

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tafamidis Zentiva 61 mg cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 61 mg de tafamidis micronizado.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula blanda contiene 26 mg de sorbitol (E 420).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsula de color marrón rojizo, opaca, de forma oblonga (de aproximadamente 20 mm), que contiene una suspensión de color blanco a rosa, con la impresión “200” en tinta blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tafamidis Zentiva está indicado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía (mATTR-CM).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis o miocardiopatía.

Si hay una sospecha en pacientes que presentan antecedentes médicos específicos o signos de insuficiencia cardíaca o miocardiopatía, el diagnóstico etiológico se debe llevar a cabo por un médico con experiencia en el manejo de la amiloidosis o miocardiopatía para confirmar la mATTR-CM y excluir la amiloidosis AL antes de comenzar el tratamiento con tafamidis, utilizando herramientas de evaluación apropiadas tales como: gammagrafía ósea y evaluación de sangre/orina, y/o evaluación histológica por biopsia, y la genotipación de la transtiretina para caracterizarla como hereditaria.

Posología

La dosis recomendada es una cápsula de tafamidis 61 mg por vía oral una vez al día (ver sección 5.1).

Tafamidis Zentiva 61 mg (tafamidis) corresponde a 80 mg de tafamidis meglumina. Tafamidis y tafamidis meglumina no son intercambiables por mg (ver sección 5.2).

Se debe iniciar el tratamiento con tafamidis lo antes posible en el curso de la enfermedad cuando el beneficio clínico en la progresión de la enfermedad puede ser más evidente. Por el contrario, cuando el daño cardíaco relacionado con el amiloide está más avanzado, como en la clase III de la NYHA, la decisión de comenzar o mantener el tratamiento se debe tomar según el criterio de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis o miocardiopatía (ver sección 5.1). Hay datos clínicos limitados en pacientes con clase IV de la NYHA.

Si el paciente vomita poco después de la administración y se identifica la cápsula de tafamidis intacta, se debe administrar una dosis adicional de este medicamento siempre que sea posible. Si no se identifica la cápsula, no es necesaria una dosis adicional, sino que se reanudará la administración de tafamidis al día siguiente de forma habitual.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática y renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 ml/min). No se ha estudiado tafamidis en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda precaución (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de tafamidis en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas blandas deben tragarse enteras y sin aplastar ni cortar. Tafamidis se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración de tafamidis y continuar utilizándolos durante un mes tras la suspensión del tratamiento con tafamidis (ver sección 4.6).

Tafamidis se debe añadir al tratamiento estándar de los pacientes con amiloidosis por transtiretina. Como parte de este tratamiento estándar, los médicos deben hacer un seguimiento de los pacientes y continuar evaluando la necesidad de otro tratamiento, incluido el trasplante de órganos. No hay datos disponibles sobre el uso de tafamidis en el trasplante de órganos; por lo tanto, el tratamiento con tafamidis debe suspenderse en pacientes sometidos a un trasplante de órganos.

Pueden aumentar los análisis de la función hepática y disminuir la tiroxina (ver sección 4.5 y 4.8).

La administración concomitante de tafamidis con sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) puede aumentar la exposición al sustrato de BCRP. En caso de administración concomitante, se debe monitorizar a los pacientes para detectar si aparecen reacciones adversas relacionadas con el sustrato de BCRP, y se puede considerar una reducción de la dosis del sustrato de BCRP (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene 26 mg de sorbitol en cada cápsula. El sorbitol es una fuente de fructosa.

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un estudio en voluntarios sanos, 20 mg de tafamidis meglumina no indujo ni inhibió la enzima del citocromo P450 CYP3A4.

Tafamidis inhibe *in vitro* el transportador de salida BCRP a la dosis de 61 mg/día de tafamidis con $CI_{50} = 1,16 \mu M$ y puede provocar interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de dicho transportador (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina, atorvastatina, apixabán, rivaroxabán, imatinib). En un estudio clínico en voluntarios sanos, la exposición al sustrato de BCRP, rosuvastatina, aumentó aproximadamente el doble tras la administración de múltiples dosis diarias de 61 mg de tafamidis. Por lo tanto, se debe monitorizar a los pacientes para detectar reacciones adversas relacionadas con sustratos de BCRP cuando se utilicen de forma concomitante con tafamidis. Se puede considerar una reducción de la dosis del sustrato de BCRP (ver sección 4.4).

De igual modo, tafamidis inhibe los transportadores de captación OAT1 y OAT3 (transportadores de aniones orgánicos) con $CI_{50} = 2,9 \mu M$ y $CI_{50} = 2,36 \mu M$, respectivamente, y puede provocar interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de dichos transportadores (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Según los datos *in vitro*, se determinó que los cambios máximos previstos en el AUC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran inferiores

a 1,25 para la dosis de 61 mg de tafamidis; por lo tanto, no se espera que la inhibición de los transportadores OAT1 u OAT3 por tafamidis dé lugar a interacciones clínicamente significativas.

No se han realizado estudios de interacciones que evalúen el efecto de otros medicamentos sobre tafamidis.

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de tiroxina total, sin un cambio concomitante en la tiroxina libre (T4) u hormona estimulante del tiroides (TSH). Esta observación en los valores de tiroxina total probablemente sea el resultado de la reducción de la unión de la tiroxina a la TTR o al desplazamiento debido a la alta afinidad de unión que tafamidis tiene con el receptor de la tiroxina TTR. No se han observado hallazgos clínicos correspondientes concordantes con la disfunción tiroidea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con tafamidis, y hasta un mes tras finalizar el tratamiento, debido a su prolongada semivida.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tafamidis en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para el desarrollo (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar tafamidis durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Los datos disponibles en animales muestran que tafamidis se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Tafamidis no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha observado alteración de la fertilidad en los estudios preclínicos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sobre la base del perfil farmacodinámico y farmacocinético, se cree que la influencia de tafamidis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad reflejan la exposición de 176 pacientes con ATTR-CM a 80 mg (administrados como 4 x 20 mg) de tafamidis meglumina administrados diariamente en un ensayo controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados de ATTR-CM (ver sección 5.1).

La frecuencia de reacciones adversas en pacientes tratados con 80 mg de tafamidis meglumina fue en general, similar y comparable al placebo.

Las siguientes reacciones adversas se reportaron de forma más frecuente en pacientes tratados con 80 mg de tafamidis meglumina en comparación con placebo: flatulencia [8 pacientes (4,5%) frente a 3 pacientes (1,7%)] y análisis de la función hepática incrementada [6 pacientes (3,4%) frente a 2 pacientes (1,1%)]. No se ha establecido una relación causal.

Los datos de seguridad de tafamidis 61 mg proceden de su estudio de extensión a largo plazo en abierto.

Tabla de reacciones adversas

Se enumeran a continuación las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) MedDRA y las categorías de frecuencia utilizando la convención estándar: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas enumeradas en la tabla siguiente proceden de los datos clínicos acumulados de los participantes con ATTR-CM.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Prurito

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Existe una experiencia clínica mínima con la sobredosis. Durante los ensayos clínicos, dos pacientes diagnosticados de miocardiopatía amiloide por transtiretina (ATTR-CM) ingirieron accidentalmente una dosis única de tafamidis meglumina de 160 mg sin que apareciera ningún acontecimiento adverso relacionado. La máxima dosis de tafamidis meglumina administrada a voluntarios sanos en un ensayo clínico fue de 480 mg como una dosis única. A esta dosis hubo una reacción adversa relacionada con el tratamiento, consistente en un orzuelo leve.

Tratamiento

En caso de sobredosis, se deben establecer medidas de apoyo estándar según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX08

Mecanismo de acción

Tafamidis es un estabilizador selectivo de la TTR. Tafamidis se une a la TTR en los sitios de unión de la tiroxina, estabiliza el tetrámero y ralentiza la disociación en monómeros, el paso limitante en el proceso amiloidogénico.

Efectos farmacodinámicos

La amiloidosis por transtiretina es una enfermedad muy debilitante inducida por la acumulación de varias proteínas fibrilares insolubles, o amiloide, dentro de los tejidos en cantidades suficientes como para afectar a la función normal. La disociación del tetrámero de transtiretina en monómeros es el paso limitante en la patogenia de la amiloidosis por transtiretina. Los monómeros plegados sufren una desnaturalización parcial para producir unos intermediarios monoméricos amiloidogénicos con un plegamiento diferente. El ensamblaje posterior incorrecto de estos productos intermedios da lugar a oligómeros solubles, filamentos, filamentos y fibrillas de amiloide. Tafamidis se une con cooperatividad negativa a los dos sitios de unión de la tiroxina en la forma tetramérica nativa de la transtiretina y evita su disociación en monómeros. La inhibición de la disociación del tetrámero de TTR es el fundamento del uso de tafamidis en pacientes con mATTR-CM.

Se utilizó un ensayo de estabilización de la TTR como marcador farmacodinámico y se evaluó la estabilidad del tetrámero de TTR.

Tafamidis estabilizó los tetrámeros de 14 variantes de TTR probados clínicamente después de una dosis diaria de tafamidis. Tafamidis también estabilizó el tetrámero de TTR de 25 variantes probadas *ex vivo*, demostrando así la estabilización de la TTR de 40 genotipos de la TTR amiloidogénicos.

En un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado (ver la sección “Eficacia clínica y seguridad”), se observó estabilización de la TTR en el mes 1 y se mantuvo hasta el mes 30.

Los biomarcadores asociados con la insuficiencia cardíaca (NT-proBNP y troponina I) favorecieron a tafamidis sobre el placebo.

Eficacia clínica y seguridad

Se demostró la eficacia en un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado de 3 grupos en 441 pacientes con ATTR-CM, de los cuales 63 presentaban ATTR-CM hereditario.

Los pacientes fueron aleatorizados a tafamidis meglumina 20 mg (n = 88) u 80 mg (administrados como cuatro cápsulas de tafamidis meglumina de 20 mg) (n = 176) o placebo equivalente (n = 177) una vez al día, además del tratamiento estándar (por ejemplo, diuréticos) durante 30 meses. La asignación al tratamiento se estratificó por la presencia o ausencia de un genotipo TTR variante, así como por la gravedad de la enfermedad basal (clase de la NYHA). La Tabla 1 describe las características demográficas de los pacientes y las características basales.

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes y características basales

Característica	Tafamidis agrupado N = 264	Placebo N = 177
Edad — año		
Media (desviación estándar)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (mínima, máxima)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Sexo — número (%)		
Hombre	241 (91,3)	157 (88,7)
Mujer	23 (8,7)	20 (11,3)
Genotipo <i>TTR</i> — número (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
Otros	201 (76,1)	134 (75,7)
Clase de la NYHA — número (%)		
Clase I de la NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Clase II de la NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Clase III de la NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Abreviaturas: ATTRm = amiloidosis por transtiretina variante, NYHA = Asociación del Corazón de Nueva York.

El análisis principal utilizó una combinación jerárquica aplicando el método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) a la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares, que se define como el número de veces que un sujeto es hospitalizado (es decir, ingresado en un hospital) por enfermedades cardiovasculares. El método comparó a cada paciente con cualquier otro paciente dentro de cada estrato, por pares que proceden de forma jerárquica, utilizando la mortalidad por cualquier causa seguida de la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares cuando los pacientes no pueden diferenciarse en función de la mortalidad.

Este análisis demostró una reducción significativa ($p = 0,0006$) en la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares en el grupo de dosis de 20 mg y 80 mg de tafamidis agrupado frente a placebo (Tabla 2).

Tabla 2: Análisis principal utilizando el método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) a la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares

Análisis principal	Tafamidis agrupado N = 264	Placebo N = 177
Número (%) de sujetos vivos* en el mes 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Promedio de hospitalizaciones por causas cardiovasculares durante 30 meses (por paciente y por año) entre las personas vivas en el mes 30†	0,297	0,455

Valor p del método F-S	0,0006
------------------------	--------

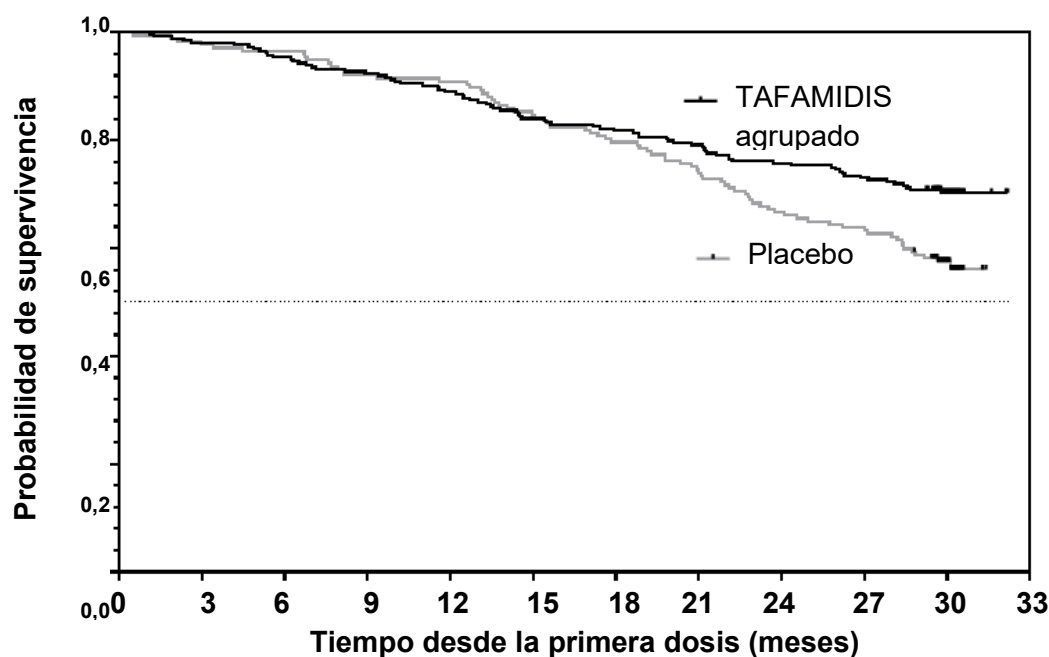
* El trasplante de corazón y la implantación de dispositivos de asistencia mecánica cardíaca se consideran indicadores de cercanía a estadios finales. Como tal, estos sujetos se tratan en el análisis como equivalentes a fallecimiento. Por lo tanto, dichos sujetos no están incluidos en el recuento de “Número de sujetos vivos en el mes 30”, incluso si dichos sujetos están vivos según la evaluación de seguimiento del estado vital a los 30 meses.

† Media descriptiva entre los que sobrevivieron a los 30 meses.

El análisis de los componentes individuales del análisis principal (mortalidad por cualquier causa y hospitalización por causas cardiovasculares) también demostró reducciones significativas para tafamidis frente a placebo.

El cociente de riesgo del modelo de riesgo proporcional de Cox de la mortalidad por cualquier causa para tafamidis agrupado fue de 0,698 (IC del 95% 0,508; 0,958), lo que indica una reducción del 30,2% en el riesgo de muerte en relación con el grupo placebo ($p = 0,0259$). En la figura 1 se presenta un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta evento para la mortalidad por cualquier causa.

Figura 1: Mortalidad por cualquier causa*



Sujetos que permanecen en riesgo
(acontecimientos acumulativos)

TAFAMIDIS	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
agrupado	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

* Los trasplantes de corazón y los dispositivos de asistencia mecánica cardíaca se tratan como muerte. Cociente de riesgo del modelo de riesgo proporcional de Cox con el tratamiento, genotipo de la TTR (variante y otro) y la clasificación inicial de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) (clases I y II de la NYHA combinadas y clase III de la NYHA) como factores.

Hubo significativamente menos hospitalizaciones por causas cardiovasculares con tafamidis en comparación con placebo con una reducción en el riesgo del 32,4% (Tabla 3).

Tabla 3: frecuencia de hospitalización relacionada con enfermedades cardiovasculares

	Tafamidis agrupado N = 264	Placebo N = 177
Número total (%) de sujetos con hospitalizaciones por causas cardiovasculares	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizaciones por causas cardiovasculares por año*	0,4750	0,7025
Diferencia de tratamiento de tafamidis agrupado frente a placebo (razón de riesgo relativo)*	0,6761	
Valor p*	<0,0001	

Abreviatura: NYHA = Asociación del Corazón de Nueva York.

* Este análisis se basó en un modelo de regresión de Poisson con tratamiento, genotipo de la TTR (variante y otro), clasificación inicial de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) (clases I y II de la NYHA combinadas y clase III de la NYHA), tratamiento según interacción del genotipo de la TTR y tratamiento según la clasificación inicial de la NYHA como factores.

El efecto del tratamiento de tafamidis sobre la capacidad funcional y el estado de la salud se evaluó mediante el test de la marcha de 6 minutos (6MWT) y la puntuación del Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City-resumen general (KCCQ-OS) (compuesto por los dominios síntoma total, limitación física, calidad de vida y limitación social), respectivamente. Se observó un efecto significativo del tratamiento que favorece a tafamidis por primera vez en el mes 6 y se mantuvo constante hasta el mes 30 tanto en la distancia del 6MWT como en la puntuación del KCCQ-OS (Tabla 4).

Tabla 4: 6MWT, KCCQ-OS y puntuaciones de los dominios que lo componen

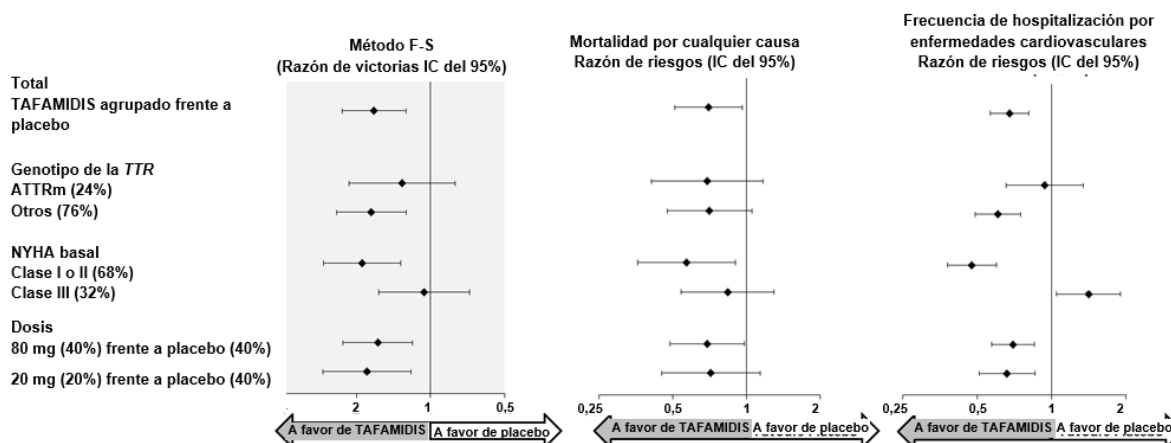
Variables	Media basal (DE)		Cambio desde el inicio hasta el mes 30, media de mínimos cuadrados (EE)		Diferencia de tratamiento frente a placebo, media de mínimos cuadrados (IC del 95%)	Valor p
	Tafamidis agrupado N = 264	Placebo N = 177	Tafamidis agrupado	Placebo		
6MWT* (metros)	350,55 (121,30)	353,26 (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)	$p<0,0001$

* Los valores más altos indican un mejor estado de salud.

Abreviaturas: 6MWT = test de la marcha de 6 minutos; KCCQ-OS = Cuestionario de miocardiopatía de Kansas-City-resumen general; IC = intervalo de confianza.

Los resultados del método F-S representados por la razón de victorias (win ratio) para la variable combinada y sus componentes (mortalidad por cualquier causa y frecuencia de hospitalización por causas cardiovasculares) favorecieron sistemáticamente a tafamidis frente a placebo por dosis y en todos los subgrupos (variante, otros y clases I y II, y III de la NYHA), excepto por la frecuencia de hospitalización relacionada con enfermedades cardiovasculares en la clase III de la NYHA (Figura 2) que es mayor en el grupo tratado con tafamidis en comparación con placebo (ver sección 4.2). Los análisis del 6MWT y KCCQ-OS también favorecieron a tafamidis frente a placebo en cada subgrupo.

Figura 2: Resultados del método F-S y componentes por subgrupo y dosis



Abreviaturas: ATTRm = amiloidosis por transtiretina variante, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, IC = intervalo de confianza.

* Los resultados del método de F-S se presentaron utilizando la razón de victorias (basado en la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalización por causas cardiovasculares). El cociente de victoria es el número de “victorias” de pares de pacientes tratados dividido por el número de “victorias” de pares de pacientes con placebo. Los trasplantes de corazón y los dispositivos de asistencia mecánica cardíaca se tratan como muerte.

Tras la aplicación del método de F-S para cada grupo de dosis individualmente, tafamidis redujo la combinación de la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares para ambas dosis de 80 mg y 20 mg en comparación a placebo ($p=0,0030$ y $p=0,0048$, respectivamente). Los resultados del análisis primario, 6MWT en el mes 30 y KCCQ-OS en el mes 30 fueron estadísticamente significativos para ambas dosis de tafamidis meglumina 80 mg y 20 mg en comparación a placebo, con resultados similares para ambas dosis.

Los datos de eficacia de tafamidis 61 mg no se encuentran disponibles ya que esta dosis no ha sido evaluada en el estudio fase 3 doble ciego, controlado con placebo y randomizado. La biodisponibilidad relativa de tafamidis 61 mg es similar a la de tafamidis meglumina 80 mg en el estado de equilibrio (ver sección 5.2).

La administración a voluntarios sanos de una dosis oral única supratrapéutica de 400 mg de solución de tafamidis meglumina no mostró prolongación del intervalo QTc.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tafamidis en todos los grupos de la población pediátrica en amiloidosis por transtiretina (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de la cápsula blanda una vez al día, se alcanza la concentración pico máxima (C_{max}) en una mediana de tiempo (t_{max}) de 4 horas para tafamidis 61 mg y 2 horas para tafamidis meglumina

80 mg (4 x 20 mg) tras su administración en ayunas. La toma concomitante de una comida de alto contenido en grasas y en calorías alteró la velocidad de la absorción, pero no su magnitud. Estos resultados respaldan la administración de tafamidis con o sin alimentos.

Distribución

Tafamidis se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (>99%). El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio es de 18,5 litros.

La extensión de la unión de tafamidis a las proteínas plasmáticas se ha evaluado utilizando plasma animal y humano. La afinidad de tafamidis por la TTR es mayor que la de la albúmina. Por lo tanto, en plasma, es probable que tafamidis se una preferentemente a la TTR a pesar de la concentración significativamente más alta de albúmina (600 μ M) en relación con la TTR (3,6 μ M).

Biotransformación y eliminación

No hay datos explícitos de una eliminación biliar de tafamidis en humanos. Los datos preclínicos sugieren que tafamidis se metaboliza por glucuronidación y se elimina por vía biliar. Esta vía de biotransformación es verosímil en el ser humano, ya que aproximadamente el 59% de la dosis administrada total se recupera en las heces, y aproximadamente el 22% en la orina. Según los resultados farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento oral aparente de tafamidis es de 0,263 l/h y la semivida media de la población es de aproximadamente 49 horas.

Linealidad con la dosis y el tiempo

La exposición a una dosis diaria de tafamidis meglumina aumentó al aumentar la dosis hasta 480 mg en dosis única y en dosis múltiples hasta 80 mg/día. En general, los aumentos fueron proporcionales o casi proporcionales a la dosis y el aclaramiento de tafamidis fue estacionario con el tiempo.

La biodisponibilidad relativa de tafamidis 61 mg es similar a tafamidis meglumina 80 mg en estado de equilibrio. Tafamidis y tafamidis meglumina no son intercambiables por mg.

Los parámetros farmacocinéticos fueron similares tras la administración única y repetida de 20 mg de tafamidis meglumina, indicando que no se produce inducción ni inhibición del metabolismo de tafamidis.

Los resultados de la administración de 15 mg a 60 mg de solución oral de tafamidis meglumina una vez al día durante 14 días demostraron que en el día 14 se había alcanzado el estado de equilibrio.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos indicaron una disminución de la exposición sistémica (aproximadamente el 40%) y un aumento del aclaramiento total (0,52 l/h frente a 0,31 l/h) de tafamidis meglumina en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9, ambos extremos incluidos) en comparación con los voluntarios sanos, debido a una mayor fracción no unida de tafamidis. Puesto que los pacientes con insuficiencia hepática moderada presentan unas concentraciones menores de TTR que los sujetos sanos, no es necesario ajustar la dosis porque la estequiometría de tafamidis con su proteína objetivo TTR sería suficiente para estabilizar el tetrámero de TTR. Se desconoce la exposición a tafamidis en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

Tafamidis no se ha evaluado específicamente en un estudio especializado de pacientes con insuficiencia renal. La influencia del aclaramiento de creatinina en la farmacocinética de tafamidis se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 18 ml/min. Las estimaciones farmacocinéticas no indicaron diferencias en el aclaramiento oral aparente de tafamidis en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 80 ml/min en comparación con aquellos con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 80 ml/min. No se considera necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Personas de edad avanzada

En base a los resultados de farmacocinética poblacional, el aclaramiento oral aparente en estado de equilibrio estimado en los sujetos ≥ 65 años fue un promedio del 15% más bajo que el de los sujetos menores de 65 años. Sin embargo, la diferencia en el aclaramiento da lugar a $<20\%$ de aumento en la $C_{\max}$ y el AUC medios, en comparación con los sujetos más jóvenes y no es clínicamente significativa.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas.

Los datos *in vitro* indicaron que tafamidis no inhibe significativamente las enzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. No se prevé que tafamidis provoque una interacción farmacológica clínicamente relevante debido a la inducción de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Los estudios *in vitro* indican que es poco probable que tafamidis provoque interacciones farmacológicas a concentraciones clínicamente relevantes con sustratos de la UDP glucuroniltransferasa (UGT) sistémicamente. Tafamidis puede inhibir las actividades intestinales de la UGT1A1.

Tafamidis mostró una baja capacidad para inhibir a la proteína relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MDR1) (también conocida como glucoproteína P; P-gp) sistémicamente y en el tracto gastrointestinal (GI), al transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), al transportador de extrusión de multifármacos y toxinas 1 (MATE1) y MATE2K, al polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y al OATP1B3 a concentraciones clínicamente relevantes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, fertilidad y desarrollo embrionario temprano, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de carcinogenicidad, el hígado apareció como órgano diana para la toxicidad en las diferentes especies analizadas. Los efectos sobre el hígado se observaron en exposiciones aproximadamente iguales al AUC humano en estado de equilibrio a la dosis clínica de 61 mg de tafamidis.

En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo en el conejo, se observaron un ligero aumento de malformaciones y variaciones esqueléticas, abortos en algunas hembras, una disminución de la supervivencia embrionofetal y una reducción del peso fetal a exposiciones aproximadamente $\geq 2,1$ veces el AUC humano en estado de equilibrio, a la dosis clínica de 61 mg de tafamidis.

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en rata con tafamidis, se observó una disminución de la supervivencia y del peso de las crías tras la administración de la dosis materna durante la gestación y la lactancia en dosis de 15 y 30 mg/kg/día. El descenso del peso de las crías macho se asoció a un retraso de la maduración sexual (separación del prepucio) a 15 mg/kg/día. Se observó una afectación del rendimiento

en la prueba de aprendizaje y memoria con el laberinto de agua a 15 mg/kg/día. El NOAEL de viabilidad y crecimiento de la descendencia de la generación F1 tras la administración de la dosis materna con tafamidis durante la gestación y la lactancia fue de 5 mg/kg/día (dosis humana equivalente de tafamidis = 0,8 mg/kg/día), en una dosis aproximadamente igual a la dosis clínica de 61 mg de tafamidis.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cubierta de la cápsula

Gelatina (E441)
Glicerol (E422)
Solución de sorbitol sorbitán (E420)
Óxido de hierro rojo (E172)
Agua purificada

Contenido de la cápsula

Macrogol 400 (E1521)
Polisorbato 20 (E432)
Povidona K-30
Butilhidroxitolueno (E321)

Tinta de impresión (blanca)

Alcohol isopropílico
Goma laca – resinas desecradas y blanqueadas
Dióxido de titanio (E 171)
Propilenglicol (E 1520)
Laurilsulfato de sodio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres perforados unidos de PVC/OPA/Alu/PVC-PET/Alu de 10 cápsulas blandas.

Tamaños de envase: Un envase de 30 x 1 cápsulas blandas

Un envase múltiple de 90 cápsulas blandas (3 envases de 30 x 1).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Mecholupy,
102 37 Praga 10,
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.359

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).