

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 20 mg de tafamidis meglumina micronizado, equivalente a 12,2 mg de tafamidis.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula blanda contiene una cantidad de sorbitol no superior a 44 mg (E420).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda

Cápsula de color amarillo, opaca, oblonga (de aproximadamente 21 mm), que lleva impreso “VYN 20” en rojo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vyndaqel 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.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con polineuropatía amiloidótica por transtiretina y permanecer bajo su supervisión.

Posología

La dosis recomendada de tafamidis meglumina 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 intacta, se debe administrar una dosis adicional de Vyndaqel siempre que sea posible. Si no se identifica la cápsula, no es necesaria una dosis adicional, sino que se reanudará la administración de Vyndaqel al día siguiente de forma habitual.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos en pacientes de edad avanzada son muy escasos.

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. No se ha estudiado tafamidis meglumina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda precaución (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 4.6).

Tafamidis meglumina se debe añadir al tratamiento estándar de los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar por transtiretina (PAF-TTR). 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.

Vyndaqel contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un estudio en voluntarios sanos, tafamidis meglumina no indujo ni inhibió la enzima del citocromo P450 CYP3A4.

Los datos *in vitro* también indicaron que tafamidis meglumina no inhibe significativamente las enzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6.

Los estudios *in vitro* con tafamidis meglumina sugieren que es poco probable que tafamidis meglumina produzca interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), los transportadores gp-P o los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y 1B3).

No obstante, tafamidis meglumina 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 (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina e imatinib). De igual modo, tafamidis meglumina 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 (por ejemplo,

antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina).

No se han realizado estudios de interacciones que evalúen el efecto de otros medicamentos sobre tafamidis meglumina.

4.6 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 (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar tafamidis meglumina durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

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

Fertilidad

No se ha observado alteración de la fertilidad en los estudios preclínicos (ver sección 5.3).

4.7 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos clínicos globales reflejan la exposición de 127 pacientes con polineuropatía amiloidótica por 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

Se enumeran a continuación las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema de 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 (Fx-005).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario
	Infección vaginal
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
	Dolor abdominal alto

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

No se han notificado casos de sobredosis aguda. En los ensayos clínicos con voluntarios sanos, la máxima dosis de tafamidis administrada fue de 480 mg en una dosis única y 60 mg una vez al día durante dos semanas. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se notificaron fueron de leves a moderadas e incluyeron: cefalea, somnolencia, mialgia, insomnio, orzuelo, reacción de fotosensibilidad, y presíncope.

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX08

Mecanismo de acción

Tafamidis meglumina es un estabilizador específico de la transtiretina.

Efectos farmacodinámicos

La polineuropatía amiloidótica por TTR es una neuropatía degenerativa axonal, progresiva y heterogénea, caracterizada por una alteración sensitiva, motora y neurovegetativa. La disociación del tetrámero de transtiretina en monómeros es el paso limitante en la patogenia de la polineuropatía amiloidótica por TTR, también conocida como polineuropatía amiloidótica familiar por TTR (PAF-TTR). 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, profilamentos, filamentos y fibrillas de amiloide. Tafamidis se une de forma no cooperativa 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 retrasar la progresión de la enfermedad.

Eficacia clínica y seguridad

El estudio pivotal de tafamidis meglumina 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 (no precisan ayuda constante para deambular). Los principales criterios de valoración fueron la puntuación de la escala de insuficiencia neuropática de miembros inferiores (NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb*, una valoración por el médico del examen neurológico de los miembros inferiores) y el cuestionario Norfolk de calidad de vida en neuropatía diabética (Norfolk QOL-DN, *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*, un resultado comunicado por el paciente con puntuación de calidad de vida total [TQOL, por sus siglas en inglés]). Otros criterios de valoración fueron la puntuación compuesta de la función de las fibras nerviosas largas (conducción nerviosa, umbral de vibración y respuesta del ritmo cardíaco a la respiración profunda; HRDB, por sus siglas en inglés) y fibras nerviosas cortas (umbrales de dolor por calor y frío y HRDB) y evaluaciones

nutricionales mediante el índice de masa corporal modificado (IMCm, es decir, el IMC multiplicado por la albúmina sérica en g/L). De los 91 pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 18 meses, 86 entraron posteriormente en un estudio abierto de extensión en el que todos recibieron 20 mg de tafamidis meglumina una vez al día durante un periodo adicional de 12 meses.

Después de 18 meses de tratamiento, un mayor número de pacientes tratados con tafamidis meglumina fueron considerados respondedores según la escala NIS-LL en comparación con los que recibieron placebo. En la siguiente tabla se proporcionan los resultados de los análisis predefinidos de las variables primarias:

Vyndaqel frente a Placebo: NIS-LL y TQOL en el mes 18 (Estudio Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Análisis ITT predefinido	N=61	N=64
Respondedores según NIS-LL (% Pacientes)	29.5%	45.3%
Diferencia (Vyndaqel menos Placebo)	15.8%	
IC 95% de la diferencia (valor p)	-0.9%, 32.5% (0.068)	
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (EE) de la TQOL respecto al basal	7.2 (2.36)	2.0 (2.31)
Diferencia en LSMeans (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
Respondedores 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 LSMeans (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 respondedores 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.		

Las variables secundarias demostraron que el tratamiento con tafamidis meglumina 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 las variables secundarias desde el basal hasta el Mes 18 (Error estándar) (Población por intención de tratar) (Estudio Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	Valor de p	Cambio porcentual con Vyndaqel respecto al placebo
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (EE) de NIS-LL respecto al basal	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) basal	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 basal	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (EE) de IMCm respecto al basal	-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.				

NA = no aplica

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.

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 y de 18 meses de duración anterior.

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 de la TTR, se espera que tafamidis meglumina sea beneficioso en pacientes con polineuropatía amiloidótica por TTR en estadio 1 debida a otras mutaciones distintas a V30M.

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

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tafamidis meglumina en los diferentes grupos de la población pediátrica con polineuropatía amiloidótica familiar (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Este medicamento ha sido autorizado en “Circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad, no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de la cápsula blanda, se alcanza la concentración plasmática máxima (C_{max}) en una mediana de tiempo (t_{max}) de 2 horas en su administración en ayunas. La toma concomitante de alimentos disminuyó 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 (99,9%). El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio es de 25,7 litros.

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

Linealidad con la dosis y el tiempo

Los resultados de la administración de 15, 30 o 60 mg de tafamidis meglumina una vez al día durante 14 días demostraron un aumento dependiente de la dosis de los valores de C_{max} y AUC entre las dosis

de 15 mg y 30 mg, y por debajo de la proporcionalidad con la dosis entre 30 mg y 60 mg, lo que indica que el proceso de absorción se satura al superarse los 30 mg.

Los parámetros farmacocinéticos fueron similares tras la administración única y repetida de una dosis de 20 mg, indicando que no se produce inducción ni inhibición del metabolismo de tafamidis.

Los resultados de la administración de 20 mg de tafamidis meglumina una vez al día durante 14 días demostraron que en el día 14 se había alcanzado el estado de equilibrio. Los valores de $C_{\max(ss)}$ y $C_{\min(ss)}$ fueron de 2,7 y 1,6 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

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 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

Aunque no se ha evaluado tafamidis específicamente en pacientes con insuficiencia renal, no se considera necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Personas de edad avanzada

En base a los resultados de farmacocinética poblacional, el aclaramiento en estado de equilibrio estimado en los sujetos mayores de 60 años fue un promedio del 19% más bajo que el de los sujetos menores de 60 años. Sin embargo, la diferencia en el aclaramiento no sería clínicamente significativa y no se traduciría en unas diferencias de los niveles en estado de equilibrio clínicamente importantes en comparación con los sujetos más jóvenes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos 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 de dosis repetidas, el hígado apareció como órgano diana para la toxicidad en las diferentes especies analizadas. Los efectos sobre el hígado se observaron en dosis por encima (>3) de la exposición humana y en general se ha observado que son reversibles.

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 embrionofetal y una reducción del peso fetal con un cociente de AUC_{0-24} 3,2 veces mayor que el AUC humano en estado de equilibrio.

En el estudio de desarrollo perinatal y posnatal en la rata con tafamidis, se observó una disminución de la supervivencia y del peso de las crías tras el tratamiento materno durante la gestación y la lactancia en dosis de 15 y 30 mg/kg. El descenso del peso fetal de los machos se asoció a un retraso de la maduración sexual (separación del prepucio) y a una afectación del rendimiento en la prueba de aprendizaje y memoria con el laberinto de agua. El NOAEL de viabilidad y crecimiento de la descendencia de la generación F1 tras el tratamiento materno con tafamidis durante la gestación y la lactancia fue de 5 mg/kg (dosis humana equivalente de 0,8 mg/kg), en una dosis aproximadamente 4,6 veces mayor que la dosis recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cubierta de la cápsula

Gelatina (E441)

Glicerina (E422)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Sorbitán

Sorbitol (E420)

Manitol (E421)

Dióxido de titanio (E171)

Agua purificada

Contenido de la cápsula

Macrogol 400 (E1521)

Monooleato de sorbitán (E494)

Polisorbato 80 (E433)

Tinta de impresión (Opaco de morado)

Alcohol etílico

Alcohol isopropílico

Agua purificada

Macrogol 400 (E1521)

Ftalato de acetato de polivinilo

Propilenglicol (E1520)

Carmín (E120)

Azul brillante FCF (E133)

Hidróxido de amonio (E527) al 28%

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Dos blísteres de cloruro de polivinilo/aluminio con 15 cápsulas blandas cada uno en un estuche cartera.

Tamaños de envase: 30 o 90 cápsulas blandas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/717/001
EU/1/11/717/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 de noviembre de 2011
Fecha de la última renovación: 22 de julio de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate
Tafarnaubach
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Reino Unido

o

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath,
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Prospecto con Información dirigida a los médicos deberá contener los siguientes mensajes clave:

- La necesidad de informar a los pacientes sobre los riesgos importantes asociados con el tratamiento con Vyndaqel y precauciones apropiadas durante la utilización del medicamento, especialmente la prevención del embarazo y la necesidad de medidas anticonceptivas efectivas.
- Los pacientes deberán ser informados de que deberán contactar con su médico en relación a las reacciones adversas y que los médicos / farmacéuticos deberán reportar las sospechas de reacciones adversas de Vyndaqel ya que hay un conocimiento limitado sobre la seguridad clínica debido a la naturaleza rara de la amiloidosis transtiretina.
- Que los médicos deberán ser animados a incluir pacientes en la encuesta THAOS (del inglés *Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey*) y proporcionar información en detalle sobre como incluir pacientes en este registro internacional de la enfermedad.
- La existencia y objeto del programa TESPO (del inglés *Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes*) y los detalles relativos a como reportar embarazos en mujeres que están siendo tratadas con Vyndaqel.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Dentro del planificado sub-estudio post-autorización sobre el registro THAOS, el TAC deberá evaluar en pacientes no-V30M los efectos de Vyndaqel sobre la progresión de la enfermedad y la seguridad a largo plazo tal y como se detalla en el protocolo acordado por el CHMP, y deberá proporcionar actualizaciones anuales sobre los datos recogidos dentro de la re-evaluación anual.	Re-evaluación anual

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas
Tafamidis meglumina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula blanda contiene 20 mg de tafamidis meglumina, equivalente a 12,2 mg de tafamidis.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

La cápsula contiene sorbitol (E420). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas blandas
90 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Abrir por aquí

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/717/001
EU/1/11/717/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vyndaqel

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister sellado por calor con 30 cápsulas blandas de 20 mg de Vyndaqel

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas
Tafamidis meglumina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Para extraer la cápsula presione desde este lado

Una vez extraída la cápsula, doble y cierre de nuevo

Abrir por aquí

Día 1 a Día 30

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas

Tafamidis meglumina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Vyndaqel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vyndaqel
3. Cómo tomar Vyndaqel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vyndaqel
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Vyndaqel y para qué se utiliza

Vyndaqel contiene el principio activo tafamidis.

Vyndaqel es un medicamento para tratar una enfermedad llamada polineuropatía amiloidótica transtiretina (TTR), conocida también como polineuropatía amiloidótica familiar por TTR (PAF-TTR). La polineuropatía amiloidótica por TTR se debe a que no funciona adecuadamente una proteína llamada TTR. Esta es una 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, impidiendo que funcionen con normalidad. Con el tiempo, provoca los síntomas de esta enfermedad.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vyndaqel

No tome Vyndaqel:

Si es alérgico a tafamidis meglumina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Vyndaqel.

- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo mientras están tomando 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 por TTR. Por tanto, Vyndaqel no se utiliza en niños y adolescentes.

Uso de Vyndaqel con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- No debe tomar Vyndaqel si está embarazada o en periodo de lactancia.
- Si puede quedarse 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

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Vyndaqel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es una cápsula (20 mg de tafamidis meglumina) de Vyndaqel una vez al día.

Si vomita después de tomar el medicamento y puede reconocer la cápsula de Vyndaqel intacta, debe 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 de 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 debe

No debe tomar más cápsulas de las que le indique su médico. Si toma más cápsulas de las indicadas, consulte a su médico.

Si olvidó tomar Vyndaqel

Si olvidó tomar una dosis, tómese la cápsula en cuanto se acuerde. Si faltan 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 TTR, 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.

4. Posibles efectos adversos

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

Muy frecuentes: 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 las mujeres
- Dolor de estómago o dolor abdominal

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Vyndaqel

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Vyndaqel

- El principio activo es tafamidis. Cada cápsula contiene 20 mg de tafamidis meglumina, equivalente a 12,2 mg de tafamidis.
- Los demás componentes son: gelatina (E441), glicerina (E422), sorbitol (E420), manitol (E421), sorbitán, óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171), agua purificada, macrogol 400 (E1521), monooleato de sorbitán (E494), polisorbato 80 (E433), alcohol etílico, alcohol isopropílico, ftalato de acetato de polivinilo, propilenglicol (E1520), carmín (E120), azul brillante FCF (E133) e hidróxido de amonio (E527).

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas blandas de Vyndaqel son de color amarillo, opacas y oblongas (de aproximadamente 21 mm) y llevan impreso "VYN 20" en rojo. Se suministran en una tarjeta blíster con 15 cápsulas blandas. Cada estuche cartera contiene 2 tarjetas blíster. Está disponible una caja de 30 ó 90 cápsulas blandas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate
Tafarnaubach
Tredegar
Gwent
NP22 3AA Reino Unido

o

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath,
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +353 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel :+356 21220174

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}><{mes AAAA}>.

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales».

Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Si le resulta difícil ver o leer este prospecto o si lo desea en un formato diferente, póngase en contacto con el número de la sede local del titular de la autorización de comercialización que figura en este prospecto.