални на дозата и клиренсот на тафамидис беше во мирување со текот на времето.

Фармакокинетските параметри беа слични по еднократната и повторената администрација на тафамидис меглумин од 20 мг, што укажува на недостаток на индукција или инхибиција на метаболизмот на тафамидис.

Резултатите од дозирањето со 15 мг до 60 мг орален раствор на тафамидис меглумин еднаш дневно во рок од 14 дена укажуваат дека стабилната состојба се достигнува на денот 14.

#### Посебни популации

##### *Хепатални нарушувања*

Фармакокинетските податоци укажуваат на намалена системска изложеност (приближно 40%) и зголемен вкупен клиренс (0,52 л/час наспрема 0,31 л/час) на тафамидис меглумин кај пациентите со умерени хепатални нарушувања (резултат од Чајлд-Пју од 7-9 инклузивно) во споредба со здравите испитаници како резултат на повисок неврзан дел на тафамидис. Бидејќи пациентите со умерени хепатални нарушувања имаат пониски нивоа на ТТР отколку здравите испитаници, не е потребно приспособување на дозирањето зашто стоикиометријата на тафамидисот со целниот протеин ТТР е доволна за ТТР тетрамерот. Изложеноста на тафамидис кај пациентите со сериозни хепатални нарушувања е непозната.

##### *Бубрежни нарушувања*

Тафамидис не е посебно разгледуван во одделна студија кај пациентите со бубрежни нарушувања. Влијанието на креатинин клиренсот врз фармакокинетиката на тафамидис беше проценувано во популациска фармакокинетичка анализа кај пациенти со креатинин клиренс повисок од 18 мл/мин. Фармакокинетичките проценки индицираат дека нема разлика во очигледниот орален клиренс на тафамидис кај пациентите со креатинин клиренс понизок од 80 мл/мин во споредба со оние со креатинин клиренс повисок или еднаков на 80 мл/мин. Се смета дека не е потребно приспособување на дозата за нив.

##### *Постари лица*

Врз основа на фармакокинетичките резултати од популацијата, испитаниците  $\geq 65$  години имаа во просек 15% пониска проценка на очигледниот орален клиренс во стабилна состојба во споредба со тие помлади од 65 години. Сепак, разликата во клиренсот резултира со зголемувања  $< 20\%$  во средниот Стах и АУС во споредба со помладите испитаници и не е клинички значајна.

#### Фармакокинетички/фармакодинамички односи

Податоците *ин vitro* индицираат дека тафамидис не ги инхибира значајно цитохром Р450 ензимите CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Не се очекува тафамидис да предизвика клинички релевантни интеракции со лекови што се должат на индукцијата на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

Студиите *ин vitro* укажуваат на тоа дека не е веројатно тафамидис да предизвика интеракции со лекови при клинички релевантни концентрации со супстрати на UDP-глицуронозилтрансфераза (UGT) системски. Тафамидис може да ги инхибира интестиналните активности на UGT1A1.

Тафамидис покажа низок потенцијал да го инхибира протеинот резистентен на повеќе лекови (MDR1) (познат и како Р гликопротеин; Р-gp) системски и во гастроинтестиналниот (ГИ) тракт, транспортерот на органски катјони 2 (OCT2), транспортерот за истиснување на повеќе лекови и

токсини 1 (МАТЕ1) и МАТЕ2К, полипептидот за транспорт на органски аниони 1В1 (ОАТР1В1) и ОАТР1В3 при клинички релевантни концентрации.

### 5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Неклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања на безбедносната фармакологија, плодноста и раниот ембрионски развој, генотоксичност и карциногеност.

При испитувањата на токсичноста при повторливо дозирање и на карциногеноста, црниот дроб се појавува како целен орган за токсичност во различните тестирани видови. Ефектите на црниот дроб се забележуваат при изложувања приближно  $\geq 2,5$  пати поголеми од човечкото АUC во стабилна состојба при клинички дози на тафамидис меглумин од 20 мг.

Во студијата за развојна токсичност кај зајаци, забележан е мал пораст во скелетните деформации и варијации, абортуси кај неколку женки, намалено ембрио-фетално преживување и намалување на тежината на фетусот во однос на изложувањата приближно  $\geq 7,2$  пати, врз основа на човечкото АUC во стабилна состојба при клинички дози на тафамидис меглумин од 20 мг.

Во студијата за пренатален и постнатален развој со тафамидис кај стаорците, забележано е намалување во преживувањето на младенчињата и нивна намалена тежина по давање доза кај мајката за време на бременоста и доењето со дози од 15 и 30 мг/кг/дневно. Намалената тежина на младенчињата кај мажјаци се поврзува со задоцнетото сексуално созревање (препуцијално разделување) при 15 мг/кг/дневно. Забележана е нарушена изведба во тестот со воден лавиринт за учење и меморија со 15 мг/кг/дневно. NOAEL за одржливост и развој во потомството на генерацијата F1 по дадена доза кај мајката со тафамидис за време на бременоста и доењето беше 5 мг/кг/дневно (човечка еквивалентна доза = 0,8 мг/кг/дневно), доза што е приближно 4,6 пати поголема од клиничката доза на тафамидис меглумин од 20 мг.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

#### Обвивка на капсулата

Желатин (Е441)  
Глицерин (Е422)  
Жолт железен оксид (Е 172)  
Сорбитан  
Сорбитол (Е420)  
Манитол (Е421)  
Титаниум диоксид (Е171)  
Прочистена вода

#### Содржина на капсулата

Макрогол 400 (Е1521)  
Сорбитан моноолеат (Е494)  
Полисорбат 80 (Е433)

#### Масило за жигот (Орасоде пурпурна)

Етил алкохол  
Изопропил алкохол



Прочистена вода  
Макрогол 400 (E1521)  
Поливинил ацетат фталат  
Пропилен гликол (E1520)  
Кармин (E120)  
Бриллијантно син FCF (E133)  
Амониум хидроксид (E527) 28%

#### **6.2 Инкомпатибилност**

Нема.

#### **6.3 Рок на употреба**

2 години

#### **6.4 Начин на чување**

Да не се складира на температура повисока од 25 °C.

#### **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/ Хартиен перфориран блистер со единечна доза.

Големини на пакувањата: пакување 30 x 1 меки капсули.

#### **6.6 Посебни мерки на претпазливост при фрлање на неискористените производи или отпадни материјали**

Сите неискористени медицински производи или отпадни материјали мора да се фрлат согласно локалните барања.

### **7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

**ЦАРСО ПХАРМ ДООЕЛ**  
Ул.34 бр.5А Илинден  
1000 Скопје, Р.Северна Македонија

### **8. БРОЕВИ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

11-336/3

### **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

Прво одобрение: 10.03.2017  
Последно одобрение: 21.06.2018

### **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јули 2021 г.