



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-44325396-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-44325396-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto denominada FANIDIN / TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 mg, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS / TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 mg; aprobado por Certificado N° 60.122.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FANIDIN / TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 mg, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS / TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024- 62126762-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 60.122, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-44325396-APN-DGA#ANMAT

Flb

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.07.02 14:54:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.02 14:55:01 -03:00



FANIDIN
TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 mg
Cápsulas blandas

Proyecto de Prospecto

FANIDIN
TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 mg
Cápsulas blandas

Venta bajo receta
Industria Argentina
Vía de administración oral

COMPOSICIÓN

Cada cápsula blanda de **FANIDIN** contiene: Tafamidis Meglumina 20 mg. Excipientes: polietilenglicol 400, Polisorbato 80, sorbitan monooleato, gelatina, glicerina, solución de sorbitol – sorbitan, dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso
Código ATC: N07XX08

INDICACIONES

FANIDIN está indicado en el tratamiento de la Amiloidosis por Transtiretina en pacientes adultos con Polineuropatía sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica (ATTR-PN).

FANIDIN está indicado en el tratamiento de la Amiloidosis por Transtiretina Nativa o Hereditaria en pacientes adultos con Miocardiopatía (ATTR-CM).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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.

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

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.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Tras la administración oral de la cápsula blanda una vez al día, se alcanza la concentración pico máxima

($C_{m\acute{a}x}$) en una mediana de tiempo ($t_{m\acute{a}x}$) de 4 horas en su administración en ayunas. La toma concomitante de una comida con alto contenido en grasas y en calorías, alteró la velocidad de la absorción, pero no su magnitud. Estos resultados respaldan la administración de Tafamidis con o sin alimentos.

Distribución

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

Eliminación

No hay evidencia explícita de eliminación biliar de Tafamidis en humanos. Los datos preclínicos sugieren que 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 20 mg de Tafamidis Meglumina, indicando que no se produce inducción ni inhibición del metabolismo de Tafamidis.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Tafamidis no se ha evaluado específicamente en un estudio especializado de pacientes con insuficiencia renal. La influencia del *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, el *clearance* oral aparente en estado de equilibrio estimado en los sujetos ≥ 65 años fue un promedio del 15% más bajo que el de los sujetos

menores de 65 años. Sin embargo, la diferencia en el *clearance* da lugar a <20% de aumento en la $C_{máx}$ y el AUC medios en comparación con los sujetos más jóvenes y no es clínicamente significativa.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

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

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis, miocardiopatía o Polineuropatía Amiloidótica por Transtiretina (ATTR-PN). Si hay una sospecha en pacientes que presentan antecedentes médicos específicos o signos de insuficiencia cardíaca o miocardiopatía, el diagnóstico etiológico se debe llevar a cabo por un médico con experiencia en el manejo de la amiloidosis o miocardiopatía para confirmar la ATTR-CM y excluir la amiloidosis AL antes de comenzar el tratamiento con Tafamidis, utilizando herramientas de evaluación apropiadas tales como: gammagrafía ósea y evaluación de sangre/orina, y/o evaluación histológica por biopsia, y la genotipificación de la transtiretina para caracterizarla como nativa o hereditaria.

Posología

Polineuropatía Amiloidótica por Transtiretina (ATTR-PN)

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

Amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía (ATTR-CM)

La dosis recomendada de Tafamidis Meglumina es de 80 mg (4 cápsulas de 20 mg) por vía oral una vez al día.

Se debe iniciar el tratamiento con Tafamidis lo antes posible en el curso de la enfermedad cuando el beneficio clínico en la progresión de la enfermedad puede ser más evidente. Por el contrario, cuando el daño cardíaco relacionado con el amiloide está más avanzado, como en la clase III de la NYHA, la decisión de comenzar o mantener el tratamiento se debe tomar según el criterio de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con Amiloidosis o Miocardiopatía

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

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.

Población pediátrica

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

Modo de administración

FANIDIN debe tomarse por vía oral

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración de Tafamidis Meglumina y continuar utilizándolos durante un mes tras la suspensión del tratamiento con Tafamidis Meglumina.

Tafamidis Meglumina se debe añadir al tratamiento estándar de los pacientes con ATTR-PN. Como parte de este tratamiento estándar, los médicos deben hacer un seguimiento de los pacientes y continuar evaluando la necesidad de otro tratamiento, incluido el trasplante hepático. No hay datos disponibles sobre el uso de Tafamidis Meglumina después del trasplante hepático; por lo tanto, el tratamiento con Tafamidis Meglumina debe suspenderse en pacientes receptores de trasplante hepático.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Tafamidis inhibe *in vitro* el transportador de salida BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama) con $CI_{50} = 1,16 \mu M$ y puede provocar interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de dicho transportador (p. ej., metotrexato, rosuvastatina e imatinib). En un estudio clínico en voluntarios sanos, la exposición al sustrato de BCRP, rosuvastatina, aumentó aproximadamente el doble tras la administración de múltiples dosis de 61 mg de Tafamidis al día.

De igual modo, Tafamidis inhibe los transportadores de captación OAT1 y OAT3 (transportadores de aniones orgánicos) con $CI_{50} = 2,9 \mu M$ y $CI_{50} = 2,36 \mu M$, respectivamente, y puede provocar interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de dichos transportadores (p.ej., antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Según los datos *in vitro*, se determinó que los cambios máximos previstos en el AUC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran inferiores a 1,25 para la dosis de 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 realizado estudios de interacciones que evalúen el efecto de otros medicamentos sobre Tafamidis Meglumina.

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de tiroxina total, sin un cambio concomitante en la tiroxina libre (T4) u hormona estimulante del tiroides (TSH). Esta observación en los valores de tiroxina total probablemente sea el resultado de la reducción de la unión de la tiroxina a la 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos 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.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, fertilidad, desarrollo embrionario temprano, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de carcinogenicidad, el hígado apareció como órgano diana para la toxicidad en las diferentes especies analizadas. Los efectos sobre el hígado se observaron a exposiciones aproximadamente $\geq 2,5$ veces el AUC humano 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 embrionaria y una reducción del peso fetal a exposiciones aproximadamente $\geq 7,2$ veces el AUC humano en estado de equilibrio a la dosis clínica de 20 mg de Tafamidis Meglumina.

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en la rata con Tafamidis, se observó una disminución de la supervivencia y del peso de las crías tras la administración de la dosis materna durante la gestación y la lactancia en dosis de 15 y 30 mg/kg/día. El descenso del peso de las crías macho se asoció a un retraso de la maduración sexual (separación del prepucio) a 15 mg/kg/día. Se observó una afectación del rendimiento en la prueba de aprendizaje y memoria con el laberinto de agua a 15 mg/kg/día. El NOAEL de viabilidad y crecimiento de la descendencia de la generación F1 tras la administración de la dosis materna con Tafamidis durante la gestación y la lactancia fue de 5 mg/kg/día (dosis humana equivalente de 0,8 mg/kg/día), en una dosis aproximadamente 4,6 veces mayor que la dosis clínica de 20 mg de Tafamidis Meglumina.

REACCIONES ADVERSAS

Los datos clínicos globales reflejan la exposición de 127 pacientes con ATTR-PN 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.

Se enumeran a continuación las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y las categorías de frecuencia utilizando la convención estándar: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas notificadas mediante el programa clínico incluidas en la tabla siguiente indican las frecuencias con las que aparecieron en el estudio de fase 3, doble ciego y controlado con placebo.

Tabla 3. Reacciones adversas según la clasificación por órgano y sistema, y frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario Infección vaginal



FANIDIN
TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 mg
Cápsulas blandas

Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal alto
-------------------------------	---------------------------------

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original.

PRESENTACIÓN

FANIDIN/ TAFAMIDIS MEGLUMINA 20 mg Envase conteniendo 30 y 120 cápsulas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBER SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 60.122

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Dromex S.R.L., Polo Industrial de Ezeiza Canelones y Puente del Inca, Parcela 35, Carlos Spegazzini, Ezeiza, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión:



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
CUIL 27250217728



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-44325396 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.12 17:52:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.12 17:52:16 -03:00