



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-38878621-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-38878621-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 S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VYNDAQUEL / TAFAMIDIS MEGLUMINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS / TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 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, Disposición 4622/2012, 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 S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VYNDAQUEL / TAFAMIDIS MEGLUMINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS / TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 mg;, autorizado bajo condiciones especiales, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-59083952-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-59083956-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 rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-38878621-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.11.02 17:47:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.02 17:47:43 -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.

LLD_Arg_EUSPC_17Feb2020_v1

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 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) 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 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)

LLD_Arg_EUSPC_17Feb2020_v1

	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 reanuda 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.

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) luego de una dosis de 20 mg de tafamidis meglumina. 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

LLD_Arg_EUSPC_17Feb2020_v1

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 observaron 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.

EFFECTO 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

LLD_Arg_EUSPC_17Feb2020_v1

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/Feb/2020



SIMUNIO_Versión_Paralela_2020_v1
CUIL 27232572138



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-38878621 PROSP

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.05 15:06:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.05 15:06:14 -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, cidofovir, lamivudina, zidovudina, zalcitabina)

LL-PLD_Arg_EUSpc_17Feb2020_v1

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.

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

LL-PLD_Arg_EUSpc_17Feb2020_v1

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/Feb/20

“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”



U-PLD_Arg-EUSpc_17Feb2020_v1
SIMUNIC Verónica Paula
CUIL 27232572138



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-38878621 INF PAC

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.05 15:06:24 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.05 15:06:26 -03:00