



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-86593115-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-86593115-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER SRL solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VYNDAQEL / TAFAMIDIS MEGLUMINA, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS BLANDAS / TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 mg y VYNDAMAX / TAFAMIDIS, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS BLANDAS / TAFAMIDIS 61 mg; aprobada por Certificado N° 57.377.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER SRL propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

VYNDAQEL / TAFAMIDIS MEGLUMINA, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS BLANDAS / TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 mg y VYNDAMAX / TAFAMIDIS, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS BLANDAS / TAFAMIDIS 61 mg; los nuevos proyectos de prospecto obrantes en los documentos IF-2022-37900753-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-37900696-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-37900648-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.377, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-86593115-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.05.19 09:23:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.19 09:23:29 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

VYNDAQEL Tafamidis Meglumina Cápsulas Blandas

“AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES”

Venta bajo receta

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

COMPOSICIÓN

Cada cápsula blanda de VYNDAQEL 20 mg contiene:

Tafamidis Meglumina micronizado	20,0 mg
Polietilenglicol 400	481,0 mg
Monooleato de sorbitán	33,0 mg
Polisorbato 80	66,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Estabilizador específico de la transtiretina, código ATC: N07XX08.

INDICACIONES

VYNDAQEL está indicado para el tratamiento de la amiloidosis genética producida por depósito de transtiretina, en pacientes adultos con polineuropatía sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Tafamidis es un estabilizador selectivo de la transtiretina (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.

Propiedades Farmacodinámicas

La polineuropatía amiloidótica por transtiretina (ATTR-PN) 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 transtiretina en monómeros es el paso limitante en la patogenia de la polineuropatía amiloidótica por TTR. Los monómeros plegados sufren una desnaturalización parcial para producir unos acúmulos de amiloidógenos monoméricos intermedios con un plegamiento diferente. El mal ensamble posterior de estos productos intermedios da lugar a oligómeros solubles, profilamentos, filamentos y fibrillas de amiloide. Tafamidis se une de forma no competitiva a los dos sitios de unión de la tiroxina en la forma tetramérica natural de la transtiretina y evita su disociación en monómeros. La inhibición de la disociación del tetrámero de transtiretina es el fundamento del uso de tafamidis para retardar la progresión de la enfermedad en pacientes con ATTR-PN en estadio 1.

Se utilizó un ensayo de estabilización de la TTR como marcador farmacodinámico y se evaluó la estabilidad del tetrámero de TTR. Tafamidis estabilizó tanto el tetrámero de TTR nativa como 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.

Eficacia Clínica

El estudio pivotal de VYNDAQEL en pacientes con ATTR-PN estadio 1 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 18 meses de duración, que evaluó la seguridad y la eficacia de 20 mg de tafamidis

meglumina administrados una vez al día en 128 pacientes con polineuropatía amiloidótica por TTR, portadores de la mutación V30M y principalmente en el estadio 1 de la enfermedad; 126 de los 128 pacientes no requieren ayuda constante para deambular. Los principales criterios de valoración fueron la Puntuación de la Escala de Compromiso Neuropático de miembros inferiores (NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb*, una valoración del examen neurológico de los miembros inferiores realizada por el médico) y el cuestionario Norfolk de calidad de vida para neuropatía diabética (*Norfolk QOL-DN, Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*, un resultado comunicado por el paciente con puntuación de calidad de vida total [TQOL, por sus siglas en inglés]). Otros criterios de valoración fueron la puntuación compuesta de la función de las fibras nerviosas largas (conducción nerviosa, umbral de vibración y respuesta del ritmo cardíaco a la respiración profunda; HRDB, por sus siglas en inglés) y fibras nerviosas cortas (umbrales de dolor por calor y frío y HRDB) y evaluaciones nutricionales mediante el índice de masa corporal modificado (IMCm, es decir, el IMC multiplicado por la albúmina sérica en g/l). De los 91 pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 18 meses, 86 entraron posteriormente en un estudio abierto de extensión en el que todos recibieron 20 mg de tafamidis meglumina una vez al día durante un período adicional de 12 meses.

Después de 18 meses de tratamiento, un mayor número de pacientes tratados con VYNDAQEL se consideraron como individuos que respondieron al tratamiento según la escala NIS-LL (cambio de menos de 2 puntos en NIS-LL) en comparación con los que recibieron placebo. En la siguiente tabla se proporcionan los resultados de los análisis predefinidos de los criterios de valoración primaria:

VYNDAQEL frente a placebo: NIS-LL y TQOL en el mes 18 (Estudio Fx-005)

	Placebo	VYNDAQEL
Análisis ITT predefinido	N = 61	N = 64
Individuos que respondieron al tratamiento según NIS-LL (% pacientes)	29,5%	45,3%
Diferencia (VYNDAQEL menos placebo)	15,8%	
IC 95% de la diferencia (valor p)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (EE) de la TQOL respecto al basal	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Diferencia en la media de los mínimos cuadrados (EE)	-5,2 (3,31)	
IC 95% de la diferencia (valor p)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Análisis de Eficacia Evaluable predefinida	N = 42	N = 45
Individuos que respondieron al tratamiento según NIS-LL (% pacientes)	38,1%	60,0%
Diferencia (VYNDAQEL menos placebo)	21,9%	
IC 95% de la diferencia (valor p)	1,4%, 42,4% (0,041)	
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (EE) de la TQOL respecto al basal	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Diferencia en la media de los mínimos cuadrados (EE)	-8,8 (4,32)	
IC 95% de la diferencia (valor p)	-17,4, -0,2 (0,045)	

En el análisis por ITT de los individuos que respondieron al tratamiento según la escala NIS-LL, los pacientes que antes de los 18 meses interrumpieron el tratamiento por someterse a un trasplante hepático, fueron clasificados como no respondedores. El análisis de Eficacia Evaluable pre-definido utilizó datos observados de aquellos pacientes que completaron los 18 meses de tratamiento de acuerdo al protocolo.

Los criterios de valoración secundarios demostraron que el tratamiento con VYNDAQEL resultó en un menor deterioro de la función neurológica y mejoró la situación nutricional (IMCm) en comparación con el placebo, tal y como se muestra en la siguiente tabla.

Cambios en la media de los mínimos cuadrados de los criterios de valoración secundarios desde el inicio hasta el mes 18 (Error estándar)(Población por intención de tratar)(Estudio Fx-005)

	Placebo	VYNDAQEL	Valor de p	Cambio porcentual con VYNDAQEL respecto al placebo
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (EE) de NIS-LL respecto al medio	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%

Cambio en la media de los mínimos cuadrados (EE) de “fibras largas” respecto al inicio	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (EE) de “fibras cortas” respecto al inicio	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (EE) de IMCm respecto al inicio	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	< 0,0001	NA

IMCm se obtuvo del producto de la albúmina sérica y el índice de Masa Corporal.

Basados en un análisis de varianza con medidas repetidas utilizando un modelo que incluía el cambio desde el basal como variable dependiente, una matriz de covarianza no estructurada, el tratamiento, el mes y el tratamiento por mes como efectos fijos, y el sujeto como efecto aleatorio.

NA = no aplica

En el estudio abierto de extensión, la tasa de cambio en NIS-LL durante los 12 meses del tratamiento fue similar a la observada en los pacientes aleatorizados y tratados con tafamidis en el estudio doble ciego de 18 meses de duración.

Aunque los datos son escasos (un estudio abierto con 21 pacientes), teniendo en cuenta el mecanismo de acción de tafamidis y los resultados sobre la estabilización TTR, se espera que VYNDAQEL sea beneficioso en pacientes con polineuropatía amiloidótica TTR en estadio 1 debida a otras mutaciones distintas a V30M.

Los efectos de tafamidis se han evaluado en un estudio doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado de 3 grupos, en 441 pacientes con amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria con miocardiopatía. El análisis primario de tafamidis meglumina (20 mg y 80 mg) agrupado frente a placebo, demostró una reducción significativa ($p=0,0006$) en la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares.

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Tras la administración oral de la cápsula blanda una vez al día, se alcanza la concentración plasmática máxima (C_{max}) dentro de una mediana de tiempo (t_{max}) de 4 horas cuando la administración se realiza en ayunas. La administración concomitante de una comida con alto contenido en grasas y en calorías, alteró la velocidad de absorción, pero no su magnitud. Estos resultados respaldan la administración de tafamidis con o sin alimentos.

Distribución

VYNDAQEL se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (>99%). El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio es de 16 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 por 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).

Metabolismo y eliminación

No hay pruebas explícitas de una eliminación biliar de tafamidis en las personas. Los datos preclínicos sugieren que VYNDAQEL 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 clearance oral aparente de tafamidis meglumina es de 0,228 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 clearance de tafamidis fue estacionario con el tiempo.

Los parámetros farmacocinéticos fueron similares tras la administración única y repetida de una dosis 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 de la clearance 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. Debido a que los pacientes con insuficiencia hepática moderada presentan unas concentraciones menores de TTR que los voluntarios sanos, no es necesario ajustar la dosis porque la estequiometría de tafamidis con su proteína objetivo TTR sería suficiente para estabilizar el tetrámero 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 clearance de creatinina en la farmacocinética de tafamidis se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con un clearance de creatinina superior a 18 ml/min. Las estimaciones farmacocinéticas no indicaron diferencias en el clearance oral aparente de tafamidis en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 80 ml/min en comparación con aquellos con un clearance 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, la clearance oral aparente en estado de equilibrio estimado en los sujetos mayores de 65 años fue un promedio del 15% más bajo que la de los sujetos menores de 65 años. Sin embargo, la diferencia en el clearance da lugar a <20% de aumento en la C_{max} y el ABC 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con polineuropatía amiloidótica transtiretina.

Posología recomendada

La dosis recomendada de VYNDAQEL es de 20 mg por vía oral una vez al día.

Si el paciente vomita poco después de la administración y se identifica la cápsula de VYNDAQEL, deberá administrarse una dosis adicional de VYNDAQEL siempre que sea posible. Si no se identifica la cápsula, no es necesaria una dosis adicional, sino que se reanudará la administración de VYNDAQEL al día siguiente en forma habitual.

Método de administración

Administración por vía oral.

Las cápsulas blandas deben tragarse enteras, sin aplastarlas ni cortarlas y pueden tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración de VYNDAQEL y continuar la utilización del método anticonceptivo hasta 1 mes después de terminar el tratamiento con VYNDAQEL.

VYNDAQEL debe ser añadido al tratamiento estándar de los pacientes con ATTR-PN. Como parte de este tratamiento estándar, los médicos deben monitorear a los pacientes y continuar evaluando la necesidad de otro tratamiento, incluido el trasplante hepático. Debido a que no hay datos disponibles sobre el uso de VYNDAQEL después del trasplante hepático, este debería ser discontinuado en pacientes que hayan sido sometidos a trasplante hepático.

Este medicamento contiene una cantidad de sorbitol no superior a 44 mg en cada cápsula. El sorbitol es una fuente de fructosa.

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

El contenido de sorbitol en medicamentos por vía oral, puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

In vitro, tafamidis inhibe el flujo de transporte BCRP (proteína resistente al cáncer de mama) con $IC_{50}=1.16 \mu M$ y puede ocasionar interacción fármaco con fármaco en concentraciones clínicas relevantes con sustratos de este transportador (ej. metotrexano, rosuvastatina, imatinib). En un estudio clínico en voluntarios sanos, la exposición al sustrato de BCRP, rosuvastatina, aumentó aproximadamente el 2 veces tras la administración de múltiples dosis de 61 mg de tafamidis al día. De la misma manera, tafamidis inhibe los transportadores OAT1 y OAT3 (transportes aniónicos orgánicos) con $IC_{50}=2,9 \mu M$ y $IC_{50}=2,36 \mu M$, respectivamente y puede causar interacción fármaco con fármaco a concentraciones clínicamente relevantes con sustratos de estos transportadores (ej. medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, bumetadina, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina)

Según los datos *in vitro*, se determinó que los cambios máximos previstos en el ABC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran inferiores a 1,25 para la dosis de 20 mg de tafamidis meglumina; 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 realizados estudios de interacciones que evalúen el efecto de otros medicamentos sobre tafamidis meglumina.

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 transtiretina (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 con disfunción tiroidea.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Los datos de los estudios pre-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los datos convencionales de farmacología de seguridad, fertilidad, desarrollo embrionario temprano, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas y de carcinogenicidad, el hígado apareció como el órgano afectado para la toxicidad en las diferentes especies analizadas. Los efectos sobre el hígado se observaron a exposiciones aproximadamente $\geq 2,5$ veces de la exposición humana en estado de equilibrio a la dosis clínica de 20 mg de tafamidis meglumina.

En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo en el conejo, se observó un ligero aumento de malformaciones y variaciones esqueléticas, una disminución de la supervivencia embriofetal y una reducción del peso fetal a exposiciones aproximadamente $\geq 7,2$ veces el ABC humano en estado de equilibrio a la dosis clínica de 20 mg de tafamidis meglumina.

En el estudio de desarrollo perinatal y posnatal en las ratas con tafamidis, se observó una disminución de la supervivencia y del peso de las crías tras el tratamiento materno durante la gestación y la lactancia en dosis de 15 y 30 mg/kg/día. El descenso del peso fetal de los machos se asoció a un retraso de la maduración sexual (separación del prepucio) a 15 mg/kg/día. Se observó una afectación del rendimiento de 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 el tratamiento materno con tafamidis durante la gestación y la lactancia fue de 5 mg/kg/día (dosis humana equivalente de 0,8 mg/kg/día), en una dosis aproximadamente 4,6 veces mayor que la dosis clínica de 20 mg de tafamidis meglumina.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No hay datos relativos al uso de VYNDAQEL en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para el desarrollo. No se recomienda utilizar VYNDAQEL durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil, si no están 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 o niños. VYNDAQEL no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha observado alteración de la fertilidad en los estudios preclínicos.

EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

Población pediátrica

Tafamidis no debe utilizarse en la población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

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

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 (clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min). No se ha estudiado tafamidis meglumina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda precaución.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos clínicos que se describen a continuación reflejan la exposición de 127 pacientes con polineuropatía amiloidótica TTR a 20 mg de tafamidis meglumina, administrados diariamente durante un promedio de 538 días (intervalo entre 15 y 994 días). Las reacciones adversas fueron en general de intensidad leve o moderada.

Tabla de Reacciones Adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ y raras: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad. Las reacciones adversas reportadas en el programa clínico en el siguiente listado reflejan la frecuencia a la que ocurrieron en el estudio de Fase 3, doble ciego, placebo, controlado (Fx-005).

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario
	Infección vaginal
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
	Dolor en abdomen alto

Reportes de reacciones adversas sospechadas

Es importante reportar las reacciones adversas sospechadas luego de la autorización de venta del producto medicinal. Permite continuar monitoreando el balance riesgo/beneficio del producto medicinal. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa, siguiendo los lineamientos locales del país.

SOBREDOSIS

Síntomas

Existe una experiencia clínica mínima con la sobredosis. Durante los ensayos clínicos, dos pacientes diagnosticados de miocardiopatía amiloide por transtiretina 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. Hubo un evento adverso leve, relacionado al tratamiento; formación de orzuelos; a esta dosis.

Tratamiento:

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

PRESENTACIONES

Envase con 30 cápsulas blandas.

CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

E.M.A.M.S. Certificado N°57.377

Elaborado por: Catalent Pharma Solutions LCC, St. Petersburg, Estados Unidos
Acondicionado por: AndersonBrecon Inc. Rockford, Estados Unidos
Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha última revisión:
LPD: 17/May/2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-86593115 PROSP Vyndaquel

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.19 21:05:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.19 21:05:25 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

VYNDAMAX Tafamidis 61 mg Cápsulas blandas

“AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES”

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN

Cada cápsula blanda de VYNDAMAX 61 mg contiene:

Tafamidis	61,0 mg
Polietilenglicol 400	471,1 mg
Polisorbato 20	55,5 mg
Povidona K90	12,0 mg
Butilhidroxitolueno	0,4 mg
Gelatina	217,3 mg
Mezcla de glicerina y sorbitol	150,6 mg
Óxido de hierro rojo	1,29 mg
Agua purificada*	c.s.
Tinta blanca Opacode (WB)**	≤ 0,8 mg

* Se elimina durante el proceso de fabricación.

** Contiene: Alcohol etílico SDA 35A (24,9% p/p)*, Hidróxido de amonio al 28% (0,9% p/p), Alcohol isopropílico (8,2% p/p)*, Agua purificada (9,9% p/p)*, Polietilenglicol 400 (2,3% p/p), Ftalato de acetato de polivinilo (10,4% p/p), Propilenglicol (24,0% p/p), Dióxido de titanio (19,6% p/p).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Estabilizador selectivo de la transtiretina, código ATC: N07XX08.

INDICACIONES

VYNDAMAX está indicado para el tratamiento de la cardiomiopatía por amiloidosis producida por depósito de transtiretina (ATTR-CM), de tipo natural o hereditaria, en pacientes adultos para reducir la mortalidad y las internaciones por causas cardiovasculares.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Tafamidis es un estabilizador selectivo de la transtiretina (TTR). Tafamidis se une a la TTR en los sitios de unión de la tiroxina, que estabiliza el tetrámero y ralentiza la disociación en monómeros, el paso que limita la velocidad del proceso amiloidogénico.

Propiedades Farmacodinámicas

Se utilizó un ensayo patentado de estabilización de la TTR como marcador farmacodinámico y se evaluó la estabilidad del tetrámero de TTR *ex vivo*. El ensayo de estabilización de la TTR cuantifica la determinación inmunoturbidimétrica del tetrámero de TTR estable en plasma antes y después del tratamiento con desnaturalización *in vitro* de 2 días con urea. Mediante este ensayo patentado, se observa una tendencia dependiente de la dosis para una mayor estabilización del tetrámero de TTR para tafamidis meglumina 80 mg en comparación con tafamidis meglumina 20 mg. Sin embargo, se

LLD_Arg_USPIv4_08Jun2021_v1

desconoce la relevancia clínica de una mayor estabilización del tetrámero de TTR con respecto a los resultados cardiovasculares.

Tafamidis meglumina estabilizó tanto el tetrámero de TTR de tipo natural como los tetrámeros de las variantes de TTR 14 analizadas clínicamente después de una única dosis diaria. Tafamidis también estabilizó el tetrámero de TTR de 25 variantes analizadas *ex vivo*.

Tafamidis meglumina y tafamidis pueden disminuir las concentraciones séricas de la tiroxina total, sin un acompañamiento del cambio en la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Es probable que esta disminución en los valores totales de tiroxina sea el resultado de la unión reducida a tiroxina o el reemplazo de TTR debido a la alta afinidad de unión de tafamidis con el receptor de la tiroxina de TTR. No se observaron hallazgos clínicos correspondientes que sean coherentes con el hipotiroidismo. Los marcadores biológicos asociados con la insuficiencia cardíaca (NT-proBNP y Troponina I) favorecieron a tafamidis meglumina por sobre el placebo.

Electrofisiología Cardíaca

A aproximadamente 2,2 veces la concentración plasmática máxima en estado de equilibrio ($C_{m\acute{a}x}$) en la dosis recomendada, tafamidis no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

Propiedades Farmacocinéticas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la $C_{m\acute{a}x}$ en estado de equilibrio y en el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática en el tiempo de tafamidis para VYNDAMAX 61 mg cápsula en comparación con tafamidis meglumina administrado en cuatro cápsulas de 20 mg.

La exposición a tafamidis aumenta proporcionalmente sobre una dosis única (hasta 480 mg) o múltiple (hasta 80 mg) (1 a 6 veces la dosis recomendada aprobada) una vez al día.

La depuración aparente fue similar después de la administración única y repetida de tafamidis meglumina 80 mg.

Absorción

La mediana de las concentraciones máximas de tafamidis ocurrió en el plazo de 4 horas después de la dosificación.

Efecto de los Alimentos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tafamidis después de la administración de una comida rica en grasas y alta en calorías.

Distribución

El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio de tafamidis es de aproximadamente 18,5 litros. La unión a proteínas plasmáticas de tafamidis es >99% *in vitro*. Tafamidis se une principalmente a la TTR.

Eliminación

La vida media de tafamidis es de aproximadamente 49 horas. La depuración plasmática aparente es de 0,263 l/h. El grado de acumulación del medicamento en estado de equilibrio después de la dosificación diaria repetida de tafamidis es aproximadamente 2,5 veces mayor que el observado después de una dosis única.

Metabolismo

LLD_Arg_USPIv4_08Jun2021_v1

El metabolismo de tafamidis todavía no se ha caracterizado del todo. Sin embargo, se ha observado glucuronidación.

Excreción

Después de una dosis oral única de tafamidis meglumina 20 mg, aproximadamente el 59% de la dosis se recuperó en las heces (en su mayoría como medicamento inalterado) y aproximadamente el 22% de la dosis se recuperó en la orina (en su mayoría como metabolito glucurónido).

Poblaciones Especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tafamidis en base a la edad, la raza/etnia (caucásica y japonesa) o el deterioro renal.

Pacientes con Deterioro Hepático

Los pacientes con deterioro hepático moderado (puntaje Child-Pugh de 7 a 9) presentaron una disminución en la exposición sistémica (aproximadamente un 40%) y un aumento en la depuración (aproximadamente un 68%) de tafamidis, en comparación con los sujetos sanos. Debido a que los niveles de TTR son menores en los sujetos con deterioro hepático moderado que en los sujetos sanos, la exposición de tafamidis relacionada con la cantidad de TTR bastará para mantener la estabilización del tetrámero de TTR en estos pacientes. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tafamidis en pacientes con deterioro hepático leve (puntaje Child-Pugh de 5 a 6) en comparación con los sujetos sanos. Se desconoce el efecto del deterioro hepático severo sobre tafamidis.

Estudios clínicos

Se demostró la eficacia en un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 441 pacientes con ATTR-CM hereditaria o de tipo natural (NCT01994889).

Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:2:2 para recibir tafamidis meglumina 20 mg (n = 88) u 80 mg (administrados en cuatro cápsulas de tafamidis meglumina 20 mg) (n = 176) o placebo equivalente (n = 177) una vez al día durante 30 meses, además del tratamiento estándar (por ejemplo, diuréticos). Se estratificó la asignación al tratamiento por la presencia o ausencia de un genotipo variante de TTR, como así también por la severidad del valor inicial de la enfermedad (Clase NYHA). Se excluyeron del estudio a los pacientes trasplantados. La Tabla 1 describe los datos demográficos y características iniciales de los pacientes.

Tabla 1: Datos Demográficos y Características Iniciales de los Pacientes

Característica	Tafamidis meglumina Combinado N = 264	Placebo N = 177
Edad: años		
Promedio (desviación estándar)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (mínimo, máximo)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Sexo: cantidad (%)		
Masculino	241 (91,3)	157 (88,7)
Femenino	23 (8,7)	20 (11,3)
Genotipo de TTR: cantidad (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Clase NYHA: cantidad (%)		

LLD_Arg_USPIv4_08Jun2021_v1

Clase I NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Clase II NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Clase III NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Abreviaturas: ATTRm = amiloide por transtiretina variante, ATTRwt = amiloide por transtiretina de tipo natural

Durante el análisis primario, se usó una combinación jerárquica que aplica el método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) a la mortalidad por todas las causas y la frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares, que se determinó como la cantidad de veces que un paciente fue internado (es decir, ingresado a un hospital) por la morbilidad relacionada con eventos cardiovasculares. El método comparó a cada paciente con cada uno de los otros pacientes en cada estrato de una manera pareja que siguió un modo jerárquico al usar la mortalidad por todas las causas seguida por la frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares cuando los pacientes no se podían diferenciar sobre la base de la mortalidad.

Este análisis demostró una disminución significativa ($p = 0,0006$) en la mortalidad por todas las causas y la frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares en el grupo de dosis con tafamidis meglumina combinado 20 mg y 80 mg en comparación con el grupo con placebo (Tabla 2).

Tabla 2: Análisis Primario mediante el Método Finkelstein-Schoenfeld (F-S) de Mortalidad por Todas las Causas y Frecuencia de Hospitalizaciones Relacionadas con Eventos Cardiovasculares

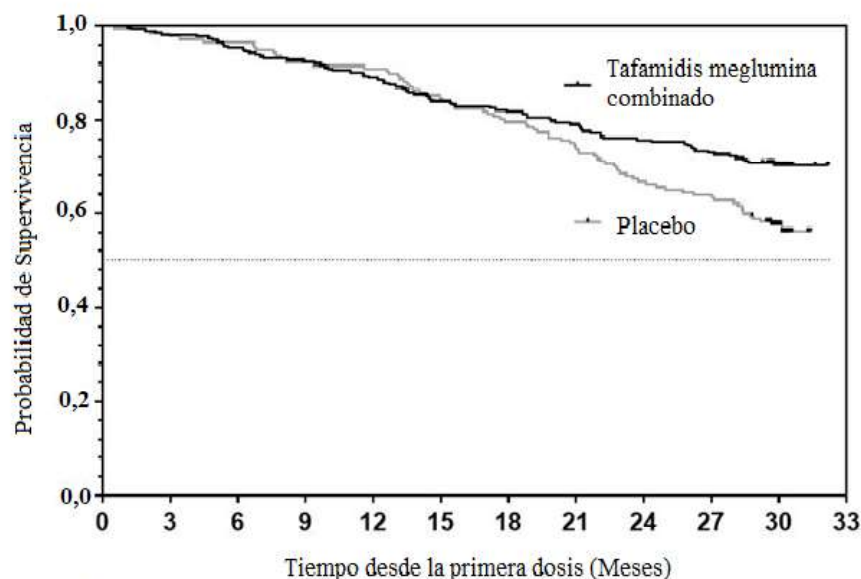
Análisis Primario	Tafamidis meglumina combinado N = 264	Placebo N = 177
Cantidad (%) de Pacientes Vivos* al Mes 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Cantidad media de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares durante 30 meses (por paciente por año) entre los Pacientes Vivos al Mes 30	0,297	0,455
valor p del Método F-S	0,0006	

*Se considera que el trasplante de corazón y la implementación de un dispositivo mecánico de asistencia cardíaca son indicadores del acercamiento a la etapa final. Como tal, estos pacientes son tratados en el análisis como equivalente a la muerte. Por lo tanto, no se incluye a estos pacientes en el recuento de "Cantidad de Pacientes Vivos al Mes 30" aún si estos pacientes están vivos basándose en la evaluación de seguimiento del estado vital durante 30 meses.

El análisis de los componentes individuales del análisis primario (mortalidad por todas las causas y hospitalización relacionada con eventos cardiovasculares) también demostró reducciones significativas en tafamidis meglumina frente al placebo.

El cociente de riesgos instantáneos del modelo de los riesgos proporcionales de Cox de la mortalidad por todas las causas para tafamidis meglumina combinado en comparación con placebo fue de 0,70 (intervalo de confianza [IC] del 95% 0,51; 0,96), lo que indica una reducción relativa del 30% en el riesgo de muerte en relación con el grupo de placebo ($p = 0,026$). Aproximadamente el 80% del total de muertes estuvieron relacionadas con eventos cardiovasculares en ambos grupos de tratamiento. Se presenta en la Figura 1 un gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta el evento de mortalidad por todas las causas.

Figura 1: Mortalidad por Todas las Causas*



Sujetos que permanecen en riesgo
(Eventos Acumulados)

Combinación tafamidis meglumina	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
Placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	5	12	20	29	42	48	55	64	71	76	78
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

* Los trasplantes y dispositivos mecánicos de asistencia cardíaca tratados como muerte. El cociente de riesgos instantáneos del modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento, el genotipo TTR (variante y de tipo natural) y la clasificación inicial de la NYHA (Clases I y II de la NYHA combinadas y Clase III de la NYHA) como factores.

Las hospitalizaciones relacionadas con los eventos cardiovasculares fueron significativamente pocas con tafamidis meglumina comparado con el placebo, con una disminución en el riesgo del 32% que corresponde a la Proporción de Riesgo Relativo de 0,68 (Tabla 3).

Tabla 3: Frecuencia de Hospitalización Relacionada con Eventos Cardiovasculares

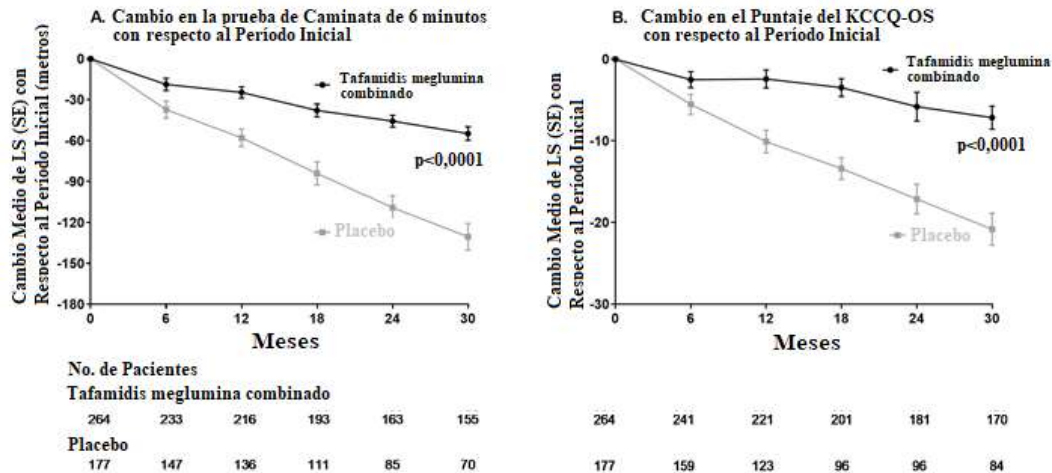
	Tafamidis meglumina combinado N = 264	Placebo N = 177
Cantidad (%) total de Hospitalizaciones Relacionadas con Eventos Cardiovasculares	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizaciones Relacionadas con Eventos Cardiovasculares por Año*	0,48	0,70
Diferencias en el tratamiento con tafamidis meglumina combinado frente al Placebo (Proporción de Riesgo Relativo)*	0,68	
Valor p*	<0,0001	

*Este análisis se basó en un modelo de regresión de Poisson con tratamiento, genotipo TTR (variante y de tipo natural), New York Heart Association (NYHA). Clasificación inicial (Clases I y II de la NYHA combinadas y Clase III de la NYHA), interacción entre el tratamiento y el genotipo TTR y términos de interacción entre el tratamiento y la clasificación inicial de la NYHA como factores.

LLD_Arg_USPIv4_08Jun2021_v1

Los efectos de tratamiento de tafamidis meglumina en la capacidad funcional y el estado de salud se evaluaron con puntaje de la Prueba de Caminata de 6 Minutos (6MWT) y el Resumen General del Cuestionario de Miocardiopatía de la Ciudad de Kansas (KCCQ-OS). Se observó por primera vez un efecto de tratamiento significativo que favoreció tafamidis meglumina al Mes 6 y se mantuvo coherente hasta el Mes 30 en la distancia de la 6MWT y en el puntaje del KCCQ-OS (Figura 2 y Tabla 4).

Figura 2: Cambio del Período Inicial hasta el Mes 30 en la Distancia de la 6MWT y el Puntaje del KCCQ-OS



El Grupo A muestra los cambios desde el Período Inicial hasta el Mes 30 en pacientes tratados con tafamidis meglumina combinado comparado con los pacientes tratados con placebo en la distancia de la 6MWT. El Grupo B muestra los cambios desde el Período Inicial hasta el Mes 30 en pacientes tratados con tafamidis meglumina combinado comparado con los pacientes tratados con placebo en el puntaje del KCCQ-OS.

El puntaje del Resumen General del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ-OS) está compuesto por cuatro campos incluidos los Síntomas Totales (la Frecuencia del Síntoma y la Carga del Síntoma), la Limitación Física, la Calidad de vida y la Limitación social. El puntaje del Resumen General y los puntajes de los dominios oscilan entre 0 y 100, donde los puntajes más altos representan un mejor estado de salud. Los cuatro dominios favorecieron a tafamidis meglumina combinado en comparación con el placebo al Mes 30 y demostraron efectos de tratamiento similares al puntaje del KCCQ-OS (Figura 2 y Tabla 4). La distribución del cambio respecto al período inicial hasta el Mes 30 para el KCCQ-OS (Figura 3) muestra que la proporción de pacientes con peores puntajes del KCCQ-OS fue menor para el grupo tratado con tafamidis meglumina combinado en comparación con el placebo, y la proporción con mejores puntajes fue mayor (Figura 3).

Figura 3: Histograma del Cambio respecto al Período Inicial hasta el Mes 30 en el Puntaje del Resumen General KCCQ-OS

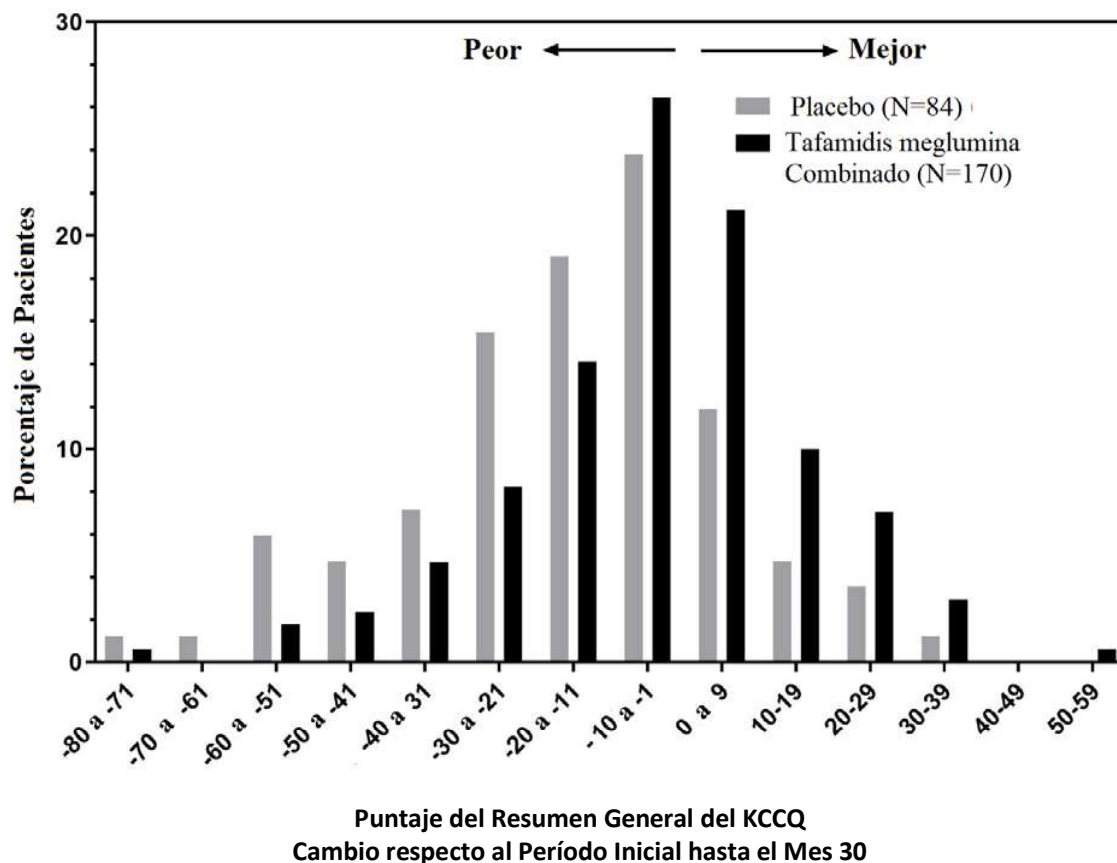


Tabla 4: Distancia de 6MWT y Puntajes del KCCQ-OS

Criterios de Valoración	Media del Período Inicial (SD)		Cambio respecto al Período Inicial hasta el Mes 30, Media LS (SE)		Diferencia de Tratamiento respecto del Placebo Media LS (IC del 95%)
	Tafamidis meglumina Combinado N = 264	Placebo N = 177	Tafamidis meglumina combinado	Placebo	
6MWT (metros)	351 (121)	353 (126)	-55 (5)	-131 (10)	76 (58; 94)
KCCQ-OS	67 (21)	66 (22)	-7 (1)	-21 (2)	14 (9; 18)

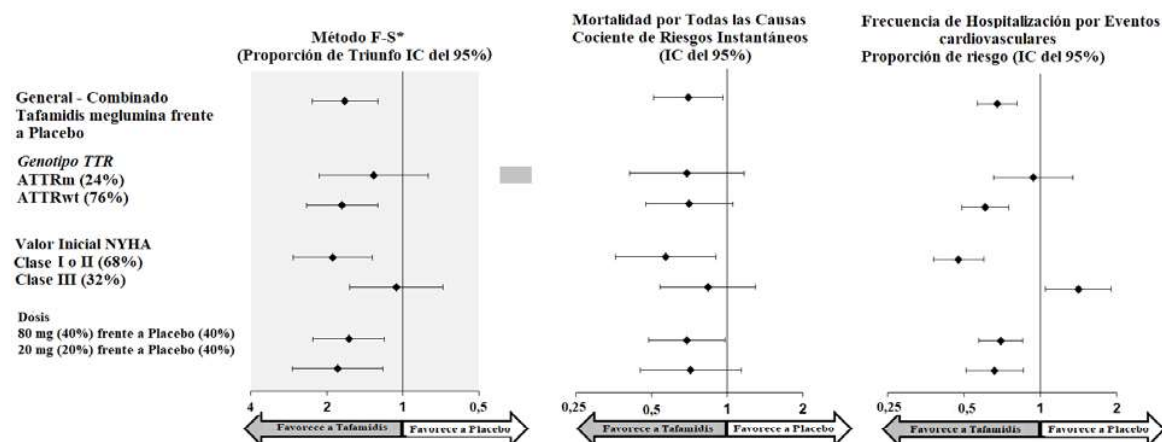
Abreviaturas: 6MWT = Prueba de Caminata de 6 Minutos; KCCQ-OS = Resumen General del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City; SD = desviación estándar; LS = mínimos cuadrados; SE = error estándar; IC = intervalo de confianza

Los resultados del método F-S representados por proporción de triunfo en el criterio de valoración combinado y sus componentes (mortalidad por todas las causas y la frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares) favoreció consistentemente a tafamidis meglumina en comparación con el placebo en todos los subgrupos (de tipo natural, variante y Clase I, II y III de la NYHA) a excepción de la frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares en la Clase III de la NYHA (Figura 4). La proporción de triunfo es la cantidad de pares de pacientes tratados

LLD_Arg_USPIv4_08Jun2021_v1

con tafamidis meglumina dividido por la cantidad de pares de pacientes con placebo “trunfantes”. Los análisis de 6MWT y KCCQ-OS también favorecieron a tafamidis meglumina en relación con el placebo en cada subgrupo.

Figura 4: Resultados por Subgrupo, Dosis y Componentes del Análisis Primario



Abreviaturas: ATTRm = amiloide por transtiretina variante, ATTRwt = amiloide por transtiretina de tipo natural, F-S = Finkelstein Schoenfeld, IC = Intervalo de Confianza

*Los resultados de F-S se presentaron mediante el uso de la proporción de triunfo (con base en la mortalidad por todas las causas y la frecuencia de hospitalización por eventos cardiovasculares). Los trasplantes cardíacos y los dispositivos de asistencia mecánica cardíaca se trataron como casos de muerte.

Los resultados del análisis primario, 6MWT al Mes 30 y KCCQ-OS al Mes 30 tuvieron importancia estadística para las dosis de 80 mg y 20 mg de tafamidis meglumina frente al placebo, con resultados similares para ambas dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de VYNDAMAX, tafamidis es de 61 mg por vía oral una vez al día. Tafamidis y tafamidis meglumina no son intercambiables en base a la cantidad de mg.

Método de administración

Las cápsulas se deben tragar enteras y no debe triturarlas ni cortarlas.

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que tomen la dosis tan pronto como lo recuerden o que saltee la dosis omitida y que tomen la siguiente dosis en la hora programada de manera regular. No se debe duplicar la dosis.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración de VYNDAMAX y continuar la utilización del método anticonceptivo hasta 1 mes después de terminar el tratamiento con VYNDAMAX.

VYNDAMAX contiene sorbitol.

LLD_Arg_USPIv4_08Jun2021_v1

Interacción medicamentosas y otras formas de interacción

Estudios Clínicos

Sustratos del CYP3A4: No se observaron diferencias significativas clínicamente en la farmacocinética de midazolam (un sustrato de CYP3A4) ni en la formación de su metabolito activo (1-hidroximidazolam), cuando se administró una dosis única de 7,5 mg de midazolam antes y después del régimen de 14 días de 20 mg diarios de tafamidis meglumina.

Sustratos de BCRP: Tafamidis inhibe la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP). En un estudio clínico en participantes sanos, el ABC_{inf} y la C_{max} del sustrato de BCRP, rosuvastatina, aumentaron en un 96,75% y un 85,59%, respectivamente, después de múltiples dosis de VYNDAMAX 61 mg al día.

Estudios In Vitro

Enzimas del Citocromo P450: Tafamidis induce CYP2B6 y CYP3A4 y no induce CYP1A2. Tafamidis no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5 o CYP2D6.

Uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT): Tafamidis inhibe las actividades intestinales de UGT1A1, pero no induce ni inhibe otras uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) de manera sistémica.

Sistemas Transportadores: Tafamidis inhibe la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) en humanos (ver Propiedades Farmacológicas). La coadministración de tafamidis y medicamentos que son sustratos del BCRP puede aumentar la exposición de sustratos de este transportador (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina, imatinib) y el riesgo de toxicidades relacionadas con el sustrato. Vigile los signos de toxicidad relacionada con el sustrato de BCRP y modifique la dosis del sustrato si corresponde. Los estudios *in vitro* y las predicciones del modelo muestran que tafamidis tiene un bajo potencial para inhibir los transportadores de aniones orgánicos OAT1 y OAT3 en concentraciones clínicamente relevantes. Tafamidis no mostró potencial para inhibir la proteína resistente a múltiples fármacos (MDR1) (también conocida como glucoproteína P; P-gp), el transportador de cationes orgánicos OCT2, los transportadores de extrusión de toxinas y múltiples fármacos MATE1 y MATE2K y el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP1B3.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

No hubo pruebas de un aumento en la incidencia de neoplasias en el ratón transgénico (Tg)-rasH2 después de la administración de dosis diarias repetidas durante 26 semanas, en dosis diarias de 0, 10, 30 o 90 mg/kg. No hubo evidencia de aumento de la incidencia de neoplasia en un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración realizado en ratas con exposiciones de hasta 18 veces el ABC con la DMRH.

Mutagénesis

No hubo evidencia de mutagenicidad ni clastogenicidad *in vitro*, y un estudio de micronúcleos en ratas *in vivo* fue negativo.

Deterioro de la Fertilidad

No hubo efectos del tafamidis meglumina en la fertilidad, el rendimiento reproductivo ni en las conductas de apareamiento en ratas, en ninguna de las dosis administradas. Las ratas recibieron dosis diarias (0, 5, 15 y 30 mg/kg/día) antes del apareamiento (durante al menos 15 días para las hembras y 28 días para los machos), durante el período de apareamiento y hasta el día anterior a la finalización de los machos y hasta la implantación de las hembras (Día de Gestación 7). No se observaron efectos adversos en ratas macho y hembra respecto a la toxicidad, la fertilidad y la conducta de apareamiento

LLD_Arg_USPIv4_08Jun2021_v1

en ninguna dosis. El nivel de efecto adverso no observado paterno y materno para la toxicidad reproductiva de tafamidis meglumina es de 30 mg/kg/día, aproximadamente 4 veces la DMRH sobre una base de mg/m².

EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con VYNDAMAX, y hasta un mes tras finalizar el tratamiento, debido a su prolongada vida media. En base a los hallazgos de estudios realizados en animales, tafamidis meglumina y tafamidis pueden ocasionar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas (*ver Embarazo*). Considere la planificación y la prevención de embarazos para las mujeres con potencial reproductivo.

Embarazo

En función de los hallazgos en estudios en animales, tafamidis y tafamidis meglumina pueden causar daño fetal si se administran a una mujer embarazada. Sin embargo, los datos disponibles limitados sobre seres humanos con la administración de tafamidis meglumina en mujeres embarazadas (en una dosis de 20 mg por día) no han identificado ningún riesgo asociado con el medicamento de defectos congénitos mayores, abortos espontáneos ni resultados adversos maternos o fetales. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de tafamidis meglumina a conejas preñadas durante la organogénesis produjo efectos adversos en el desarrollo (mortalidad embrionofetal, reducción del peso corporal fetal y malformación fetal) en una posología que proporciona aproximadamente 9 veces la exposición humana (ABC) en la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de tafamidis meglumina (80 mg) y una mayor incidencia de variación esquelética fetal en una posología que proporciona exposición humana equivalente (ABC) en la DMRH. Se observó mortalidad posnatal, retraso del crecimiento y deterioro del aprendizaje y la memoria en las crías de ratas preñadas a las que se les administró tafamidis meglumina durante la gestación y la lactancia en una posología de aproximadamente 2 veces la DMRH en base al área de superficie corporal (mg/m²) (*ver a continuación Datos*). Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de presentar defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de antecedentes de presentar defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de antecedentes estimado de presentar defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicos reconocidos es de un 2% a un 4% y de un 15% a un 20%, respectivamente.

Datos

Datos sobre Animales

En ratas preñadas, la administración oral de tafamidis meglumina (0, 15, 30 y 45 mg/kg/día) a lo largo de la organogénesis dio como resultado una disminución del peso corporal fetal a ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la exposición humana a la DMRH con base en el ABC). La dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) para el desarrollo embrionofetal en ratas fue de 15 mg/kg/día (aproximadamente 7 veces la exposición humana en la DMRH con base en el ABC).

En conejas preñadas, la administración oral de tafamidis meglumina (0, 0,5, 2 y 8 mg/kg/día) a lo largo de la organogénesis provocó un aumento en la mortalidad embrionofetal, una disminución en el peso corporal fetal y un aumento en la incidencia de malformaciones fetales con la dosis de 8 mg/kg/día (aproximadamente 9 veces la exposición humana en la DMRH con base en el ABC), que también fue tóxica para la madre. Se observaron mayores incidencias de variaciones esqueléticas fetales con dosis

LLD_Arg_USPIv4_08Jun2021_v1

$\geq 0,5$ mg/kg/día (aproximadamente equivalentes a la exposición humana en la DMRH con base en el ABC).

En el estudio pre y posnatal, las ratas preñadas recibieron una administración oral de tafamidis meglumina en dosis de 0, 5, 15 ó 30 mg/kg/día durante la preñez y la lactancia (Día de Gestación 7 a Día de Lactancia 20). Se observó una disminución en la supervivencia y en el peso corporal, retraso en la maduración sexual y efectos neuroconductuales en machos (deterioro del aprendizaje y la memoria) en la descendencia de madres tratadas con 15 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la DMRH sobre una base de mg/m²). La NOAEL para el desarrollo pre y posnatal en ratas fue de 5 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la DMRH sobre una base de mg/m²).

Lactancia

No se dispone de información sobre la presencia de tafamidis en la leche materna humana, el efecto sobre el lactante ni el efecto sobre la producción de leche. Tafamidis está presente en la leche materna de ratas (*ver a continuación Datos*). Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que el medicamento esté presente en la leche humana. En función de los hallazgos de estudios en animales que indican la posibilidad de reacciones adversas serias en el lactante, se debe advertir a las pacientes que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con VYNDAMAX.

Datos

A las ratas hembra preñadas y en periodo de lactancia se les administraron dosis orales diarias repetidas de tafamidis meglumina (15 mg/kg/día) seguidas de una dosis única oral por sonda nasogástrica de tafamidis meglumina ¹⁴C en el Día de Lactancia 4 ó 12. Se observó radiactividad en la leche 1 hora después de la dosis y aumentó de ahí en adelante. La proporción de la radiactividad más alta asociada con tafamidis meglumina ¹⁴C en la leche (8 horas después de la dosis) frente al plasma (1 hora después de la dosis) fue de aproximadamente 1,6 el Día 12, lo que indica que tafamidis meglumina se transfiere a la leche después de la administración oral.

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de tafamidis en pacientes pediátricos.

PACIENTES DE EDAD AVANZADA

No es necesario ajustar la posología en los pacientes de la tercera edad (≥ 65 años) (ver Propiedades Farmacológicas). De la cantidad total de pacientes en el estudio clínico (n = 441), el 90,5% tenía 65 años o más, con una edad mediana de 75 años.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con los índices obtenidos en los ensayos clínicos de otro medicamento, y quizá no reflejen los índices observados en la práctica.

Los datos reflejan la exposición de 377 pacientes con ATTR-CM a 20 mg u 80 mg (administradas en cuatro cápsulas de 20 mg) de tafamidis meglumina administrado a diario en un promedio de 24,5 meses (entre el día 1 y los 111 meses).

Los eventos adversos se evaluaron a partir de ensayos clínicos de ATTR-CM con tafamidis meglumina, principalmente un ensayo controlado con placebo de 30 meses (ver Propiedades Farmacológicas, *Estudios Clínicos*). La frecuencia de eventos adversos en pacientes tratados con tafamidis meglumina

20 mg (n = 88) u 80 mg (n = 176, administrados en cuatro cápsulas de 20 mg) fue similar a la del placebo (n = 177).

En el ensayo controlado con placebo de 30 meses, proporciones similares de pacientes tratados con tafamidis meglumina y pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento con el medicamento del estudio debido a un evento adverso: 12 (7%), 5 (6%) y 11 (6%) de tafamidis meglumina 80 y 20 mg, y los grupos de placebo, respectivamente.

Reportes de reacciones adversas sospechadas

Es importante reportar las reacciones adversas sospechadas luego de la autorización de venta del producto medicinal. Permite continuar monitoreando el balance riesgo/beneficio del producto medicinal. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa, siguiendo los lineamientos locales del país.

SOBREDOSIS

Existen experiencias clínicas mínimas con la sobredosis. Durante los ensayos clínicos, dos pacientes ingirieron accidentalmente una dosis única de tafamidis meglumina de 160 mg sin eventos adversos. La dosis más alta de tafamidis meglumina administrada en voluntarios sanos en un ensayo clínico fue de 480 mg como dosis única. Hubo un único evento adverso de orzuelo leve con esta dosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

PRESENTACIONES

Envase con 30 cápsulas blandas.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente entre 20 y 25°C. Excursiones permitidas entre 15 y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

E.M.A.M.S. Certificado N° 57.377

Elaborado por: Catalent Pharma Solutions LLC, St Petersburg, Estados Unidos.

Acondicionado por: AndersonBrecon Inc., Rockford, Estados Unidos.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha última revisión:

LPD: 08/Jun/2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-86593115 PROSP Vyndamax

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.19 21:05:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.19 21:05:05 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VYNDAQEL Tafamidis Meglumina Cápsulas Blandas

“CONSULTE A SU MÉDICO”

AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES

QUE ES VYNDAQEL Y PARA QUE SE UTILIZA

VYNDAQEL contiene el principio activo Tafamidis meglumina.

VYNDAQEL es un medicamento para tratar una enfermedad llamada polineuropatía amiloidótica por transtiretina (ATTR-PN). La polineuropatía amiloidótica TTR se debe a que no funciona adecuadamente una proteína llamada transtiretina (TTR). Esta es una importante proteína que transporta otras sustancias, como hormonas, por el organismo.

En los pacientes con esta enfermedad, la TTR se descompone y puede formar unas fibras llamadas amiloide. El amiloide puede acumularse alrededor de los nervios y otros lugares del organismo. El amiloide causa los síntomas de esta enfermedad. Cuando esto ocurre, impide que funcionen con normalidad.

VYNDAQEL puede evitar que se descomponga la TTR y forme depósitos de amiloide. Este medicamento se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos que padecen esta enfermedad y presentan afectación de los nervios (personas con polineuropatía sintomática) para retrasar la progresión de la enfermedad.

QUE NECESITA SABER ANTES DE USAR VYNDAQEL

No use VYNDAQEL

Si es alérgico a tafamidis meglumina o a cualquiera de los demás componentes de VYNDAQEL.

Tenga especial cuidado con VYNDAQEL

Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo mientras están usando VYNDAQEL y deberán seguir utilizándolo durante un mes después de interrumpir el tratamiento con VYNDAQEL. No hay datos relativos al uso de VYNDAQEL en mujeres embarazadas.

Niños y adolescentes

Los niños y adolescentes no tienen síntomas de polineuropatía amiloidótica TTR. Por lo tanto, VYNDAQEL no debe ser usado en niños y adolescentes.

Uso de VYNDAQEL con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente otros medicamentos o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos

- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
- Medicamentos diuréticos (ej. furosemida, bumetanida)
- Medicamentos contra el cáncer (ej. metotrexato, imatinib)
- Estatinas (ej. rosuvastatina)
- Medicamentos antivirales (ej. oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, didanosina, lamivudina, zalcitabina)

Embarazo, lactancia y fertilidad

- No debe usar VYNDAQEL si está embarazada o en período de lactancia.

- Si puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y durante un mes después de interrumpirlo.

Conducción y uso de máquinas

Se cree que la influencia de VYNDAQEL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

VYNDAQEL contiene sorbitol

Este medicamento contiene una cantidad de sorbitol no superior a 44 mg en cada cápsula. El sorbitol es una fuente de fructosa.

COMO USAR VYNDAQEL

Siga exactamente las instrucciones de uso de VYNDAQEL indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis recomendada es una cápsula (20 mg) de VYNDAQEL una vez al día.

Si vomita poco después de tomar el medicamento y puede reconocer la cápsula de Tafamidis intacta, deberá tomar otra dosis de VYNDAQEL ese mismo día; si no puede ver la cápsula de VYNDAQEL, entonces no es necesario tomar otra dosis de VYNDAQEL, sino que puede tomar la medicación el día siguiente en la forma habitual.

Forma de administración

VYNDAQEL es para uso oral.

La cápsula blanda se debe tragar entera, sin aplastarla ni cortarla.

La cápsula se puede tomar con o sin alimentos.

Si toma más VYNDAQEL del que debiera

No debe tomar más cápsulas de las que le indique su médico. Si toma más cápsulas de las indicadas (por error, por ejemplo), consulte a su médico.

Si olvidó tomar VYNDAQEL

Tome la cápsula en cuanto se acuerde. Si falta menos de 6 horas para la siguiente dosis, sátese la olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con VYNDAQEL

No deje de tomar VYNDAQEL sin consultar antes con su médico. Puesto que VYNDAQEL actúa estabilizando la proteína, si deja de tomar VYNDAQEL, ya no se estabilizará la proteína y su enfermedad puede empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, VYNDAQEL puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes, que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Diarrea
- Infección del tracto urinario (los síntomas pueden incluir: dolor o sensación de quemazón al orinar o necesidad de orinar con frecuencia)
- Infección vaginal en mujeres
- Dolor de estómago o dolor abdominal

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

MODO DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

No utilice VYNDAQEL después de la fecha de vencimiento que aparece en el blíster y en el estuche. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de VYNDAQEL

- El principio activo es Tafamidis meglumina. Cada cápsula contiene 20 mg de tafamidis (en forma de meglumina).

Los demás componentes son: polietilenglicol 400, monooleato de sorbitán y polisorbato 80.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

PRESENTACIONES

Envase con 30 cápsulas blandas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

E.M.A.M.S. Certificado N°57.377

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha última revisión: _____

LPD: 17-May-21

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

[http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”



SIMUNIC Veronica Paula
CUIL 27232572138



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-86593115 INF PTE Vyndaquel

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.19 21:04:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.19 21:04:48 -03:00