



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-05393017-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-05393017-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 autorización para importar la nueva concentración de TAFAMIDIS 61 mg, en la forma farmacéutica cápsula blanda, para la especialidad medicinal denominada VYNDAQUEL, inscripto bajo Condiciones Especiales, certificado N° 57.377.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93 y las Reglamentaciones Conjuntas N° 470/92 y 268/92 y a la Disposición 4622/2012.

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

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. la nueva concentración TAFAMIDIS 61 mg, en la forma

farmacéutica cápsula blanda, la cual se denominará: VYNDAMAX y siendo la fórmula cualicuantitativa: TAFAMIDIS 61 mg, excipientes: 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, Tinta blanca Opacode (WB) ≤ 0,8 mg (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)); siendo su país de origen: Estados Unidos; su país de procedencia: Estados Unidos; establecimiento elaborador: Catalent Pharma Solutions – 2725 Scherer Drive North - St Petersburg – FL - 33716 – Estados Unidos; establecimiento acondicionador: AndersonBrecon Inc – 4545 Assembly Drive - Rockford – IL – 61109 – Estados Unidos; Nombre de la razón social del establecimiento de control de calidad: PFIZER S.R.L. sito en Carlos Berg 3669 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

ARTICULO 2º.-Autorízase la nueva indicación, para la concentración autorizada en el artículo 1º, que en lo sucesivo será: Vyndamax está indicado para el tratamiento de la cardiomiopatía por amiloidosis producida por transtiretrina (ATTR-CM) de tipo natural hereditaria, en pacientes adultos para reducir la mortalidad y las internaciones por causas cardiovasculares.

ARTICULO 3º.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de la nueva concentración TAFAMIDIS 61 mg en la forma farmacéutica CÁPSULA BLANDA, en las presentaciones de venta: Blíster con 10 cápsulas y contenido por unidad de venta de envase con 30 cápsulas blandas y siendo su envase primario: Blíster PVC/Alu/Poliamida orientada/PVC – Alu/PET/Papel.

ARTICULO 4º.- Establécese que la condición de expendio de la nueva concentración autorizada por el Artículo 1º será de Venta Bajo Receta, que el período de vida útil es de: 24 meses a partir de la fecha de elaboración, siendo la forma de conservación: Consevar a temperatura ambiente entre 20° C y 25° C. Excursiones permitidas entre 15° C y 30° C.

ARTICULO 5º.- Acéptanse los proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2020-47912638-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-47510955-APN-DERM#ANMAT; prospecto obrante en el documento IF-2020-47556197-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2020-47556034-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 6º.- Practíquese la atestación correspondiente en el certificado N° 57.377 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 7º.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva concentración / forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 8º.- Inscríbase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 9º.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente.

Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-05393017-APN-DGA#ANMAT

mb

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.09.03 11:08:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.03 11:08:41 -03:00

PROYECTO DE ROTULOS

Envase secundario

VYNDAMAX
TAFAMIDIS 61 mg
Cápsulas blandas

“AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES”

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN: Cada cápsula blanda 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).

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

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.

PRESENTACIONES: Envase con 30 cápsulas blandas.

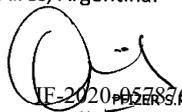
E.M.A.M.S. Certificado N° 57.377

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.



E-2020-05789644-APN-DGA#ANMAT

Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-05393017- -APN-DGA#ANMAT rótulo secundario prod. VYNDAMAX

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.23 17:37:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.23 17:37:26 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**VYNDAMAX
TAFAMIDIS 61 mg
Cápsulas blandas**

“CONSULTE A SU MÉDICO”

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

QUE ES VYNDAMAX Y PARA QUE SE UTILIZA

VYNDAMAX contiene el principio activo Tafamidis.

VYNDAMAX es un medicamento para tratar a adultos con cardiomiopatía por amiloidosis producida por depósito de transtiretina (ATTR-CM), de tipo natural o hereditaria, para reducir la mortalidad y las internaciones relacionadas con problemas cardiovasculares. Se desconoce si VYNDAMAX es seguro y eficaz en niños.

QUE NECESITA SABER ANTES DE USAR VYNDAMAX

No use VYNDAMAX:

No use VYNDAMAX si es alérgico a tafamidis o a cualquiera de los demás componentes de VYNDAMAX.

Antes de tomar VYNDAMAX, indique a su médico todas sus afecciones de salud, incluido lo siguiente:

- tiene problemas hepáticos.
- está embarazada o planea quedar embarazada. VYNDAMAX puede dañar al bebé. Informe de inmediato a su médico si queda embarazada o cree que podría estar embarazada durante el tratamiento con VYNDAMAX.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si VYNDAMAX pasa a la leche materna. No debe amamantar durante el tratamiento con VYNDAMAX. Consulte a su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con VYNDAMAX.

Indique a su médico todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con o sin prescripción, vitaminas y medicamentos herbarios.

COMO USAR VYNDAMAX

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

La dosis recomendada es una cápsula (61 mg) de VYNDAMAX una vez al día.

VYNDAMAX es para uso oral.

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

Si olvidó tomar VYNDAMAX

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si es casi la hora de la próxima dosis, saltee la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome 2 dosis al mismo tiempo.

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

EFFECTOS SECUNDARIOS

No hubo efectos secundarios conocidos que ocurrieran durante el tratamiento con VYNDAMAX en personas con cardiomiopatía por amiloidosis mediada por transtiretina.

MODO DE CONSERVACIÓN

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

LL-PLD_Arg_USPI_03May2019_v1

IF-2020-05728644-APN-DGA#ANMAT
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

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 VYNDAMAX

– El principio activo es Tafamidis. Cada cápsula contiene 61 mg de tafamidis.

Los demás componentes son: Polietilenglicol 400, Polisorbato 20, Povidona K90, Butilhidroxitolueno, Gelatina, Mezcla de glicerina y sorbitol, Óxido de hierro rojo, Agua purificada*, tinta blanca Opacode WB (contiene Alcohol etílico SDA 35A*, Hidróxido de amonio al 28%, Alcohol isopropílico*, Agua purificada*, Polietilenglicol 400, Ftalato de acetato de polivinilo, Propilenglicol, Dióxido de titanio).

* Se elimina durante el proceso de fabricación.

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas blandas de VYNDAMAX son de color marrón rojizo, opacas y oblongas y llevan impreso "VYN 61" en blanco. Se suministran en un blíster con 10 cápsulas blandas. Cada estuche contiene 3 blisters, con un total de 30 cápsulas blandas.

"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.

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

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.

Fecha última revisión: _____

LPD: 03/May/2019

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



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-05393017- -APN-DGA#ANMAT información paciente prod. VYNDAMAX

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.23 20:07:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.23 20:07:07 -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_USPI_03May2019_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apostada Legal

IF-2020-0578749-APN-DGA#ANMAT

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 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_USPI_03May2019_v1

PEZIER S.R.L.
Unidad País Síntesis
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2020-01570741-APN-DGA#ANMAT

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 glucurónico).

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_USPI_03May2019_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 CO. Dirección Técnica
 IF-2020-10-00000000-APN-DGA#ANMAT

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.

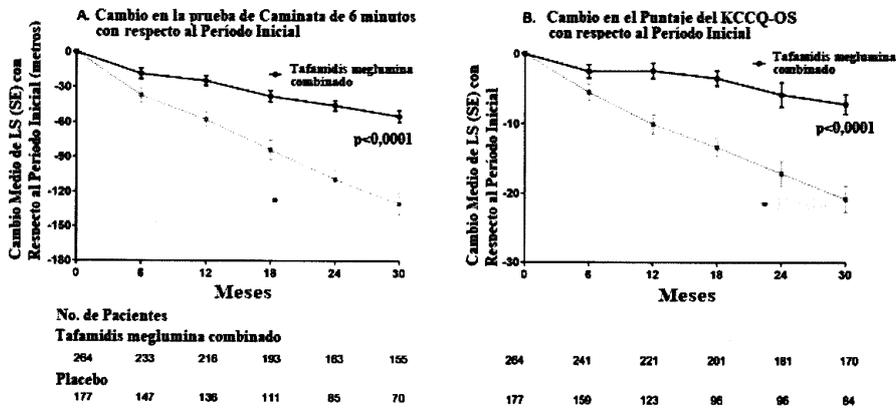
LLD_Arg_USPI_03May2019_v1


PFIZER S.R.L.
IF-2020-09787944-4
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
APN-DGA#ANMAT

el tratamiento y el genotipo TTR y términos de interacción entre el tratamiento y la clasificación inicial de la NYHA como factores.

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

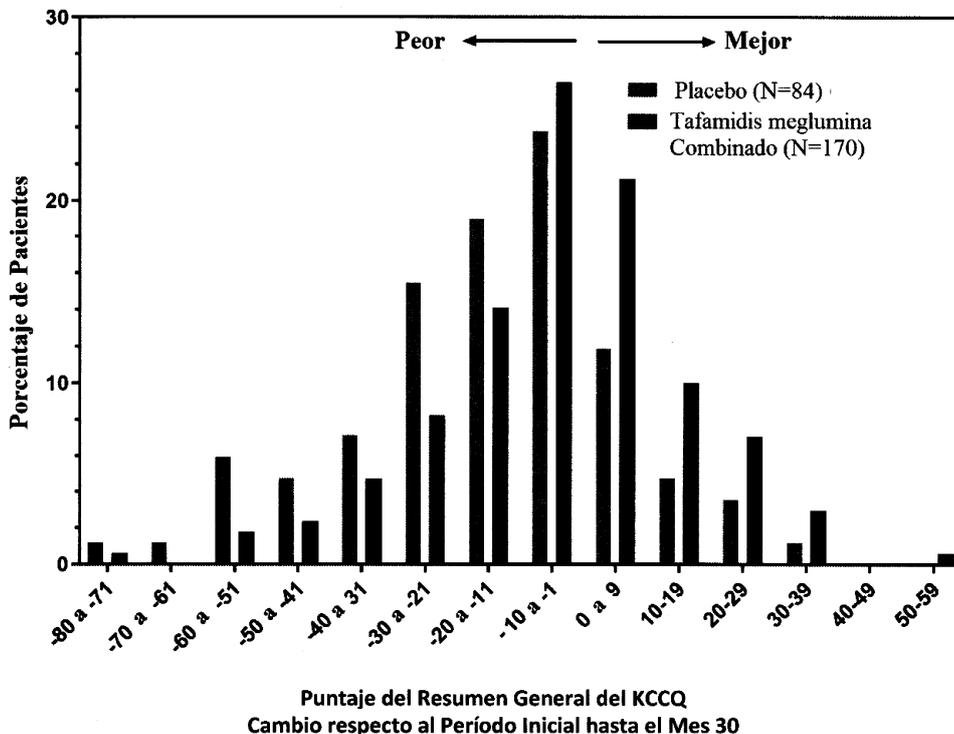


Tabla 4: Distancia de 6MWT y Puntajes del KCCQ-OS

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

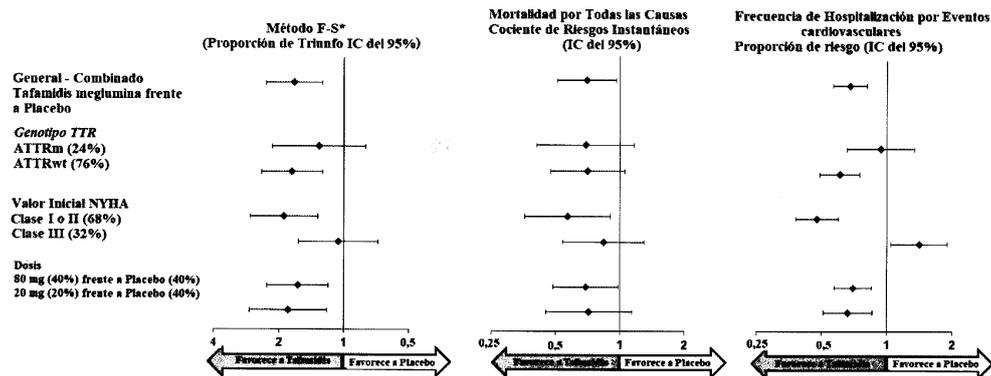
Los resultados del método F-S representados por proporción de triunfo en el criterio de valoración combinado y sus componentes (mortalidad por todas las causas y la frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares) favoreció consistentemente a tafamidis meglumina en comparación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

LLD_Arg_USPI_03May2019_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 APN-DGA#ANMAT

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 con tafamidis meglumina dividido por la cantidad de pares de pacientes con placebo "triumfantes". 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.

LLD_Arg_USPI_03May2019_v1

PFIZER S.R.L.
IF-202005741644-APN-DGA#ANMAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

VYNDAMAX contiene sorbitol.

Interacción medicamentosa y otras formas de interacción

Estudios Clínicos

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.

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) *in vitro* y puede aumentar la exposición de los sustratos de este transportador (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina, imatinib) después de tafamidis meglumina 80 mg o tafamidis 61 mg. Es posible que se necesite un ajuste de la dosis para estos sustratos.

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 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.

LLD_Arg_USPI_03May2019_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Cofundadora y Apoderada Legal
IF-2020-01-00000000-APN-DGA#ANMAT

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 embriofetal, 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/m^2) (*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 $\geq 30 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ (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 embriofetal 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 embriofetal, 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 $\geq 0,5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ (aproximadamente equivalentes a la exposición humana en la DMRH con base en el ABC).

LLD_Arg_USPI_03May2019_v1

PFIZER S.R.L.
IF-200106764
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
PN-DGA#ANMAT

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).

LLD_Arg_USPI_03May2019_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apostada Legal

IF-2020-05787649-APN-DGA#ANMAT

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: 03/May/2019

LLD_Arg_USPI_03May2019_v1



PFIZER S.R.L.
IF-2020-05-28764-1-APN-DGA#ANMAT
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-05393017- -APN-DGA#ANMAT prospecto prod. VYNDAMAX.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.23 20:07:26 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.23 20:07:23 -03:00

PROYECTO DE ROTULOS
Envase primario - Blister

VYNDAMAX
TAFAMIDIS 61 mg
Cápsulas blandas

“AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES”

Venta bajo receta

LOTE

VENCIMIENTO

Pfizer SRL



IF-2020-05787644-APN-DGA#ANMAT
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-05393017- -APN-DGA#ANMAT rotulo primario prod. VYNDAMAX

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.24 18:08:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.24 18:08:28 -03:00