Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1446

BUENOS AIRES, 05 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001889-13-7 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER SRL solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial VYNDAQEL e ingrediente farmacéutico activo TAFAMIDIS MEGLUMINA, a los fines de su importación a la República Argentina.

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1446

autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos / especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor." (artículo 9°).

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT Nº 4622/12 a los efectos de evaluar

DISPOSICIÓN Nº 1446

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que de acuerdo al informe técnico basado en las certificaciones y documentación científica acompañada, el que fuera elaborado por el Departamento de Evaluación de Medicamentos – INAME y obra como Anexo IV de la presente, VYNDAQEL / TAFAMIDIS MEGLUMINA 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.

Que continúa explicando el área técnica, que en los pacientes con amiloidosis transtiretina, el componente de las fibras de amiloide que rodean y dañan los nervios, es una proteína denominada transtiretina que está ausente en estos pacientes; como resultado, se rompe fácilmente y se deposita en los tejidos y órganos periféricos del organismo, donde interfiere con las funciones normales de los órganos.

Que Tafamidis es un estabilizador específico de la forma tetramérica original de la transtiretina (TTR) y de la variante amiloidogénica de TTR, de la cual surgen la mutación V30M (afecta primariamente los nervios periféricos) y la mutación V122I primariamente afecta al miocardio), siendo estas las más frecuentes.

Que Tafamidis se adhiere a la transtiretina, impidiendo que ésta se disgregue y de este modo interrumpe la formación de amiloide y frena el

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1446

progreso de la neuropatía.

Que el Comité de Medicamentos para uso Humano (CHMP) de la agencia Europea de Medicamentos (EMA) observó que Vyndaqel fue más eficaz que el placebo a la hora de retrasar la neuropatía en pacientes con amiloidosis transtiretina, salvo en los casos que los pacientes debieron abandonar el estudio por precisar un transplante hepático; el medicamento no presentó mayores peligros para la seguridad y se consideró que los riesgos podían controlarse.

Que indica el DEM-INAME que el aludido Comité observó que los beneficios de Vyndaqel son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su comercialización bajo "circunstancias excepcionales"; esto significa que dado que la amiloidosis transtiretina es una enfermedad rara, por motivos científicos no ha sido posible obtener información completa del medicamento; cada año, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) revisará y actualizará la nueva información disponible.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta lo expuesto, las competencias asignadas a

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1446

esta Administración Nacional por Decreto 1490/92 (t.o. Dec. 177/93), las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT Nº 4622/12, las características especiales de la droga TAFAMIDIS MEGLUMINA y los alcances de la autorización conferida por la Agencia Europea de Medicamentos, corresponde otorgar el registro de la especialidad medicinal VYNDAQEL bajo condiciones especiales.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir del otorgamiento del Certificado de Producto correspondiente.

Que asimismo a los fines de establecer el balance riesgo-beneficio el patrocinante deberá presentar la actualización del Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) una vez por año el que deberá ser aprobado por el Departamento de Evaluación de Medicamentos-INAME y deberá contener: 1 -Recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a esta Administración, 2- Información de seguridad posterior a la comercialización asociada a la transtiretina (THAOS), 3- La guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, 4 -La información para el paciente, 5- Consentimiento informado, 6- El patrocinador efectuará un estudio sobre los efectos del medicamento en un subgrupo de

DISPOSICIÓN Nº 1446

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

pacientes con ciertas mutaciones genéticas; asimismo tiene previsto la realización de los siguientes protocolos: Protocolo Fx1A-303: Evaluación abierta de la seguridad y la eficacia de Fx- 1006A en pacientes con amiloidosis por transtiretina y Protocolo enmendado Fx-R-001: Registro de resultados de la amiloidosis asociada a la transtiretina (THAOS).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1446

Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VYNDAQEL y nombre/s genérico/s TAFAMIDIS MEGLUMINA, la que será importada a la República Argentina por PFIZER SRL, con los Datos Identificatorios Característicos que obran en el Anexo I y con fundamento en el informe técnico que obra como Anexo IV, ambos de la presente Disposición, que forman parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1) año, a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN Nº 1446

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ARTICULO 6º - El titular del registro podrá solicitar la reinscripción del Certificado debiendo presentar la documentación pertinente a dichos efectos con una antelación de tres meses previo a su vencimiento. En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma, esta Administración podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma PFIZER SRL deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgos (PGR), el cual deberá encontrarse aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia y actualizar anualmente el Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES), según lo señalado en el considerando de la presente.

ARTICULO 8º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 9 – Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

DISPOSICIÓN Nº 1446

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ARTICULO 10 - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, III y IV. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-001889-13-7

DISPOSICIÓN Nº: 1446

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1446

Nombre comercial: VYNDAQEL.

Nombre/s genérico/s: TAFAMIDIS MEGLUMINA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) PHARMACEUTICS INTERNATIONAL INCORPORATED (PII), 10819 GILROY ROAD, HUNT VALLEY, MD 21031, USA (ELABORADOR Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO) - 2) PENN PHARMACEUTICAL SERVICES LTD, 23-24, TARFARNAUBACH INDUSTRIAL ESTATE, TREDEGAR, GWENT SOUTHWALES NP2 3AA, REINO UNIDO (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS BERG 3669, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia: BELGICA.

País de consumo: ALEMANIA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS BLANDAS.

Nombre Comercial: VYNDAQEL.

Clasificación ATC: N07XX08.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1446

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS GENÉTICA PRODUCIDA POR DEPOSITO DE TRANSTIRETINA, EN PACIENTES ADULTOS CON POLINEUROPATÍA SINTOMÁTICA EN ESTADIO 1 PARA RETRASAR LA ALTERACIÓN NEUROLÓGICA PERIFÉRICA.

Concentración/es: 20 mg de TAFAMIDIS MEGLUMINA

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 mg.

Excipientes: POLIETILENGLICOL 400 481 mg, MONOOLEATO DE SORBITAN 33 mg, POLISORBATO 80 66 mg.

Origen del producto: SINTETICO O SEMISINTETICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVDC.

Presentación: 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL. PROTEGER DE LA LUZ; TEMPERATURA INFERIOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) PHARMACEUTICS INTERNATIONAL INCORPORATED (PII), 10819 GILROY ROAD, HUNT VALLEY, MD 21031, USA (ELABORADOR Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO) - 2) PENN PHARMACEUTICAL SERVICES LTD, 23-24,

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

TARFARNAUBACH INDUSTRIAL ESTATE, TREDEGAR, GWENT SOUTHWALES NP2 3AA, REINO UNIDO (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS BERG 3669, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia: BELGICA.

País de consumo: ALEMANIA.

DISPOSICIÓN Nº: 1446

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1446

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-001889-13-7

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1446 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por PFIZER SRL se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VYNDAQEL.

Nombre/s genérico/s: TAFAMIDIS MEGLUMINA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) PHARMACEUTICS INTERNATIONAL INCORPORATED (PII), 10819 GILROY ROAD, HUNT VALLEY, MD 21031, USA (ELABORADOR Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO) - 2) PENN PHARMACEUTICAL SERVICES LTD, 23-24, TARFARNAUBACH INDUSTRIAL ESTATE, TREDEGAR, GWENT SOUTHWALES NP2 3AA, REINO UNIDO (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS BERG 3669, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia: BELGICA.

País de consumo: ALEMANIA.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS BLANDAS.

Nombre Comercial: VYNDAQEL.

Clasificación ATC: N07XX08.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS GENÉTICA PRODUCIDA POR DEPOSITO DE TRANSTIRETINA, EN PACIENTES ADULTOS CON POLINEUROPATÍA SINTOMÁTICA EN ESTADIO 1 PARA RETRASAR LA ALTERACIÓN NEUROLÓGICA PERIFÉRICA.

Concentración/es: 20 mg de TAFAMIDIS MEGLUMINA

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 mg.

Excipientes: POLIETILENGLICOL 400 481 mg, MONOOLEATO DE SORBITAN 33 mg, POLISORBATO 80 66 mg.

Origen del producto: SINTETICO O SEMISINTETICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVDC.

Presentación: 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL. PROTEGER DE LA LUZ; TEMPERATURA INFERIOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) PHARMACEUTICS INTERNATIONAL INCORPORATED (PII), 10819 GILROY ROAD, HUNT VALLEY, MD 21031, USA (ELABORADOR Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO) - 2) PENN PHARMACEUTICAL SERVICES LTD, 23-24, TARFARNAUBACH INDUSTRIAL ESTATE, TREDEGAR, GWENT SOUTHWALES NP2 3AA, REINO UNIDO (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS BERG 3669, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia: BELGICA.

País de consumo: ALEMANIA.

Se extiende a PFIZER SRL el Certificado Nº 57377, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de _____ de _____, siendo su vigencia por un (1) año a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1446

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1446

ANEXO IV

INFORMACIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CIENTÍFICO – TÉCNICAS Y REGULATORIAS DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO.

Genérico/s:	Tafamidis meglumina.
Nombre Comercial:	Vyndaqel.
Concentración/es:	20 mg.
Forma farmacéutica:	Cápsulas blandas.
Clasificación ATC:	N07XX08

5

Origen del producto:	Sintético o Semisintético.
Vía/s de administración:	Oral.
Período de vida Útil:	24 meses.
Condición de expendio:	VENTA BAJO RECETA. AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Indicación:

TAFAMIDIS MEGLUMINA /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.

Epidemiología:

La polineuropatía familiar amiloidótica hereditaria es una enfermedad causada por un gen defectuoso que regula la producción de proteínas denominado transtiretina. La transtiretina se produce principalmente en el hígado. Se presenta en forma de homotetrámero).En los pacientes afectados, la proteína se modifica de tal manera que se rompe y pierde su función. Las partes rotas de la proteína inicial se depositan en las estructuras amiloides de varios tejidos, incluido el SNC. El síntoma principal de la enfermedad es la pérdida de las funciones neurológicas, polineuropatías sensorial, motora. A medida que la enfermedad avanza, los pacientes pierden la capacidad de caminar, necesitando el uso de silla de ruedas y, en algunas ocasiones, son incapaces de moverse de la cama. Además se pueden ver afectados los ojos y el riñón.

La prevalencia es de 0,1/10.000 por lo que se trata de una enfermedad muy poco frecuente y Vyndaqel fue designado "medicamento huérfano".

La enfermedad aparece normalmente alrededor de los 30 años, y progresa a una fase terminal en un periodo medio de 10 años.

Tratamientos disponibles.

El único tratamiento disponible es el trasplante hepático de un donante que produzca transtiretina normal y no modificable.

Dosis y forma de administración:

La dosis recomendada es de una cápsula blanda de 20 mg entera por vía oral, una vez al día.

Los médicos tratantes deberán supervisar a los pacientes y evaluar la necesidad de otros tratamientos, en particular el trasplante de hígado. Los pacientes sometidos a un trasplante de hígado deberán dejar de tomar Vyndaqel. 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.

Mecanismo de acción

En los pacientes con amiloidosis transtiretina, el componente de las fibras de amiloide que rodean y dañan los nervios es una proteína denominada transtiretina que está ausente en estos pacientes. Como resultado, se rompe fácilmente y se deposita en los tejidos y órganos periféricos del organismo, donde interfiere con las funciones normales de los órganos.

Tafamidis es un estabilizador específico de la forma tetramérica original de la transtiretina (TTR) y de la variante amiloidogénica de TTR, de la cual la mutación V30M (afecta primariamente los nervios periféricos) y la mutación V122I primariamente afecta al miocardio), siendo estas las más frecuentes.

El principio activo de Vyndagel, tafamidis, es un estabilizador de la transtiretina. Tafamidis se adhiere a la transtiretina, impide que ésta se disgregue y de este modo interrumpe la formación de amiloide y frena el progreso de la neuropatía.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Entes regulatorios que ya autorizaron: EMA 16 de noviembre de 2011.

Información disponible.

Certificado de autorización para la comercialización N° 01/1251240 emitido por la EMA. Incluye los siguientes datos:

Titular del certificado: Pfizer SRL.

Lugar de elaboración: Estados Unidos.

Firma encargada de la liberación de lote y envasado secundario: Bélgica.

País de comercialización y venta: Alemania.

El patrocinador ha presentado un Plan de Gestión de Riesgos para evaluar los beneficios y los riesgos potenciales del tratamiento. El PGR se encuentra orientado a la detección y seguimiento principalmente de los siguientes efectos adversos: Infección urinaria alta, diarrea, dolor abdominal alto y hepatotoxicidad con Tafamidis luego de la comercialización.

Resultados de la evaluación de estudios preclínicos y clínicos

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

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas, el hígado apareció como el órgano afectado para la toxicidad en las diferentes especies analizadas. Los

efectos sobre el hígado se observaron en dosis por encima (> 3) de la exposición humana y en general se ha observado que son reversibles.

Ningún nivel de dosis mostró indicios de reacciones adversas de tafamidis sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo o el comportamiento de apareamiento en la rata.

El estudio fundamental para evaluar la eficacia clínica de Tafamidis fue un ensayo 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 administrados una vez al día en 128 pacientes con polineuropatía amiloidótica TTR, portadores de la mutación V30M y principalmente en el estadio 1 de la enfermedad (pacientes que 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 Life – Diabetic Neuropathy,* comunicado por el paciente con puntuación para la calidad de vida total [TQOL, por sus siglas en inglés]).

Los criterios para considerar la eficacia del medicamento, la progresión de la enfermedad medida por el puntaje de deterioro de la neuropatía (NISS-LL)y la calidad de vida tal como se mide en el Norfollk Quality of Life(QOL) (QOL p=0.041 and p=0.045, respectivamente). No se ha observado progresión de la

enfermedad en un 55% de pacientes con tafamidis vs. 38% de los pacientes tratados con placebo luego de 18 meses de tratamiento. Los pacientes que requerían trasplante hepático fueron tratados como no respondedores.

Los efectos adversos habituales de Vyndagel (observados en más de un paciente de cada diez) son infección del tracto urinario (infección de las estructuras que transportan la orina), diarrea, y demás señalados en el prospecto.

Vyndaqel no debe administrarse a personas que puedan ser hipersensibles (alérgicas) a Tafamidis o a cualquier otro de los componentes del medicamento.

Los estudios clínicos mencionados se desarrollaron en la Argentina donde se incluyeron 7 pacientes que aún reciben tratamiento.

Conclusiones

El Comité de Medicamentos para uso Humano (CHMP) de la agencia Europea de Medicamentos (EMA) observó que, Vyndaqel fue más eficaz que el placebo a la hora de retrasar la neuropatía en pacientes con amiloidosis transtiretina, salvo en los casos que los pacientes debieron abandonaron el estudio por precisar un transplante hepático. El medicamento no presentó mayores peligros para la seguridad y se consideró que los riesgos podían controlarse. El Comité observó que los beneficios de Vyndaqel son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su comercialización.

Vyndaqel ha sido autorizado en **"circunstancias excepcionales",** lo que significa que dado que la amiloidosis transtiretina es una enfermedad rara, por

motivos científicos no ha sido posible obtener información completa del medicamento. Cada año, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará y actualizará la nueva información disponible.

Plan de monitoreo de La eficacia, efectividad y seguridad (PMEES)

A fines de establecer el balance riesgo- beneficio el patrocinante deberá presentar la actualización del PMEES una vez por año.

El mencionado plan deberá contemplar:

1 -Recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a esta Administración.

2- Información de seguridad posterior a la comercialización asociada a la transtiretina (THAOS).

3- La guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten.

4 -La información para el paciente.

5- Consentimiento informado.

6- El patrocinador efectuará un estudio sobre los efectos del medicamento en un subgrupo de pacientes con ciertas mutaciones genéticas, Además tiene previsto la realización de los siguientes protocolos:

-Protocolo Fx1A-303: Evaluación abierta de la seguridad y la eficacia de Fx-1006A en pacientes con amiloidosis por transtiretina.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

-Protocolo enmendado Fx-R-001: Registro de resultados de la amiloidosis asociada a la transtiretina (THAOS).

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1446

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

I.N.M.A.T. FOLIO 3 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULOS

Envase primario - Blister

VYNDAQEL
TAFAMIDIS MEGLUMINA
CÁPSULAS BLANDAS

"AUTORIZADO BAJO CONDICONES ESPECIALES"

Venta bajo receta

LOTE

VENCIMIENTO

Dra. SANDRA BEATRIZ MA.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

1446

A.N.M.A.T. FOLIO 314 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULOS

Envase secundario

VYNDAQEL
TAFAMIDIS MEGLUMINA
CÁPSULAS BLANDAS

"AUTORIZADO BAJO CONDICONES ESPECIALES"

Venta bajo receta

COMPOSICION

Cada cápsula contiene:	20 mg
Tafamidis meglumina	20,0 mg
Polietilenglicol 400	481,0 mg
Monooleato de sorbitan	33,0 mg
Polisorbato 80	66,0 mg

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25°C. Proteger de la luz.

Conservar en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

Estuche con 30 cápsulas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

Elaborado por: Pharmaceutics Internaational Incorporated (PII), Hunt Valley, USA.

Acondicionado por: Penn Pharmaceutical Services Ltd, Tredegar, Reino Unido.

País de procedencia: Bélgica

Importado por: PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, (1426) Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 15 DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

VYNDAQEL
Tafamidis Meglumina
Cápsulas Blandas

"AUTORIZADO BAJO CONDICONES 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	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 estadío 1 para retrasar la alteración neurológica periférica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS
La polineuropatía amiloidótica TTR es una neuropatía degenerativa axonal, progresiva y heterogénea, caracterizada por una alteración sensitiva, motora y neurovegetativa. La disociación del tetrámero transtiretina en monómeros es el paso limitante en la patogenia de la polineuropatía amiloidótica TTR, también conocida como polineuropatía amiloidótica familiar TTR (PAF-TTR). Los monómeros plegados sufren una desnaturalización parcial para producir unos acúmulos de amiloidógenos monoméricos intermedios con un plegamiento diferente. El mal ensambe 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 transtiretina es el fundamento del uso de tafamidis para retardar la progresión de la enfermedad.

EFICACIA CLÍNICA
El estudio fundamental de VYNDAQEL 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 adminsitrados una vez al día en 128 pacientes con polineuropatía amiloidótica TTR, portadores de la mutación V30M y principalmente en el estadio 1 de la enfremedad (pacientes que 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*

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 316 MESA DE ENTRADAS

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 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 pacients 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 tadamidis una vez al día durante un período adicional de 12 meses.
Después de 18 meses de tratamiento, un mayor numero de pacientes tratados con VYNDAQEL se consideraron como haber respondido 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**
Respondedores según NIS-LL (% pacientes)	29,5%	45,3%
Diferencia (VYNDAQEL menos placebo) IC 95% de la diferencia (valor p)	15,8% -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 LSMeans (EE) IC 95% de la diferencia (valor p)	-5,2 (3,31) -11,8, 1,3 (0,116)	
Análsis de Eficacia Evaluable prededefinida	**N = 42**	**N = 45**
Individuos que respondieron al tratamiento según NIS-LL (% pacientes)	38,1%	60,0%
Diferencia (VYNDAQEL menos placebo) IC 95% de la diferencia (valor p)	21,9% 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 LSMeans (EE) IC 95% de la diferencia (valor p)	-8,8 (4,32) -17,4, -0,2 (0,045)	
En el análisis por ITT de los respondedores según la escala NIS-LL, los pacientes que antes de los 18 meses interrumpieron el tratamiento por someterse a un transplante 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)(Casos observados)(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	-51%
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (EE) de "fibras largas"	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%

Dra SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 317 MESA DE ENTRADAS

respecto al inicio				
Cambios en la media de los mínimos cuadrados de los criterios de valoración secundarios desde el inicio hasta el Mes 18 (Error estándar) (Casos observados) (Estudio Fx-005)				
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)	< 0,001	NA
IMCm se obtuvo del producto de la albúmina sérica y el índice de Masa Corporal				
NA = no corresponde				

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.

Todavía no se han caracterizado adecuadamente los efectos de tafamidis sobre la progresión de la cardiopatía.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Tras la administración oral de la cápsula blanda, se alcanza la concentración plasmática máxima (C_{max}) en una mediana de tiempo (t_{max}) de 1,75 horas cuando laadministración se realiza en ayunas. La administración concomitante de alimentos disminuyó 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 (99,9%). El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio es de 25,7 litros.

Metabolismo

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. Tras la administración diaria de una dosis de 20 mg de tafamidis durante 14 días a voluntarios sanos, la vida media en estado de equilibrio fue de 59 horas, con una depuración media total de 0,42 l/h.

Linealidad con la dosis y el tiempo

Los resultados de la administración de 15, 30 o 60 mg de tafamidis una vez al día durante 14 días demostraron un aumento dependiente de la dosis de los valores de C_{max} y AUC entre las dosis de 15 mg y 30 mg, y por debajo de la proporcionalidad con la dosis entre 30 mg y 60 mg, lo que indica que el proceso de absorción se satura al superarse los 30 mg.
Los parámetros farmacocinéticos fueron similares tras la administración única y repetida de una dosis de 20 mg, indicando que no se produce inducción ni inhibición del metabolismo de tafamidis.
Los resultados de la administración de 20 mg de tafamidis una vez al día durante 14 días demostraron que en el día 14 se había alcanzado el estado de equilibrio. Los valores de $C_{max\ (ss)}$ y $C_{min\ (ss)}$ fueron de 2,7 y 1,6 µg/ml, respectivamente.

Poblaciones especiales

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZ
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 3-18 MESA DE ENTRADAS

Los datos farmacocinéticos indicaron una disminución de la exposición sistémica (aproximadamente el 40%) y un aumento de la depuración total (0,52 l/h frente a 0,31 l/h) de tafamidis en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9, ambos extremos incluídos) 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.
Aunque no se ha evaluado tafamidis específicamente en pacientes con insuficiencia renal, no se considera necesario ajustar la dosis en estos pacientes. En base a los resultados de farmacocinética poblacional, la depuración en estado de equilibrio estimado en los sujetos mayores de 60 años fue un promedio del 19% más bajo que la de los sujetos menores de 60 años. Sin embargo, la diferencia en la depuración no sería clínicamente significativa y no resultaría en unas diferencias de los niveles en estado de equilibrio clínicamente importantes en comparación con los sujetos más jóvenes.

Datos preclínicos sobre seguridad
Los datos de los estudios pre-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los datos convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas, el hígado apareció como el órgano afectado para la toxicidad en las diferentes especies analizadas. Los efectos sobre el hígado se observaron en dosis por encima (> 3) de la exposición humana y en general se ha observado que son reveresibles.

Ningún nivel de dosis mostró indicios de reacciones adversas de tafamidis sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo o el comportamiento de apareamiento en la rata.

En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo en el conejo, se observaron un ligero aumento de malformaciones y variaciones esqueléticas, una disminución de la supervivencia embriofetal y una reducción del peso fetal con un cociente de AUC_{0-24} 3,2 veces mayor que el AUC humano en estado de equilibrio.

En el estudo de desarrollo perinatal y posnatal en la rata 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. El descenso del peso fetal de los machos se asoció a un retraso de la maduración sexual (separación del prepusio) y a una afectación del rendimiento de la prueba de aprendizaje y memoria con el laberinto de agua. 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 1,5 mg/kg (dosis humana equivalente de 0,8 mg/kg), en una dosis aproximadamente 4,6 veces mayor que la dosis clínica humana prevista.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser indicado y permanecer 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.
VYNDAQEL debe ser añadido al tratamiento estándar de los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar transtiretina (PAF-TTR). Como parte de este tratamiento estándar, los médicos deben monitorear a los pacientes y continuar evaluando la necesidad de otro tratamiento, incluido el transplante hepático. Debido a que no hay datos disponibles sobre el uso de VYNDAQEL después del transplante hepático, este debería ser discontinuado en pacientes que hayan sido sometidos a transplante hepático.

Método de administración
Administración por vía oral.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

N.M.A.T. FOLIO 319 DE ENTRADAS

Las cápsulas blandas deben tragarse enteras, sin aplastarlas ni cortarlas y pueden tomarse con o sin alimentos.
Si el paciente vomita poco después de la administración y se identifica la cápsulas de VYNDAQEL, deberá administrarse una dosis adicional de TAFAMIDIS 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.

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.
VYNDAQEL contiene sorbitol (E420). Los pacientes con el poco freucente problema hereditario de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
En un estudio de voluntarios sanos, tafamidis no indujo ni inhibió la enzima CYP3A4.
Los datos *in vitro* también indican que tafamidis no inhibe significativamente las enzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.
No se han realizados estudios de interacciones que evalúen el efecto de otros medicamentos sobre tafamidis.

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 la reproducción. No se recomienda utilizar VYNDAQEL durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil, si no están utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia
Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tafamidis se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos óniños. VYNDAQEL no debe utilizarse durante la lactancia.

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

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios acerca de la influencia de tafamidis sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

USO PEDIÁTRICO
Tafamidis no debe utilizarse en la población pediátrica.

USO GERIÁTRICO
Los datos en pacientes de edad avanzada son muy escasos.
No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 320 MESA DE ENTRADAS

INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y RENAL
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado tafamidis en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda precaución.

REACCIONES ADVERSAS
La polineuropatía amiloidótica TTR es una enfermedad rara. En consecuencia, los datos clínicos que se describen a continuación reflejan la exposición de 127 pacientes con polineuropatía amiloidótica TTR a 20 mg de tafamidis, 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.
A continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia (muy frecuentes: ≥ 1/10; frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10):
I
nfecciones e infestaciones
Muy frecuentes: Infección del tracto urinario
Frecuentes: Infección vaginal

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: diarrea
Frecuentes: dolor abdominal alto

SOBREDOSIS
No se han notificado casos de sobredosis aguda. En los ensayos clínicos con voluntarios sanos, la máxima dosis de tafamidis administrada fue de 120 mg en una dosis única y 60 mg una vez al día durante dos semanas. Con estos niveles de dosis en voluntarios sanos, se notificaron cuatro reacciones adversas relacionadas con el tratamiento: cefalea (leve), somnolencia (leve), mialgia (moderada), e insomino (leve).
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°

Elaborado por: Pharmaceutics International Incorporated (PII), Hunt Valley, USA
Acondicionado por: Penn Pharmaceutical Services Ltd., Tregar, Reino Unido.
País de procedencia: Bélgica.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 321 MESA DE ENTRADAS

Importado por: Pfizer SRL, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: _____
LPD:

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

Dra. SANDRA BEATRIZ
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T.
FOLIO
331
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VYNDAQEL
Tafamidis Meglumina
Cápsulas Blandas

"CONSULTE A SU MÉDICO"

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 (TTR), conocida también como polineuropatía amiloidótica familiar TTR (PAF-TTR). La polineuropatía amiloidótica TTR se debe a que no funciona adecuadamente una proteína llamada TTR. Esta es una importante proteína que transporta otra 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, impidiendo que funcionen con normalidad. Con el tiempo, provoca los síntomas de la enfermedad.

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).

ANTES DE USAR VYNDAQEL

No use VYNDAQEL
Si es alérgico (hipersensible) a tafamidis 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.
- Los niños y adolescentes no suelen tener síntomas de polineuropatía amiloidótica TTR. Por lo tanto, VYNDAQEL no debe ser usado en niños y adolescentes, ya no se cuenta con información al respecto.
- Los pacientes de edad avanzada no necesitan un ajuste de la dosis recomendada de VYNDAQEL.

Uso de otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia
- No debe usar VYNDAQEL si está embarazada o en período de lactancia. Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada, cree que pueda estarlo o tiene previsto quedar embarazada.
- Si puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y durante un mes después de interrumpirlo.

Conducción y uso de máquinas
No se han realizado estudios de los efectos de VYNDAQEL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 332 MESA DE ENTRADAS

Información importante sobre algunos de los componentes de VYNDAQEL
VYNDAQEL contiene sorbitol. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

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 habitual es una cápsula (20 mg) de VYNDAQEL una vez al día, tomada con o sin alimentos.

La cápsula debe tragarse entera, sin aplastarla ni cortarla.

Si vomita poco después de tomar el medicamento y puede reconocer la cápsula de Tafamidis, deberá tomar otra dosis de VYNDAQEL ese mismo día, siempre y cuando el estómago se lo permita; 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.

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 ya es casi hora de la siguiente dosis, sáltese 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.

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.

EFECTOS 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:

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 333 ARTA DE ENTRADAS

- Infección del tracto urinario (los síntomas pueden incluir: dolor o sensación de quemazón al orinar o necesidad de orinar con frecuencia)
- Diarrea

Efectos adversos frecuentes, que pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 personas:
- Dolor de estómago o dolor abdominal
- Infección vaginal en mujeres

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.

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.

Aspecto del producto y contenido del envase
Las cápsulas blandas de VYNDAQEL son de color blanquecino a amarillo pálido, opacas y oblongas (de aproximadamente 21,5 mm) y llevan impreso "FX 6" en tinta negra. Se suministran en un blíster con 15 cápsulas blandas. Cada caja contiene 2 blisters, con un total de 30 cápsulas blandas por caja.

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

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.

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°

Importado por: Pfizer SRL, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: _____
LPD:

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:
htpp:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp ***o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"***

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL