

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. (Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyndaquel 20 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula mole contém 20 mg de meglumina de tafamidis micronizada, equivalente a 12,2 mg de tafamidis.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula mole contém não mais que 44 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole

Cápsula amarela, opaca, oblonga (aproximadamente 21 mm) com a impressão “VYN 20” a tinta vermelha.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vyndaquel é indicado no tratamento da amiloidose associada à transtirretina em doentes adultos com polineuropatia sintomática de estágio 1 para retardar o compromisso neurológico periférico.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e mantido sob a supervisão de um médico familiarizado com o tratamento de doentes com polineuropatia amiloidótica associada à transtirretina.

Posologia

A dose recomendada de meglumina de tafamidis é 20 mg administrados por via oral, uma vez ao dia.

Se ocorrerem vômitos após a administração, e for identificada a cápsula intacta de Vyndaquel, deve ser tomada uma dose adicional de Vyndaquel, se possível. Se não for identificada nenhuma cápsula, não é necessária uma dose adicional, e deve ser administrada a dose habitual de Vyndaquel no dia seguinte.

Populações especiais

Idosos

Os dados em doentes idosos são muito limitados.

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (≥ 65 anos).

Compromisso renal e hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou afeção hepática ligeira a moderada. Meglumina de tafamidis não foi estudada em doentes com afeção hepática grave e recomenda-se precaução (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de tafamidis na população pediátrica.

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas moles devem ser engolidas inteiras, sem serem esmagadas ou cortadas e ingeridas com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo apropriado durante o tratamento com meglumina de tafamidis e continuar a utilizar um método contraceptivo apropriado durante um mês após parar o tratamento com meglumina de tafamidis (ver secção 4.6).

Meglumina de tafamidis deve ser adicionada ao tratamento padrão para o tratamento de doentes com polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR). Os médicos devem monitorizar os doentes e continuar a avaliar a necessidade de outras terapêuticas, incluindo a necessidade de transplante hepático, como parte deste tratamento padrão. Como não estão disponíveis dados relativos à utilização de meglumina de tafamidis após transplante hepático, a meglumina de tafamidis deve ser descontinuada em doentes submetidos a transplante hepático.

Vyndaquel contém sorbitol (E420). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Num ensaio clínico em voluntários saudáveis, meglumina de tafamidis não induziu ou inibiu a enzima CYP3A4 do citocromo P450.

Os dados *in vitro* também indicaram que meglumina de tafamidis não inibe significativamente as enzimas CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e CYP2D6 do citocromo P450.

Estudos *in vitro* com meglumina de tafamidis sugerem que é improvável que a mesma cause interações medicamentosas em concentrações clinicamente relevantes com substratos da UDP-glucuronosiltransferase (UGT), transportadores da P-gp ou transportadores de polipeptídeos de transporte de aniões orgânicos (OATP1B1 e 1B3).

No entanto, a meglumina de tafamidis *in vitro* inibe o transportador de efluxo BCRP (proteína resistente ao cancro da mama) com uma $IC_{50}=1,16 \mu M$ e pode causar interações fármaco-fármaco em concentrações clinicamente relevantes com substratos deste transportador (p. ex. metotrexato, rosuvastatina e imatinib). Da mesma forma, a meglumina de tafamidis inibe os transportadores de captação OAT1 e OAT3 (transportadores de aniões orgânicos) com uma $IC_{50}=2,9 \mu M$ e $IC_{50}=2,36 \mu M$, respetivamente, e pode causar interações fármaco-fármaco em concentrações clinicamente relevantes com substratos destes transportadores (p. ex., medicamentos anti-inflamatórios

não esteroides, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina).

Não foram realizados estudos de interação para avaliar o efeito de outros medicamentos na meglumina de tafamidis.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com meglumina de tafamidis, e durante um mês após o tratamento, devido à semivida prolongada.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de meglumina de tafamidis em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade no desenvolvimento (ver secção 5.3). A meglumina de tafamidis não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de tafamidis no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A meglumina de tafamidis não deve ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade

Não foi observado compromisso da fertilidade em estudos não-clínicos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base no perfil farmacodinâmico e farmacocinético, julga-se que os efeitos da meglumina de tafamidis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados clínicos globais refletem a exposição de 127 doentes com polineuropatia amiloidótica associada à transtirretina a 20 mg de meglumina de tafamidis administrados diariamente durante uma média de 538 dias (intervalo de 15 a 994 dias). As reações adversas foram, geralmente, de gravidade ligeira a moderada.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são indicadas abaixo por Classe de Sistema de Órgãos MedDRA e categorias de frequência através da convenção padrão: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). No grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente. As reações adversas reportadas no programa clínico, na tabela abaixo, refletem as taxas em que ocorreram no estudo (Fx-005) de fase 3 duplamente cego controlado por placebo.

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes
Infeções e infestações	Infeções das vias urinárias
	Infeção vaginal
Doenças gastrointestinais	Diarreia
	Dor abdominal alta

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Não foram notificados casos de sobredosagem aguda. Em ensaios clínicos em indivíduos saudáveis, a dose mais elevada de tafamidis administrada foi de 480 mg numa única dose e 60 mg uma vez ao dia durante duas semanas. Os acontecimentos adversos relacionados com o tratamento notificados foram ligeiros a moderados e incluíram: cefaleia, sonolência, mialgia, insónia, hordéolo, reação de fotossensibilidade e pré-síncope.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, devem ser instituídas medidas de suporte padrão, como necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso central, código ATC: N07XX08

Mecanismo de ação

Meglumina de tafamidis é um estabilizador específico da transtirretina.

Efeitos farmacodinâmicos

A polineuropatia amiloidótica associada à transtirretina é uma neuropatia axonal degenerativa multifacetada, progressiva, caracterizada por compromisso sensorial, motor e autonómico. A dissociação do tetrâmero da transtirretina em monómeros é o passo limitante do processo na patogénese da polineuropatia amiloidótica associada à transtirretina, também conhecida como polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR). Os monómeros com conformação nativa sofrem desnaturação parcial para produzir intermediários monoméricos com conformação anómala e propriedades amiloidogénicas. Posteriormente, estas formas intermédias agregam-se de forma inadequada em oligómeros solúveis, profilamentos, filamentos e fibrilhas de amiloide. O tafamidis liga-se não cooperativamente aos dois locais de ligação da tiroxina na forma tetramérica nativa da transtirretina prevenindo a dissociação em monómeros. A inibição da dissociação do tetrâmero da transtirretina constitui o fundamento lógico da utilização de tafamidis para retardar a progressão da doença.

Eficácia e segurança clínicas

O estudo principal de meglumina de tafamidis foi um estudo de 18 meses, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e a segurança da dose diária de 20 mg de meglumina de tafamidis em 128 doentes com polineuropatia amiloidótica associada à transtirretina com a mutação V30M e principalmente doença no estágio 1 (sem necessidade de assistência frequente para locomoção). As medidas para o objetivo primário foram o *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb* (NIS-LL – uma avaliação efetuada pelo médico no exame neurológico dos membros inferiores) e o *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN – um resultado notificado pelo doente, avaliação da qualidade de vida total [TQOL]). Outras medidas de resultados incluíram a pontuação composta da função das grandes fibras nervosas

(condução nervosa, limite de vibração e resposta da frequência cardíaca à respiração profunda-HRDB) e a função das pequenas fibras nervosas (dor ao calor e limite de arrefecimento e HRDB) e avaliações nutricionais com a utilização do índice de massa corporal modificado (IMCm) – IMC multiplicado pela albumina sérica em g/l). Oitenta e seis dos 91 doentes que completaram o período de 18 meses de tratamento participaram subsequentemente um estudo aberto de extensão, onde todos foram tratados com 20 mg de meglumina de tafamidis uma vez ao dia por um período adicional de 12 meses.

Após 18 meses de tratamento, mais doentes tratados com meglumina de tafamidis responderam ao tratamento no NIS-LL (alteração de menos de 2 pontos no NIS-LL). Os resultados das análises pré-especificadas dos parâmetros de avaliação primários são disponibilizados na tabela seguinte:

Vyndaqel versus Placebo: NIS-LL e TQOL ao Mês 18 (Estudo Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Análise pré-especificada da população ITT	N=61	N=64
Doentes que responderam ao tratamento no NIS-LL (% Doentes)	29,5%	45,3%
Diferença (Vyndaqel menos Placebo)	15,8%	
95% IC da Diferença (valor <i>p</i>)	-0,9%; 32,5% (0,068)	
Alteração da TQOL desde o valor de base <i>LSMean</i> (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Diferença nas <i>LSMeans</i> (SE)	-5,2 (3,31)	
95% IC da Diferença (valor <i>p</i>)	-11,8; 1,3 (0,116)	
Análise pré-especificada da eficácia avaliável	N=42	N=45
Respondedores no NIS-LL (% Doentes)	38,1%	60,0%
Diferença (Vyndaqel menos Placebo)	21,9%	
95% IC da Diferença (valor <i>p</i>)	1,4%; 42,4% (0,041)	
Alteração da TQOL desde a <i>LSMean</i> (SE) da <i>baseline</i>	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Diferença nas <i>LSMeans</i> (SE)	-8,8 (4,32)	
95% IC da Diferença (valor <i>p</i>)	-17,4; -0,2 (0,045)	
Na análise pré-especificada da população IIT (em intenção de tratar) dos Doentes que responderam ao tratamento no NIS-LL, os doentes que descontinuaram antes dos 18 meses definidos devido a transplante hepático foram classificados como não respondendo ao tratamento. Na análise pré-especificada da eficácia avaliável foram considerados os dados para os doentes que completaram os 18 meses de tratamento conforme o protocolo.		

Os parâmetros de avaliação secundários demonstraram que o tratamento com meglumina de tafamidis resultou numa menor deterioração da função neurológica e melhoria do estado nutricional (IMCm) comparativamente ao placebo, conforme indicado na tabela seguinte:

Alterações da <i>LSMean</i> (SE - Erro Padrão) dos parâmetros de avaliação secundários desde a linha de base ao Mês 18 (População em Intenção de Tratar) (Estudo Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	Valor <i>p</i>	% Alteração de Vyndaqel relativa ao Placebo
Alteração no NIS-LL desde a <i>baseline</i> <i>LSMean</i> (SE)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Alteração da função das Grandes Fibras desde a <i>baseline</i> <i>LSMean</i> (SE)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Alteração da função das Pequenas Fibras desde a <i>baseline</i> <i>LSMean</i> (SE)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%

Alterações da <i>LSMean</i> (<i>SE</i> - Erro Padrão) dos parâmetros de avaliação secundários desde a linha de base ao Mês 18 (População em Intenção de Tratar) (Estudo Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaquel N=64	Valor <i>p</i>	% Alteração de Vyndaquel relativa ao Placebo
Alteração do IMCm desde a <i>baseline</i> <i>LSMean</i> (<i>SE</i>)	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NA
IMCm foi derivado como o produto da albumina sérica pelo Índice de Massa Corporal NA= Não aplicável Baseado na análise de variância de medidas repetidas com a alteração desde a linha de base como variável dependente, uma matriz de covariância não estruturada, o tratamento, o mês e o tratamento por mês como efeitos fixos, e o indivíduo como efeito aleatório no modelo.				

No estudo de extensão aberto, a taxa de alteração do NIS-LL durante os 12 meses do estudo foi similar ao observado nos doentes aleatorizados e tratados com tafamidis no período anterior de 18 meses em dupla ocultação.

Embora os dados sejam limitados, um estudo aberto em 21 doentes, e considerando o mecanismo de ação do tafamidis e os resultados na estabilização da TTR, é previsível que meglumina de tafamidis seja benéfica em doentes com polineuropatia amiloidótica de estágio 1 devido a outras mutações que não a V30M.

Os efeitos de tafamidis na progressão da doença cardíaca ainda não foram caracterizados adequadamente.

Uma dose oral única, supraterapêutica, de 400 mg de solução de tafamidis em voluntários saudáveis, não demonstrou prolongamento no intervalo QTc.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com meglumina de tafamidis em todos os subgrupos da população pediátrica em polineuropatia amiloidótica familiar (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais”.

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será atualizado se necessário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral da cápsula mole, a concentração plasmática máxima (C_{max}) é atingida num tempo mediano (t_{max}) de 2 horas após a administração em jejum. A administração concomitante de alimentos reduziu a taxa de absorção, mas não a extensão da absorção. Estes resultados sustentam a administração de tafamidis com ou sem alimentos.

Distribuição

A ligação de tafamidis às proteínas plasmáticas é elevada (99,9%). O volume de distribuição aparente no estado estacionário é 25,7 litros.

Biotransformação e eliminação

Não existe evidência explícita da excreção biliar de tafamidis em seres humanos. Com base nos dados pré-clínicos, é sugerido que o tafamidis seja metabolizado por glucoronidação e excretado por via biliar. Esta via de biotransformação é plausível em seres humanos, já que aproximadamente 59% da dose administrada é recuperada nas fezes, e aproximadamente 22% recuperada na urina. Após a administração diária de uma dose de 20 mg de meglumina de tafamidis durante 14 dias em voluntários saudáveis, a semivida média no estado estacionário foi 59 h e a depuração total média foi 0,42 l/h.

Linearidade da dose e tempo

Os resultados da administração única diária de 15, 30 ou 60 mg de meglumina de tafamidis durante 14 dias demonstraram aumentos dependentes da dose na C_{max} e AUC entre as doses de 15 e 30 mg e menos do que a dose proporcional entre 30 e 60 mg, indicando saturação do processo de absorção para além de 30 mg.

Os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes após administração única e repetida da dose de 20 mg, indicando uma falta de indução ou inibição do metabolismo do tafamidis.

Os resultados da administração única diária de 20 mg de meglumina de tafamidis durante 14 dias demonstraram que o estado estacionário foi alcançado no Dia 14. $C_{max(ss)}$ e $C_{min(ss)}$ foram 2,7 e 1,6 µg/ml, respetivamente.

Populações especiais

Compromisso hepático

Os dados farmacocinéticos indicaram diminuição da exposição sistémica (aproximadamente 40%) e aumento da depuração total (0,52 l/h vs. 0,311/h) do tafamidis em doentes com compromisso hepático moderado (*Child-Pugh Score* de 7-9 inclusive) comparativamente a indivíduos saudáveis devido a uma maior fração de tafamidis não ligado. Como os doentes com compromisso hepático moderado têm níveis de TTR inferiores aos dos indivíduos saudáveis, o ajuste posológico não é necessário pois a estequiometria do tafamidis com a proteína TTR alvo seria suficiente para a estabilização do tetrâmero de TTR. A exposição ao tafamidis em doentes com compromisso hepático grave é desconhecida.

Compromisso renal

Tafamidis não foi avaliado especificamente em doentes com compromisso renal, mas o ajuste posológico em doentes com compromisso renal não é considerado necessário.

Idosos

Com base nos resultados farmacocinéticos populacionais, indivíduos com mais de 60 anos de idade tinham uma estimativa média 19% inferior da depuração no estado estacionário comparativamente a indivíduos com menos de 60 anos de idade. Contudo, a diferença na depuração não seria clinicamente significativa e não resultaria em diferenças nos níveis no estado estacionário clinicamente relevantes comparativamente a indivíduos mais jovens.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Nos estudos de toxicidade de dose repetida o fígado surgiu como órgão alvo para toxicidade nas diferentes espécies testadas. Os efeitos no fígado foram observados com doses acima (>3) da exposição humana e têm demonstrado ser geralmente reversíveis.

Num estudo de toxicidade do desenvolvimento em coelhos, foi observado um ligeiro aumento nas alterações e malformações esqueléticas, abortos em algumas fêmeas, e redução dos pesos fetais, numa razão da AUC_{0-24} de 3,2 vezes com base na AUC humana no estado estacionário.

Nos estudos de desenvolvimento peri e pós-natal com tafamidis no rato, foram observadas diminuição da sobrevivência das crias e redução do peso das crias após o tratamento materno durante a gravidez e aleitamento, em doses de 15 e 30 mg/kg. As diminuições dos pesos fetais nos machos foram associadas com maturação sexual retardada (separação prepucial) e compromisso do desempenho num teste de labirinto de água da aprendizagem e da memória. O NOAEL para a viabilidade e crescimento das crias da geração F1 após o tratamento materno, durante a gravidez e aleitamento, com tafamidis foi de 5 mg/kg (HED = 0,8 mg/kg), uma dose aproximadamente 4,6 vezes a dose recomendada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cápsula:

Gelatina (E441)
Glicerina (E422)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Sorbitano
Sorbitol (E420)
Manitol (E421)
Dióxido de titânio (E171)
Água purificada

Conteúdo da cápsula:

Macrogol 400 (E1521)
Sorbitano oleato (E494)
Polissorbato 80 (E433)

Tinta de impressão (Opacode roxo):

Álcool etílico
Álcool isopropílico
Água purificada
Macrogol 400 (E1521)
Ftalato de acetato de polivinilo
Propilenoglicol (E1520)
Carmina (E120)
Azul brilhante FCF (E133)
Hidróxido de amônia (E527) 28%

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Dois blisters de cloreto de polivinilo/alumínio contendo cada um 15 cápsulas moles, inseridos numa embalagem tipo carteira.

Tamanhos de embalagem: 30 ou 90 cápsulas moles

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de novembro de 2011
Data da última renovação: 22 de julho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÃO ESPECÍFICA PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO PARA A AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

Ou

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão de Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Folheto Informativo dedicado aos médicos deverá conter as seguintes mensagens chave:

- A necessidade de aconselhar os doentes sobre os riscos importantes associados à terapêutica com Vyndaqel e precauções adequadas ao usar o medicamento, particularmente, a prevenção da gravidez e a necessidade de uma contraceção eficaz.
- Os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico sobre os acontecimentos adversos e os médicos/ farmacêuticos devem notificar as suspeitas de reações adversas a Vyndaqel, uma vez que existe um conhecimento limitado sobre a segurança clínica, devido à natureza rara da amiloidose associada à transtirretina.
- Os médicos são encorajados a colocar os seus doentes no *Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey* (THAOS), e é-lhes dada informação de como recrutar doentes para este registo internacional de doença.
- A existência e o objetivo do programa *Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes* (TESPO) e os detalhes de como notificar a gravidez em mulheres que estão a ser tratadas com Vyndaqel.

E. OBRIGAÇÃO ESPECÍFICA PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO PARA A AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o Artigo 14(8) do Regulamento (CE) No 726/2004, o Titular da AIM deverá realizar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Dentro do subestudo de pós-autorização planeado do registo no THAOS, o titular da AIM deverá avaliar os efeitos do Vyndaqel na progressão da doença em doentes não V30M e a sua segurança a longo prazo, como descrito no protocolo estabelecido com o CHMP, e deve fornecer, na reavaliação anual, atualizações anuais sobre a informação recolhida.	Reavaliação anual

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vyndaquel 20 mg cápsulas moles
meglomina de tafamidis

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula mole contém 20 mg de meglomina de tafamidis, equivalente a 12,2 mg de tafamidis

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

A cápsula contém sorbitol (E420). Consultar o folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas moles
90 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Levantar aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vyndaqel

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister selado a quente com 30 x Vyndaqel 20 mg cápsulas moles

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas moles
meqlumina de tafamidis

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG (sob a forma do logótipo do Titular de AIM)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Para remover a cápsula empurrar a partir deste lado

Dobrar e voltar a fechar após retirar a cápsula

Puxar aqui

Dia 1 ao Dia 30

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informações para o utilizador

Vyndaquel 20 mg cápsulas moles meglumina de tafamidis

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais da doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vyndaquel e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vyndaquel
3. Como tomar Vyndaquel
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Vyndaquel
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vyndaquel e para que é utilizado

Vyndaquel contém a substância ativa tafamidis.

Vyndaquel é um medicamento que trata uma doença chamada polineuropatia amiloidótica associada à transtirretina (TTR), também conhecida como polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR). A polineuropatia amiloidótica associada à transtirretina é causada por uma proteína denominada TTR que não funciona adequadamente. A TTR é uma proteína que transporta outras substâncias, como hormonas, através do organismo.

Em doentes com esta doença, a TTR divide-se e pode formar fibras chamadas amiloide. O amiloide pode acumular-se à volta dos nervos e em outros locais no seu organismo, impedido o seu funcionamento normal. Eventualmente, o amiloide causa os sintomas desta doença.

Vyndaquel pode evitar a divisão da TTR e formação de depósitos de amiloide. Este medicamento é utilizado para tratar doentes adultos com esta doença cujos nervos foram afetados (pessoas com polineuropatia sintomática) para retardar a progressão.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vyndaquel

Não tome Vyndaquel

Se tem alergia à meglumina de tafamidis ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Vyndaqel.

- Mulheres que podem engravidar devem utilizar métodos contraceptivos enquanto estiverem a tomar Vyndaqel e devem continuar a utilizar métodos contraceptivos durante um mês após parar o tratamento com Vyndaqel. Não existem dados sobre a utilização de Vyndaqel em mulheres grávidas.

Crianças e adolescentes

Crianças e adolescentes não têm os sintomas da polineuropatia amiloidótica associada à transtirretina. Portanto, Vyndaqel não é utilizado para crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Vyndaqel

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Deve informar o seu médico ou farmacêutico, se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides
- medicamentos diuréticos (por exemplo, furosemida, bumetanida)
- medicamentos anticancerígenos (por exemplo, metotrexato, imatinib)
- estatinas (por exemplo, rosuvastatina)
- medicamentos antivirais (por exemplo, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, lamivudina, zidovudina, zalcitabina)

Gravidez, aleitamento e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- Não deve tomar Vyndaqel se estiver grávida ou a amamentar.
- Se tem capacidade para engravidar, tem de utilizar métodos de contraceção durante o tratamento e durante um mês após parar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pensa-se que Vyndaqel tem uma influência nula ou desprezável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Vyndaqel contém sorbitol

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Vyndaqel

Tomar sempre este medicamento de acordo com as indicações do médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é uma cápsula (20 mg de meglumina de tafamidis) de Vyndaqel uma vez ao dia.

Se vomitar depois de tomar este medicamento e identificar a cápsula intacta de Vyndaqel, então deve tomar uma nova dose de Vyndaqel no próprio dia; se não identificar a cápsula de Vyndaqel, então não é necessária uma nova dose de Vyndaqel e pode retomar a toma habitual de Vyndaqel no dia seguinte.

Modo de administração

Vyndaqel é administrado por via oral.
A cápsula mole deve ser engolida inteira, sem ser esmagada ou cortada.
A cápsula pode ser tomada com ou sem alimentos.

Se tomar mais Vyndaqel do que deveria

Não deve tomar mais cápsulas do que as indicadas pelo seu médico. Se tomar mais cápsulas do que lhe foi indicado, contacte o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Vyndaqel

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome as suas cápsulas assim que se lembrar. Se for num período de 6 horas antes da próxima dose, salte a dose esquecida e tome a próxima dose na hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Vyndaqel

Não pare de tomar Vyndaqel sem falar primeiro com o seu médico. Como Vyndaqel atua através da estabilização da proteína TTR, se parar de tomar Vyndaqel, a proteína já não será estabilizada e a sua doença pode progredir.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas:

- Diarreia
- Infecção das vias urinárias (os sintomas podem incluir: dor ou sensação de ardor ao urinar ou necessidade frequente de urinar)
- Infecção vaginal nas mulheres
- Dor de estômago ou abdominal

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver algum dos efeitos secundários, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não mencionados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vyndaqel

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vyndaqel

- A substância ativa é o tafamidis. Cada cápsula contém 20 mg de meglumina de tafamidis, equivalente a 12,2 mg de tafamidis.
- Os outros componentes são: gelatina (E441), glicerina (E422), sorbitol (E420), manitol (E421), sorbitano, óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171), água purificada, macrogol 400 (E1521), sorbitano monooleato (E494), polissorbato 80 (E433), álcool etílico, álcool isopropílico, ftalato de acetato de polivinilo, propilenoglicol (E1520), carmina (E120), azul brilhante fcf (E133) e hidróxido de amónia (E527).

Qual o aspeto de Vyndaqel e conteúdo da embalagem

As cápsulas moles de Vyndaqel são amarelas, opacas, oblongas (aproximadamente 21 mm) impressas com “VYN 20” a tinta vermelha. São disponibilizadas num blister de 15 cápsulas moles. Existem 2 blister em cada embalagem tipo carteira. Existem embalagens de 30 ou 90 cápsulas moles. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Ou

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Se este folheto for difícil de ver ou ler ou se o pretender num formato diferente, por favor contacte o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado indicado neste folheto.