

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.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula mole contém não mais que 44 mg de sorbitol (E 420).

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 sob a supervisão de um médico familiarizado com o tratamento de doentes com polineuropatia amiloidótica associada à transtirretina (ATTR-PN).

Posologia

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

Tafamidis e meglumina de tafamidis não são intercambiáveis em equivalência por mg.

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

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (≥ 65 anos) (ver secção 5.2).

Compromisso renal e hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou compromisso hepático ligeiro a moderado. Os dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina igual ou inferior a 30 ml/min) são limitados. Meglumina de tafamidis não foi estudada em doentes com compromisso hepático 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 e sem serem esmagadas ou cortadas. Vyndaquel pode ser ingerido 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 ATTR-PN. 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.

Este medicamento contém não mais do que 44 mg de sorbitol em cada cápsula. O sorbitol é uma fonte de frutose.

Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

O conteúdo em sorbitol nos medicamentos administrados por via oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados concomitantemente por via oral.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Num ensaio clínico em voluntários saudáveis, 20 mg de meglumina de tafamidis não induziu ou inibiu a enzima CYP3A4 do citocromo P450.

Tafamidis *in vitro* inibe o transportador de efluxo BCRP (proteína de resistência do cancro da mama) com uma IC₅₀=1,16 µM e pode causar interações medicamentosas em concentrações clinicamente relevantes com substratos deste transportador (por ex., metotrexato, rosuvastatina e imatinib). Num ensaio clínico em participantes saudáveis, a exposição à rosuvastatina, enquanto substrato da BCRP, aumentou aproximadamente 2 vezes após múltiplas doses de tafamidis 61 mg em administração diária.

Da mesma forma, o tafamidis inibe os transportadores de captação OAT1 e OAT3 (transportadores de anões orgânicos) com uma IC₅₀=2,9 µM e IC₅₀=2,36 µM, respetivamente, e pode causar interações medicamentosas em concentrações clinicamente relevantes com substratos destes transportadores (por

ex., medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Com base em dados *in vitro*, as alterações máximas previstas na AUC dos substratos do OAT1 e OAT3 foram determinadas como sendo inferiores a 1,25 para a dose de 20 mg de meglumina de tafamidis. Por conseguinte, não se espera que a inibição dos transportadores OAT1 ou OAT3 pelo tafamidis resulte em interações clinicamente significativas.

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

Alterações nos exames laboratoriais

Tafamidis pode diminuir as concentrações séricas de tiroxina total, sem uma alteração simultânea na tiroxina livre (T4) ou na hormona estimulante da tiroide (TSH). Esta observação nos valores de tiroxina total pode provavelmente ser resultante da redução da ligação da tiroxina ou do deslocamento da transtirretina (TTR) devido à alta afinidade de ligação que tafamidis tem com o recetor da tiroxina na TTR. Não foi observado nenhum resultado clínico correspondente e consistente com disfunção da tiroide.

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 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 ATTR-PN 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). 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
Infecções e infestações	Infecções 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

A experiência clínica com casos de sobredosagem é mínima. Durante os ensaios clínicos, dois doentes diagnosticados com miocardiopatia amiloidótica associada à transtirretina (ATTR-CM) ingeriram acidentalmente uma dose única de 160 mg de meglumina de tafamidis sem a ocorrência de quaisquer acontecimentos adversos associados. A dose mais elevada de meglumina de tafamidis administrada a voluntários saudáveis num ensaio clínico foi de 480 mg como uma dose única. Com esta dose, foi notificado um caso ligeiro de hordéolo como acontecimento adverso relacionado com o tratamento.

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

Tafamidis é um estabilizador seletivo da TTR. Tafamidis liga-se à TTR nos locais de ligação da tiroxina, estabilizando o tetrâmero e atrasando a dissociação em monómeros, o passo limitante do processo amiloidogénico.

Efeitos farmacodinâmicos

A amiloidose associada à transtirretina é uma doença extremamente debilitante induzida pela acumulação de várias proteínas fibrilares insolúveis, ou amiloides, no interior dos tecidos em quantidades suficientes para comprometer a sua função normal. A dissociação do tetrâmero da transtirretina em monómeros é o passo limitante do processo na patogénese da amiloidose associada à transtirretina. Os monómeros com conformação nativa sofrem desnaturação parcial para produzir

intermediários monoméricos com conformação anômala 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 com cooperação negativa 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 TTR constitui o fundamento lógico da utilização de tafamidis para retardar a progressão da doença em doentes com ATTR-PN no estadio 1.

Utilizou-se um ensaio de estabilização da TTR como um marcador farmacodinâmico e avaliou-se a estabilidade do tetrâmero da TTR.

Tafamidis estabilizou tanto o tetrâmero da TTR de tipo selvagem como os tetrâmeros de 14 variantes da TTR testados clinicamente após administração de tafamidis uma vez ao dia. Tafamidis também estabilizou o tetrâmero da TTR de 25 variantes testadas *ex vivo*, demonstrando assim a estabilização de 40 genótipos amiloidogénicos da TTR.

Eficácia e segurança clínicas

O estudo principal de meglumina de tafamidis em doentes com ATTR_PN no estadio 1 foi um estudo de 18 meses, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo. O estudo avaliou a eficácia e a segurança da dose diária de 20 mg de meglumina de tafamidis em 128 doentes com ATTR-PN com a mutação Val30Met e principalmente doença no estadio 1. 126 dos 128 doentes não tinham necessidade de assistência frequente para locomoção. As escalas de avaliação utilizadas 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 – uma escala aferida pelo doente, avaliação da qualidade de vida total [TQOL]). Outras escalas de avaliação 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 num 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) 95% IC da Diferença (valor <i>p</i>)	15,8% -0,9%; 32,5% (0,068)	
Alteração da TQOL desde o valor inicial da Média do Método dos Mínimos Quadrados (EP)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Diferença na Média do Método dos Mínimos Quadrados (EP) 95% IC da Diferença (valor <i>p</i>)	-5,2 (3,31) -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) 95% IC da Diferença (valor <i>p</i>)	21,9% 1,4%; 42,4% (0,041)	
Alteração da TQOL desde o valor inicial da Média do Método dos Mínimos Quadrados (EP)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Diferença na Média do Métodos dos Mínimos dos Quadrados (EP) 95% IC da Diferença (valor <i>p</i>)	-8,8 (4,32) -17,4; -0,2 (0,045)	
Na análise pré-especificada da população ITT (em intenção de tratar) que respondeu ao 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 relativos aos 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 a placebo, conforme indicado na tabela seguinte:

Alterações da LSMean (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 o valor inicial da Média do Método dos Mínimos Quadrados (EP)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Alteração da função das Grandes Fibras desde o valor inicial da Média do Método dos Mínimos Quadrados (EP)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Alteração da função das Pequenas Fibras desde o valor inicial da Média do Método dos Mínimos Quadrados (EP)	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 o valor inicial da Média do Método dos Mínimos Quadrados (EP)	-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				
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.				
NA= Não aplicável.				

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.

Os efeitos do tafamidis foram avaliados em doentes com ATTR-PN não Val30Met num estudo aberto de suporte em 21 doentes e num estudo observacional pós-comercialização em 39 doentes. Com base nos resultados destes estudos, no mecanismo de ação do tafamidis e nos resultados de estabilização da TTR, é previsível que meglumina de tafamidis seja benéfica em doentes com ATTR-PN de estágio 1 devido a outras mutações que não a Val30Met.

Os efeitos do tafamidis foram avaliados num estudo de dupla ocultação, controlado por placebo e aleatorizado em 3 braços em 441 doentes com cardiomiopatia amiloidótica associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária (ATTR-CM). A análise primária da meglumina de tafamidis agregada (20 mg e 80 mg) *versus* placebo demonstrou uma redução significativa ($p=0,0006$) na mortalidade por todas as causas e na frequência de hospitalizações devidas a causas cardiovasculares. 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 apresentação dos resultados dos estudos com tafamidis em todos os subgrupos da população pediátrica em amiloidose associada à transtirretina (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

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 da doença. A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral da cápsula mole uma vez ao dia, o pico máximo de concentração ($C_{máx}$) é atingido dentro de um tempo mediano ($t_{máx}$) de 4 horas após a administração em jejum. A administração concomitante de uma refeição com alto teor em gorduras e altamente calórica alterou 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%). O volume de distribuição aparente no estado estacionário é 16 litros.

A extensão da ligação de tafamidis às proteínas plasmáticas foi avaliada utilizando plasma animal e humano. A afinidade do tafamidis à TTR é superior à afinidade à albumina. Por conseguinte, no plasma, é provável que o tafamidis se ligue preferencialmente à TTR, apesar da concentração significativamente superior de albumina (600 µM) relativamente à da TTR (3,6 µM).

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 são recuperados nas fezes, e aproximadamente 22% recuperados na urina. Com base nos resultados farmacocinéticos populacionais, a depuração oral aparente da meglumina de tafamidis é de 0,228 l/h e a semivida média populacional é de aproximadamente 49 horas.

Linearidade da dose e tempo

A exposição resultante da toma única diária de meglumina de tafamidis aumentou com o aumento da dose até uma dose única de 480 mg e doses múltiplas de até 80 mg/dia. Em geral, os aumentos foram proporcionais ou quase proporcionais à dose e a depuração do tafamidis foi estável ao longo do tempo.

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

Os resultados da administração única diária de uma solução oral de 15 mg a 60 mg de meglumina de tafamidis durante 14 dias demonstraram que o estado estacionário foi alcançado no Dia 14.

Populações especiais

Compromisso hepático

Os dados farmacocinéticos indicaram diminuição da exposição sistémica (aproximadamente 40%) e aumento da depuração total (0,52 l/h vs. 0,31 l/h) de meglumina de 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 num estudo dedicado a doentes com compromisso renal. A influência da depuração da creatinina na farmacocinética do tafamidis foi avaliada numa análise farmacocinética populacional em doentes com depuração da creatinina superior a 18 ml/min. As estimativas farmacocinéticas não indicaram uma diferença na depuração oral aparente do tafamidis em doentes com depuração da creatinina inferior a 80 ml/min comparativamente aos doentes com depuração da creatinina igual ou superior a 80 ml/min. O ajuste posológico em doentes com compromisso renal não é considerado necessário.

Idosos

Com base nos resultados farmacocinéticos populacionais, indivíduos com idade ≥ 65 anos tinham uma estimativa média 15% inferior da depuração oral aparente no estado estacionário comparativamente a indivíduos com menos de 65 anos de idade. Contudo, a diferença na depuração resulta em aumentos

< 20% na $C_{\text{máx}}$ média e na AUC comparativamente a indivíduos mais jovens e não é clinicamente significativa.

Relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas

Os dados *in vitro* indicaram que o tafamidis não inibe significativamente as enzimas CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 do citocromo P450. Não se espera que o tafamidis cause interações medicamentosas clinicamente relevantes devido à indução da CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

Estudos *in vitro* sugerem que é improvável que o tafamidis cause interações medicamentosas em concentrações clinicamente relevantes com substratos da UDP-glucuronosiltransferase (UGT) sistemicamente. O tafamidis pode inibir as atividades intestinais da UGT1A1.

Tafamidis demonstrou um baixo potencial para inibir a Proteína Multirresistente a Medicamentos (MDR1) (também conhecida como glicoproteína P; P-gp) sistemicamente e no trato gastrointestinal (GI), o transportador de catiões orgânicos 2 (OCT2), os transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1) e MATE2K, os polipeptídeos de transporte de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3 em concentrações clinicamente relevantes.

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 e de carcinogenicidade, o fígado surgiu como órgão alvo para toxicidade nas diferentes espécies testadas. Os efeitos no fígado foram observados com exposições aproximadamente $\geq 2,5$ vezes a AUC humana no estado estacionário com a dose clínica de 20 mg de meglumina de tafamidis

Num estudo de toxicidade do desenvolvimento em coelhos foi observado um ligeiro aumento nas alterações e malformações esqueléticas, abortos em algumas fêmeas, diminuição da sobrevivência embriofetal e redução dos pesos fetais com exposições aproximadamente $\geq 7,2$ vezes a AUC humana no estado estacionário com a dose clínica de 20 mg de meglumina de tafamidis.

Nos estudos de desenvolvimento pré e pós-natal com tafamidis no rato foram observadas diminuição da sobrevivência das crias e redução do peso das crias após a administração da dose materna durante a gravidez e aleitamento, em doses de 15 e 30 mg/kg/dia. As diminuições dos pesos das crias nos machos foram associadas com maturação sexual retardada (separação prepucial) com a dose de 15 mg/kg/dia. Foi observado compromisso do desempenho num teste de labirinto aquático de aprendizagem e de memória com a dose de 15 mg/kg/dia. O NOAEL para a viabilidade e crescimento das crias da geração F1 após a administração da dose materna, durante a gravidez e aleitamento, com tafamidis foi de 5 mg/kg/dia (dose equivalente humana = 0,8 mg/kg/dia), uma dose aproximadamente 4,6 vezes a dose clínica de 20 mg de meglumina de tafamidis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cápsula:

Gelatina (E 441)
Glicerina (E 422)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Sorbitano
Sorbitol (E 420)
Manitol (E 421)
Dióxido de titânio (E 171)

Água purificada

Conteúdo da cápsula:

Macrogol 400 (E 1521)
Mono-oleato de sorbitano (E 494)
Polissorbato 80 (E 433)

Tinta de impressão (Opacode roxo):

Álcool etílico
Álcool isopropílico
Água purificada
Macrogol 400 (E 1521)
Ftalato de acetato de polivinilo
Propilenoglicol (E 1520)
Carmina (E 120)
Azul brilhante FCF (E 133)
Hidróxido de amónio (E 527) 28%

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters perfurados em dose unitária de PVC/PA/alu/PVC-Alu.

Apresentações: uma embalagem de 30 x 1 cápsulas moles e uma embalagem múltipla contendo 90 (3 embalagens de 30 x 1) 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

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

▼ 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 61 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula mole contém 61 mg de tafamidis micronizado.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula mole contém não mais que 44 mg de sorbitol (E 420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole.

Cápsula castanha avermelhada, opaca, oblonga (aproximadamente 21 mm) com a impressão “VYN 61” a tinta branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vyndaquel é indicado no tratamento da amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária em doentes adultos com miocardiopatia (ATTR-CM).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico familiarizado com o tratamento de doentes com amiloidose ou miocardiopatia.

Quando existir uma suspeita em doentes que apresentam uma história clínica específica ou sinais de insuficiência cardíaca ou de miocardiopatia, o diagnóstico diferencial tem de ser realizado por um médico familiarizado com o tratamento da amiloidose ou miocardiopatia para confirmar a ATTR-CM e excluir a amiloidose de cadeias leves antes de iniciar o tafamidis, utilizando ferramentas de avaliação adequadas, tais como: cintigrafia óssea e análises ao sangue/urina, e/ou avaliação histológica por biopsia e genotipagem de transtirretina (TTR) para caracterização como selvagem ou hereditária.

Posologia

A dose recomendada é uma cápsula de Vyndaquel 61 mg (tafamidis) administrada por via oral, uma vez ao dia (ver secção 5.1).

Vyndaquel 61 mg (tafamidis) corresponde a 80 mg de meglumina de tafamidis. Tafamidis e meglumina de tafamidis não são intercambiáveis em equivalência por mg (ver secção 5.2).

Vyndaquel deve ser iniciado o mais cedo possível no curso da doença, quando o benefício clínico na progressão da doença pode ser mais evidente. Por outro lado, quando as lesões cardíacas relacionadas

com a amiloide são mais avançadas, como na Classe III da NYHA, a decisão de iniciar ou manter o tratamento deve ser tomada com base no critério de um médico familiarizado com o tratamento de doentes com amiloidose ou miocardiopatia (ver secção 5.1). Os dados clínicos em doentes com Classe IV da NYHA são limitados.

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

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (≥ 65 anos) (ver secção 5.2).

Compromisso renal e hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou compromisso hepático ligeiro a moderado. Os dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina igual ou inferior a 30 ml/min) são limitados. Tafamidis não foi estudado em doentes com compromisso hepático 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 e sem serem esmagadas ou cortadas. Vyndaqel pode ser ingerido 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 tafamidis e continuar a utilizar um método contraceptivo apropriado durante um mês após parar o tratamento com tafamidis (ver secção 4.6).

Tafamidis deve ser adicionado ao tratamento padrão de doentes com amiloidose associada à transtirretina. Os médicos devem monitorizar os doentes e continuar a avaliar a necessidade de outras terapêuticas, incluindo a necessidade de transplante de órgãos, como parte deste tratamento padrão. Como não estão disponíveis dados relativos à utilização de tafamidis no âmbito de transplante de órgãos, tafamidis deve ser descontinuado em doentes submetidos a transplante de órgãos.

Pode ocorrer aumento nas análises da função hepática e diminuição da tiroxina (ver secções 4.5 e 4.8).

Este medicamento contém não mais que 44 mg de sorbitol em cada cápsula. O sorbitol é uma fonte de frutose.

Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

O conteúdo em sorbitol nos medicamentos administrados por via oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados concomitantemente por via oral.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Num ensaio clínico em voluntários saudáveis, 20 mg de meglumina de tafamidis não induziu ou inibiu a enzima CYP3A4 do citocromo P450.

Tafamidis *in vitro* inibe o transportador de efluxo BCRP (proteína resistente ao cancro da mama) com a dose de 61 mg/dia de tafamidis com uma $IC_{50}=1,16 \mu M$ e pode causar interações medicamentosas em concentrações clinicamente relevantes com substratos deste transportador (por ex., metotrexato, rosuvastatina e imatinib). Num ensaio clínico em participantes saudáveis, a exposição à rosuvastatina, enquanto substrato da BCRP, aumentou aproximadamente 2 vezes após múltiplas doses de tafamidis 61 mg em administração diária.

Da mesma forma, 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 medicamentosas em concentrações clinicamente relevantes com substratos destes transportadores (por ex., medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Com base em dados *in vitro*, as alterações máximas previstas na AUC dos substratos do OAT1 e OAT3 foram determinadas como sendo inferiores a 1,25 para a dose de 61 mg de tafamidis. Por conseguinte, não se espera que a inibição dos transportadores OAT1 ou OAT3 pelo tafamidis resulte em interações clinicamente significativas.

Não foram realizados estudos de interação para avaliar o efeito de outros medicamentos no tafamidis.

Alterações nos exames laboratoriais

Tafamidis pode diminuir as concentrações séricas de tiroxina total, sem uma alteração simultânea na tiroxina livre (T4) ou na hormona estimulante da tiroide (TSH). Esta observação nos valores de tiroxina total pode provavelmente ser resultante da redução da ligação da tiroxina ou do deslocamento da TTR devido à alta afinidade de ligação que tafamidis tem com o recetor da tiroxina na TTR. Não foi observado nenhum resultado clínico correspondente e consistente com disfunção da tiroide.

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 tafamidis, e durante um mês após o tratamento, devido à semivida prolongada.

Gravidez

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

Amamentação

Os dados disponíveis em animais mostraram excreção de tafamidis no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tafamidis não deve ser utilizado 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 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 de segurança refletem a exposição de 176 doentes com ATTR-CM a 80 mg (administrados como 4 x 20 mg) de meglumina de tafamidis administrados diariamente num ensaio clínico controlado por placebo com a duração de 30 meses em doentes diagnosticados com ATTR-CM (ver secção 5.1).

A frequência dos acontecimentos adversos nos doentes tratados com 80 mg de meglumina de tafamidis foi, no geral, semelhante e comparável a placebo.

Os seguintes acontecimentos adversos foram notificados mais frequentemente em doentes tratados com meglumina de tafamidis 80 mg quando comparados com o placebo: flatulência [8 doentes (4,5%) *versus* 3 doentes (1,7%)] e valores aumentados nas análises à função hepática [6 doentes (3,4%) *versus* 2 doentes (1,1%)]. Não foi estabelecida uma relação causal.

Os dados de segurança para tafamidis 61 mg não estão disponíveis, pois esta formulação não foi avaliada no estudo de fase 3 aleatorizado, de dupla ocultação e controlado por placebo.

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

A experiência clínica com casos de sobredosagem é mínima. Durante os ensaios clínicos, dois doentes diagnosticados com CM-TTR ingeriram acidentalmente uma única dose de 160 mg de meglumina de tafamidis sem a ocorrência de quaisquer acontecimentos adversos associados. A dose mais elevada de meglumina de tafamidis administrada a voluntários saudáveis num ensaio clínico foi de 480 mg como uma única dose. Com esta dose, foi notificado um acontecimento adverso relacionado com o tratamento de um caso ligeiro de hordéolo.

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

Tafamidis é um estabilizador seletivo da TTR. Tafamidis liga-se à TTR nos locais de ligação da tiroxina, estabilizando o tetrâmero e atrasando a dissociação em monómeros, o passo limitante do processo amiloidogénico.

Efeitos farmacodinâmicos

A amiloidose associada à transtirretina é uma doença extremamente debilitante induzida pela acumulação de várias proteínas fibrilares insolúveis, ou amiloides, no interior dos tecidos em quantidades suficientes para comprometer a sua função normal. A dissociação do tetrâmero da transtirretina em monómeros é o passo limitante do processo na patogénese da amiloidose associada à transtirretina. Os monómeros com conformação nativa sofrem desnaturação parcial para produzir monoméricos com conformação anómala e propriedades amiloidogénicas. Posteriormente, estas formas intermédias agregam-se de forma inadequada em oligómeros solúveis, pró-filamentos, filamentos e fibrilhas de amiloide. O tafamidis liga-se com cooperação negativa 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 TTR constitui o fundamento lógico da utilização de tafamidis em doentes com ATTR-CM.

Utilizou-se um ensaio de estabilização da TTR como um marcador farmacodinâmico e avaliou-se a estabilidade do tetrâmero da TTR.

Tafamidis estabilizou tanto o tetrâmero da TTR de tipo selvagem como os tetrâmeros de 14 variantes da TTR testados clinicamente após uma dose de tafamidis uma vez ao dia. Tafamidis também estabilizou o tetrâmero da TTR de 25 variantes testadas *ex vivo*, demonstrando assim a estabilização de 40 genótipos amiloidogénicos da TTR.

Num estudo internacional, multicêntrico, em dupla ocultação, controlado por placebo e aleatorizado (ver secção Eficácia e segurança clínicas), a estabilização da TTR foi observada no Mês 1 e foi mantida até ao Mês 30.

Os biomarcadores associados à insuficiência cardíaca (NT-proBNP e Troponina I) favoreceram o Vyndaqel comparativamente a placebo.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia foi demonstrada num estudo internacional, multicêntrico, em dupla ocultação, controlado por placebo e aleatorizado de 3 grupos em 441 doentes com ATTR-CM de tipo selvagem ou hereditária.

Os doentes foram aleatorizados para receber 20 mg de meglumina de tafamidis (n=88) ou 80 mg [administradas como quatro cápsulas de 20 mg de meglumina de tafamidis] (n=176) ou placebo correspondente (n=177) uma vez ao dia, além do tratamento padrão (por exemplo, diuréticos) durante 30 meses. A atribuição do tratamento foi estratificada pela presença ou ausência de uma variante do genótipo TTR, assim como pela gravidade da doença no início do estudo (classe da NYHA). A Tabela 1 descreve a demografia e as características dos doentes no início do estudo.

Tabela 1: Demografia e características dos doentes no início do tratamento

Característica	Tafamidis agregado N=264	Placebo N=177
Idade — anos		
Média (desvio padrão)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (mínimo, máximo)	75 (46; 88)	74 (51; 89)
Género — número (%)		
Masculino	241 (91,3)	157 (88,7)
Feminino	23 (8,7)	20 (11,3)
Genótipo TTR — número (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Classe da NYHA — número (%)		

Característica	Tafamidis agregado N=264	Placebo N=177
Classe I da NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Classe II da NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Classe III da NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Abreviaturas: ATTRm = amiloidose associada à transtirretina de tipo mutado, ATTRwt = amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem, NYHA = New York Heart Association.

A análise primária utilizou uma combinação hierárquica que aplica o método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) à mortalidade por todas as causas e à frequência de hospitalizações devidas a causas cardiovasculares, que é definida como o número de vezes que um indivíduo é hospitalizado (ou seja, internado num hospital) por morbidade cardiovascular. O método comparou cada doente com cada outro doente em cada estrato e em modo emparelhado que prossegue de forma hierárquica utilizando a mortalidade por todas as causas seguida pela frequência de hospitalizações devidas a causas cardiovasculares quando os doentes não podem ser diferenciados com base na mortalidade.

Esta análise demonstrou uma redução significativa ($p = 0,0006$) na mortalidade por todas as causas e na frequência das hospitalizações devidas a causas cardiovasculares no grupo agregado das doses de 20 mg e 80 mg de tafamidis comparativamente a placebo (Tabela 2).

Tabela 2: Análise primária utilizando o método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) para a mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalizações devidas a causas cardiovasculares

Análise primária	Tafamidis agregado N=264	Placebo N=177
Número (%) de participantes vivos* no mês 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Média de hospitalizações devidas a causas cardiovasculares durante 30 meses (por doentes-ano) entre os vivos no mês 30†	0,297	0,455
Valor <i>p</i> do Método de F-S	0,0006	

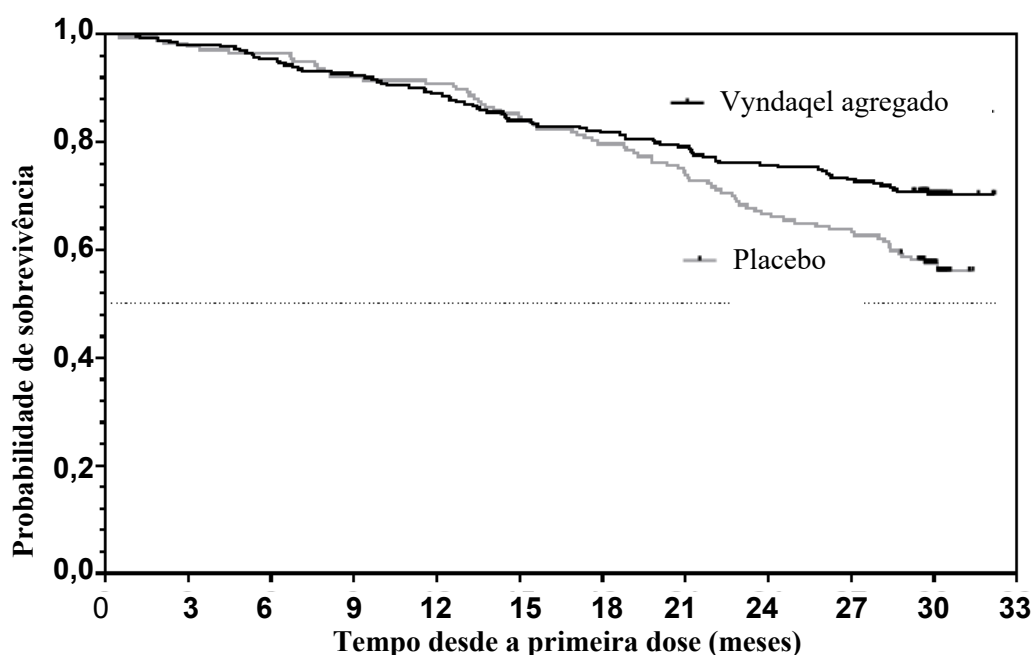
* Transplante cardíaco e implante de dispositivos de assistência mecânica cardíaca são considerados indicadores de proximidade do estágio final. Como tal, estes participantes são tratados na análise como equivalentes a mortes. Por conseguinte, estes participantes não são incluídos na contagem de “Número de participantes vivos no mês 30”, mesmo que estes participantes estejam vivos com base na avaliação de acompanhamento do estado vital aos 30 meses.

† Média descritiva dos sobreviventes aos 30 meses.

A análise dos componentes individuais da análise primária (mortalidade por todas as causas e hospitalização devida a causas cardiovasculares) também demonstrou reduções significativas para o tafamidis comparativamente a placebo.

A razão de riscos do modelo de riscos proporcionais de Cox para a mortalidade por todas as causas para o tafamidis agregado foi de 0,698 (IC de 95%: 0,508; 0,958), indicando uma redução de 30,2% no risco de morte comparativamente ao grupo placebo ($p = 0,0259$). Uma curva de Kaplan-Meier do tempo até ao acontecimento para a mortalidade por todas as causas é apresentada na Figura 1.

Figura 1: Mortalidade por todas as causas*



Indivíduos que permaneciam em risco (acontecimentos cumulativos)

Vyndaquel agregado	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
Placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

* Transplantes cardíacos e dispositivos de assistência mecânica cardíaca tratados como mortes. Razão de riscos do modelo de riscos proporcionais de Cox com tratamento, genótipo TTR (mutado e tipo selvagem) e classificação no início do estudo da *New York Heart Association* (NYHA) (Classes I e II da NYHA combinadas e Classe III da NYHA) como fatores.

Ocorreram significativamente menos hospitalizações devidas a causas cardiovasculares com tafamidis comparativamente ao placebo com uma redução no risco de 32,4% (Tabela 3).

Tabela 3: Frequência das hospitalizações devidas a causas cardiovasculares

	Tafamidis agregado N=264	Placebo N=177
Número total (%) de participantes com hospitalizações devidas a causas cardiovasculares	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizações devidas a causas cardiovasculares por ano*	0,4750	0,7025
Diferença do tratamento entre tafamidis agregado versus placebo (razão de risco relativo)*	0,6761	
Valor <i>p</i> *	< 0,0001	

Abreviatura: NYHA = New York Heart Association.

* Esta análise foi baseada num modelo de regressão de Poisson com o tratamento, genótipo TTR (mutado e tipo selvagem), classificação da *New York Heart Association* (NYHA) (Classes I e II da NYHA combinadas e Classe III da NYHA) no início do estudo, tratamento por interação de genótipo TTR e tratamento por interação dos termos da classificação da NYHA no início do estudo como fatores.

O efeito de tratamento com tafamidis na capacidade funcional e no estado de saúde foi avaliado pelo Teste de Marcha de 6 Minutos (6MWT) e pela pontuação do Questionário Geral de Miocardiopatia de Kansas City (KCCQ-OS) (composto pelos domínios Total de Sintomas, Limitação Física, Qualidade

de Vida e Limitação Social), respetivamente. Um efeito significativo do tratamento que favorece o tafamidis foi observado inicialmente no Mês 6 e permaneceu consistente até ao Mês 30 tanto em termos da distância do 6MWT como da pontuação do KCCQ-OS (Tabela 4).

Tabela 4: Pontuações do 6MWT, KCCQ-OS e dos domínios componentes

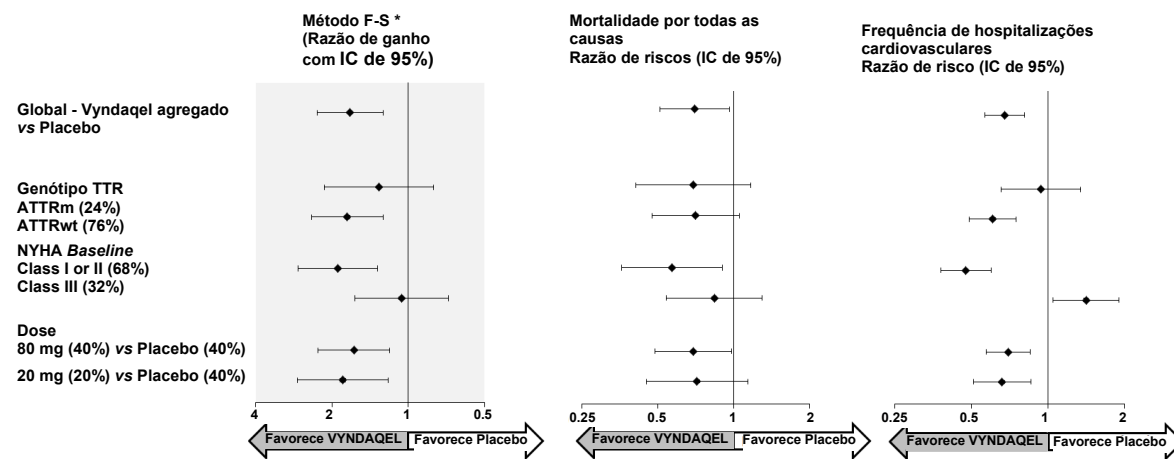
Parâmetros de avaliação	Média no início do estudo (DP)		Alteração desde o início do estudo até ao Mês 30, média dos MQ (EP)		Média dos MQ da diferença de tratamento comparativamente ao placebo (IC de 95%)	Valor <i>p</i>
	Tafamidis agregado N=264	Placebo N=177	Tafamidis agregado	Placebo		
6MWT* (metros)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56; 93,80)	<i>p</i> < 0,0001
KCCQ-OS*	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48; 17,83)	<i>p</i> < 0,0001

* Valores mais elevados indicam melhor estado de saúde.

Abreviaturas: 6MWT = Teste de Marcha de 6 Minutos; KCCQ-OS = Questionário de Miocardiopatia de Kansas City-Resumo Global; MQ = mínimos quadrados; IC = intervalo de confiança.

Os resultados do método F-S representados pela razão de ganho para o parâmetro de avaliação combinado e os seus componentes (mortalidade por todas as causas e frequência das hospitalizações devidas a causas cardiovasculares) favoreceram consistentemente o tafamidis *versus* placebo por dose e em todos os subgrupos (tipo selvagem, mutado e Classe I, II, e III da NYHA), exceto para a frequência das hospitalizações devidas a causas cardiovasculares na Classe III da NYHA (Figura 2), que é superior no grupo tratado com tafamidis comparativamente ao grupo tratado com placebo (ver secção 4.2). As análises do 6MWT e KCCQ-OS também favoreceram o tafamidis comparativamente ao placebo em cada subgrupo.

Figura 2: Resultados do Método de F-S e componentes por subgrupo e dose



Abreviaturas: ATTRm = amiloidose associada à transtirretina de tipo mutado, ATTRwt = amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, IC = Intervalo de confiança.

* Resultados do F-S apresentados utilizando a razão de ganho (com base na mortalidade por todas as causas e na frequência das hospitalizações devidas a causas cardiovasculares). A razão de ganho é o número de pares de doentes tratados com “ganhos” dividido pelo número de pares de doentes placebo com “ganhos”.

Transplantes cardíacos e dispositivos de assistência mecânica cardíaca tratados como mortes.

Quando se aplica o método F-S individualmente a cada grupo de dose, o tafamidis reduziu a combinação da mortalidade por todas as causas e a frequência de hospitalizações relacionadas com problemas cardiovasculares em ambos os grupos de 80 mg e 20 mg comparativamente com o placebo (*p*=0,0030 e *p*=0,0048, respetivamente). Nos resultados da análise primária, o 6MWT ao Mês 30 e a

KCCQ-OS ao Mês 30 foram estatisticamente significativos, tanto para a meglumina de tafamidis 80 mg como para os 20 mg *versus* placebo, com resultados similares em ambas as dosagens.

Os dados de eficácia para tafamidis 61 mg não estão disponíveis, pois esta formulação não foi avaliada no estudo de fase 3 aleatorizado, de dupla ocultação e controlado por placebo. A biodisponibilidade relativa de tafamidis 61 mg é similar à da meglumina de tafamidis 80 mg na fase estacionária (ver secção 5.2)

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

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com tafamidis em todos os subgrupos da população pediátrica em amiloidose associada à transtirretina (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral da cápsula mole uma vez ao dia, a concentração máxima do pico ($C_{\text{máx}}$) é atingida dentro de um tempo mediano ($t_{\text{máx}}$) de 4 horas para tafamidis 61 mg e 2 horas para meglumina de tafamidis 80 mg (4 x 20 mg) após a administração em jejum. A administração concomitante de uma refeição com alto teor em gorduras e altamente calórica alterou 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%). O volume de distribuição aparente no estado estacionário é 18,5 litros.

A extensão da ligação de tafamidis às proteínas plasmáticas foi avaliada utilizando plasma animal e humano. A afinidade do tafamidis à TTR é superior à afinidade à albumina. Por conseguinte, no plasma, é provável que o tafamidis se ligue preferencialmente à TTR, apesar da concentração significativamente superior de albumina (600 μM) relativamente à da TTR (3,6 μM).

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 são recuperados nas fezes e, aproximadamente 22% recuperados na urina. Com base nos resultados farmacocinéticos populacionais, a depuração oral aparente do tafamidis é de 0,263 l/h e a semivida média populacional é de aproximadamente 49 horas.

Linearidade da dose e tempo

A exposição a uma dose uma vez ao dia de meglumina de tafamidis aumentou com o aumento da dose até uma dose única de 480 mg e doses múltiplas até 80 mg/dia. Em geral, os aumentos foram proporcionais ou quase proporcionais à dose e a depuração da tafamidis foi estável ao longo do tempo.

A biodisponibilidade relativa de tafamidis 61 mg é semelhante à de 80 mg de meglumina de tafamidis no estado estacionário. Tafamidis e meglumina de tafamidis não são intercambiáveis em equivalência por mg.

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

Os resultados da administração uma vez ao dia de uma solução oral de 15 mg a 60 mg de meglumina de tafamidis durante 14 dias demonstraram que o estado estacionário foi alcançado no Dia 14.

Populações especiais

Compromisso hepático

Os dados farmacocinéticos indicaram diminuição da exposição sistêmica (aproximadamente 40%) e aumento da depuração total (0,52 l/h vs. 0,31 l/h) de meglumina de 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 num estudo dedicado a doentes com compromisso renal. A influência da depuração da creatinina na farmacocinética do tafamidis foi avaliada numa análise farmacocinética populacional em doentes com depuração da creatinina superior a 18 ml/min. As estimativas farmacocinéticas não indicaram uma diferença na depuração oral aparente do tafamidis em doentes com depuração da creatinina inferior a 80 ml/min comparativamente aos doentes com depuração da creatinina igual ou superior a 80 ml/min. O ajuste posológico em doentes com compromisso renal não é considerado necessário.

Idosos

Com base em resultados farmacocinéticos populacionais, indivíduos com idade ≥ 65 anos tinham uma estimativa média 15% inferior da depuração oral aparente no estado estacionário comparativamente a indivíduos com menos de 65 anos de idade. Contudo, a diferença na depuração resulta em aumentos $< 20\%$ na $C_{\text{máx}}$ média e na AUC comparativamente a indivíduos mais jovens e não é clinicamente significativa.

Relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas

Os dados *in vitro* indicaram que tafamidis não inibe significativamente as enzimas CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 do citocromo P450. Não se espera que tafamidis cause interações medicamentosas clinicamente relevantes devido à indução da CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

Estudos *in vitro* sugerem que é improvável que tafamidis cause interações medicamentosas em concentrações clinicamente relevantes com substratos da UDP-glucuronosiltransferase (UGT) sistemicamente. Tafamidis pode inibir as atividades intestinais da UGT1A1.

Tafamidis demonstrou um baixo potencial para inibir a Proteína Multirresistente a Medicamentos (MDR1) (também conhecida como glicoproteína P; P-gp) sistemicamente e no trato gastrointestinal (GI), o transportador de catiões orgânicos 2 (OCT2), os transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1) e MATE2K, os polipeptídeos de transporte de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3 em concentrações clinicamente relevantes.

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 e de carcinogenicidade, o fígado surgiu como órgão alvo para toxicidade nas diferentes espécies testadas. Os efeitos no fígado foram observados com exposições aproximadamente iguais à AUC humana no estado estacionário com a dose clínica de 61 mg de tafamidis.

Num estudo de toxicidade do desenvolvimento em coelhos, foi observado um ligeiro aumento nas alterações e malformações esqueléticas, abortos em algumas fêmeas, diminuição da sobrevivência embriofetal e redução dos pesos fetais com exposições aproximadamente $\geq 2,1$ vezes a AUC humana no estado estacionário com a dose clínica de 61 mg de tafamidis.

Nos estudos de desenvolvimento pré e pós-natal com tafamidis no rato, foram observadas diminuição da sobrevivência das crias e redução do peso das crias após a administração da dose materna durante a gravidez e aleitamento, em doses de 15 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia. As diminuições dos pesos das crias nos machos foram associadas com maturação sexual retardada (separação prepucial) com a dose de 15 mg/kg/dia. Foi observado compromisso do desempenho num teste de labirinto aquático de aprendizagem e de memória com a dose de 15 mg/kg/dia. O NOAEL para a viabilidade e crescimento das crias da geração F1 após a administração da dose materna, durante a gravidez e aleitamento, com tafamidis foi de 5 mg/kg/dia (dose equivalente humana de tafamidis = 0,8 mg/kg/dia), uma dose aproximadamente igual à dose clínica de 61 mg de tafamidis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cápsula:

Gelatina (E 441)
Glicerina (E 422)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Sorbitano
Sorbitol (E 420)
Manitol (E 421)
Água purificada

Conteúdo da cápsula:

Macrogol 400 (E 1521)
Polissorbato 20 (E 432)
Povidona (K90)
Hidroxitolueno butilado (E 321)

Tinta de impressão (Opacode branco):

Álcool etílico
Álcool isopropílico
Água purificada
Macrogol 400 (E 1521)
Ftalato de acetato de polivinilo
Propilenoglicol (E 1520)
Dióxido de titânio (E 171)
Hidróxido de amónio (E 527) 28%

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Nenhuma.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters perfurados em dose unitária de PVC/PA/alu/PVC-alu.

Apresentações: uma embalagem de 30 x 1 cápsulas moles e uma embalagem múltipla contendo 90 (3 embalagens de 30 x 1) 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/1/11/717/003
EU/1/11/717/004

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

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. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA 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

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

Ou

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen
K32 YD60
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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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 do 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 que sejam 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**

Antes do lançamento do Vyndaqel (tafamidis) em cada estado membro, o TAIM tem de acordar o conteúdo e formato do Guia para Profissionais de Saúde, incluindo o meio de comunicação, modalidade de distribuição e outros aspetos do programa com cada Autoridade Nacional Competente.

O Guia para Profissionais de Saúde tem como objetivo aumentar a consciencialização dos prescritores sobre:

- A necessidade de aconselhar os doentes sobre as precauções adequadas ao usar tafamidis, particularmente, a prevenção da gravidez e a necessidade de utilizar métodos de contraceção eficazes.
- Transmitir às doentes que devem informar o seu médico imediatamente no caso de exposição ao tafamidis durante (ou no mês anterior) a gravidez, para que os médicos possam avaliar e notificar.
- Aderir ao programa *Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes* (TESPO) em caso de exposição ao tafamidis durante a gravidez para recolher dados adicionais do impacto na gravidez, nascimento, saúde dos recém-nascidos/crianças e seguimento até 12 meses com metas alcançadas. Os detalhes de como notificar uma gravidez em mulheres a tomar Vyndaqel (tafamidis) serão providenciados.
- Transmitir aos doentes que devem contactar o seu médico acerca de qualquer acontecimento adverso enquanto tomam tafamidis e lembrar médicos e farmacêuticos sobre a necessidade de notificar reações adversas suspeitas relacionadas com Vyndaqel (tafamidis).
- Os critérios clínicos para o diagnóstico de ATTR-CM antes de prescrever tafamidis, para prevenir administrações a doentes que não cumpram os requisitos.
- Encorajar os doentes a aderir ao *Transthyretin Associated Amyloidosis Outcome Survey* (THAOS). Os detalhes sobre como recrutar doentes para este registo internacional de doença através dos centros participantes (fornecida lista dos centros participantes na UE) serão fornecidos.

O Titular de AIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde o tafamidis seja comercializado, todos os Profissionais de Saúde que sejam possíveis prescritores de tafamidis tenham acesso/recebam o seguinte material educacional:

O Guia para Profissionais de Saúde com a lista dos centros na EU a participarem no estudo *Transthyretin Associated Amyloidosis Outcome Survey* (THAOS).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 4 do artigo 14.º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O Titular da AIM deverá fornecer atualizações anuais sobre qualquer nova informação relacionada com os efeitos do Vyndaqel na progressão da doença e a sua segurança a longo prazo em doentes não Val30Met.	Anualmente, em simultâneo com a apresentação de Relatórios Periódicos de Segurança. (quando aplicável)

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

Embalagem de 30 x 1 cápsulas moles – COM BLUE BOX

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 micronizada, equivalente a 12,2 mg de tafamidis.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

A cápsula contém sorbitol (E 420). Consultar o folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 x 1 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Para remover a cápsula: separe um blister individual e empurre através da folha de alumínio.

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

Não conservar acima de 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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vyndaqel 20 mg

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

Embalagem múltipla de 90 (3 embalagens de 30 x 1) cápsulas moles – COM BLUE BOX

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 micronizada, equivalente a 12,2 mg de tafamidis.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

A cápsula contém sorbitol (E 420). Consultar o folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30 x 1) cápsulas moles.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Para remover a cápsula: separe um blister individual e empurre através da folha de alumínio.

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

Não conservar acima de 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/1/11/717/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vyndaqel 20 mg

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR

Embalagem de 30 – para embalagem múltipla de 90 (3 embalagens de 30 x 1) cápsulas moles – SEM BLUE BOX

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyndaquel 20 mg cápsulas moles
meglumina de tafamidis

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

A cápsula contém sorbitol (E 420). Consultar o folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 x 1 cápsulas moles. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Para remover a cápsula: separe um blister individual e empurre através da folha de alumínio.

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

Não conservar acima de 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/1/11/717/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vyndaqel 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

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

BLISTER

Blister perfurado em dose unitária de 10 x Vyndaqel 20 mg cápsulas moles

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas moles
me glumina 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. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

Embalagem de 30 x 1 cápsulas moles – COM BLUE BOX

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyndaquel 61 mg cápsulas moles
tafamidis

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

Cada cápsula mole contém 61 mg de tafamidis micronizado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

A cápsula contém sorbitol (E 420). Consultar o folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 x 1 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Para remover a cápsula: separe um blister individual e empurre através da folha de alumínio.

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

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/1/11/717/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vyndaqel 61 mg

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

Embalagem múltipla de 90 (3 embalagens de 30 x 1) cápsulas moles – COM BLUE BOX

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyndaquel 61 mg cápsulas moles
tafamidis

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

Cada cápsula mole contém 61 mg de tafamidis micronizado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

A cápsula contém sorbitol (E 420). Consultar o folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30 x 1) cápsulas moles.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Para remover a cápsula: separe um blister individual e empurre através da folha de alumínio.

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

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/1/11/717/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vyndaqel 61 mg

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR

Embalagem de 30 – para embalagem múltipla de 90 (3 embalagens de 30 x 1) cápsulas moles – SEM BLUE BOX

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyndaquel 61 mg cápsulas moles
tafamidis

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

Cada cápsula mole contém 61 mg de tafamidis micronizado

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

A cápsula contém sorbitol (E 420). Consultar o folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 x 1 cápsulas moles. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Para remover a cápsula: separe um blister individual e empurre através da folha de alumínio.

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

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/1/11/717/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vyndaqel 61 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

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

BLISTER

Blister perfurado em dose unitária de 10 x Vyndaqel 61 mg cápsulas moles

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyndaqel 61 mg cápsulas moles
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. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Vyndaquel 20 mg cápsulas moles meglomina 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 indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. 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 indesejáveis 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 amiloidose associada à transtirretina. A amiloidose associada à transtirretina é causada por uma proteína denominada transtirretina (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. A amiloide pode acumular-se à volta dos nervos (conhecida como polineuropatia amiloidótica associada à transtirretina ou ATTR-PN) e em outros locais no seu organismo. A amiloide causa os sintomas desta doença. Quando isto ocorre, impede o seu funcionamento normal.

Vyndaquel pode evitar a divisão da TTR e formação de amiloide. Este medicamento é utilizado para tratar doentes adultos 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 meglomina 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 amiloidose 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, amamentação 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

Este medicamento contém não mais do que 44 mg de sorbitol em cada cápsula. O sorbitol é uma fonte de frutose.

3. Como tomar Vyndaqel

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é uma cápsula de Vyndaqel 20 mg (meglumina de tafamidis) tomada 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.

Instruções para abrir os blisters

- Separe um blister individual da tira do blister rasgando ao longo da linha perfurada.
- Empurre a cápsula através da folha de alumínio.

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 indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, 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 indesejáveis

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

5. Como conservar Vyndaqel

Manter este medicamento 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.

Não conservar acima de 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 micronizada, equivalente a 12,2 mg de tafamidis.
- Os outros componentes são: gelatina (E 441), glicerina (E 422), sorbitol (E 420) [ver secção 2 “Vyndaqel contém sorbitol”], manitol (E 421), sorbitano, óxido de ferro amarelo (E 172), dióxido de titânio (E 171), água purificada, macrogol 400 (E 1521), sorbitano monooleato (E 494), polissorbato 80 (E 433), álcool etílico, álcool isopropílico, ftalato de acetato de polivinilo, propilenoglicol (E 1520), carmina (E 120), azul brilhante FCF (E 133) e hidróxido de amónio (E 527).

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. Vyndaqel está disponível em duas apresentações de blisters perfurados em dose unitária de PCV/PA/alu/PVC-alu: uma embalagem de 30 x 1 cápsulas moles e uma embalagem múltipla de 90 cápsulas moles, composta por 3 embalagens, cada uma contendo 30 x 1 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

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

Ou

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen
K32 YD60
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

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

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 analisar todos os anos qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet 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.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Vyndaqel 61 mg cápsulas moles tafamidis

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

Leia com atenção todo este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Vyndaqel e para que é utilizado

Vyndaqel contém a substância ativa tafamidis.

Vyndaqel é um medicamento que trata uma doença chamada amiloidose associada à transtirretina. A amiloidose associada à transtirretina é causada por uma proteína denominada transtirretina (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. A amiloide pode acumular-se entre as células no seu coração (conhecida como miocardiopatia amiloidótica associada à transtirretina ou ATTR-CM) e em outros locais no seu organismo. A amiloide causa os sintomas desta doença. Quando estes ocorrem no seu coração, impedem o seu funcionamento normal.

Vyndaqel pode evitar a divisão da TTR e formação de amiloide. Este medicamento é utilizado para tratar doentes adultos cujo coração foi afetado (pessoas com miocardiopatia sintomática).

2. O que precisa de saber antes de tomar Vyndaqel

Não tome Vyndaqel

Se tem alergia ao 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 Vyndaquel.

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

Crianças e adolescentes

Crianças e adolescentes não têm os sintomas da amiloidose associada à transtirretina. Portanto, Vyndaquel não é utilizado para crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Vyndaquel

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, amamentação 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 Vyndaquel 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 Vyndaquel tem uma influência nula ou desprezável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Vyndaquel contém sorbitol

Este medicamento contém não mais do que 44 mg de sorbitol em cada cápsula. O sorbitol é uma fonte de frutose.

3. Como tomar Vyndaquel

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é uma cápsula de Vyndaquel 61 mg (tafamidis) tomada 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.

Instruções para abrir os blisters

- Separe um blister individual da tira do blister rasgando ao longo da linha perfurada.
- Empurre a cápsula através da folha de alumínio.

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 indesejáveis possíveis

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

Nos estudos clínicos, os efeitos indesejáveis nos doentes a tomar Vyndaqel foram, no geral, parecidos aos dos doentes que não tomaram Vyndaqel. Foram notificados flatulência e aumentos nas análises da função hepática mais frequentemente nos doentes com ATTR-CM a serem tratados com Vyndaqel.

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Vyndaqel

Manter este medicamento 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.

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 61 mg de tafamidis micronizado.
- Os outros componentes são: gelatina (E 441), glicerina (E 422), sorbitol (E 420) [ver secção 2 “Vyndaqel contém sorbitol”], manitol (E 421), sorbitano, óxido de ferro vermelho (E 172), água purificada, macrogol 400 (E 1521), polissorbato 20 (E 432), povidona (K90), hidroxitolueno butilado (E 321), álcool etílico, álcool isopropílico, ftalato de acetato de polivinilo, propilenoglicol (E 1520), dióxido de titânio (E 171) e hidróxido de amónio (E 527).

Qual o aspeto de Vyndaqel e conteúdo da embalagem

As cápsulas moles de Vyndaqel são castanhas avermelhadas, opacas, oblongas (aproximadamente 21 mm) impressas com “VYN 61” a tinta branca. Vyndaqel está disponível em duas apresentações de blisters perfurados em dose unitária de PVC/PA/alu/PVC-alu: uma embalagem de 30 x 1 cápsulas moles e uma embalagem múltipla de 90 cápsulas moles, composta por 3 embalagens, cada uma contendo 30 x 1 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

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

Ou

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen
K32 YD60
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

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

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

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet 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.