ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula blanda contiene una cantidad de sorbitol no superior a 44 mg (E 420).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vyndaqel está indicado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con polineuropatía amiloidótica por transtiretina (ATTR-PN).

Posología

La dosis recomendada de tafamidis meglumina es de 20 mg por vía oral una vez al día.

Tafamidis y tafamidis meglumina no son intercambiables por mg.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥65 años) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática y renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 ml/min). No se ha estudiado tafamidis meglumina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda precaución (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración de tafamidis meglumina y continuar utilizándolos durante un mes tras la suspensión del tratamiento con tafamidis meglumina (ver sección 4.6).

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

La administración concomitante de tafamidis meglumina con sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) puede aumentar la exposición al sustrato de BCRP. En caso de administración concomitante, se debe monitorizar a los pacientes para detectar si aparecen reacciones adversas relacionadas con el sustrato de BCRP, y se puede considerar una reducción de la dosis del sustrato de BCRP (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene una cantidad de sorbitol no superior a 44 mg en cada cápsula. El sorbitol es una fuente de fructosa.

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos administrados de forma concomitante que contienen sorbitol (o fructosa) y la ingesta alimentaria de sorbitol (o fructosa).

El contenido en sorbitol en medicamentos por vía oral, puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Tafamidis inhibe *in vitro* el transportador de salida BCRP con CI_{50} = 1,16 µM y puede provocar interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de dicho transportador (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina, atorvastatina, apixabán, rivaroxabán e imatinib). En un estudio clínico en voluntarios sanos, la exposición al sustrato de BCRP, rosuvastatina, aumentó aproximadamente el doble tras la administración de múltiples dosis diarias de 61 mg de tafamidis. Por lo tanto, se debe monitorizar a los pacientes para detectar reacciones adversas relacionadas con sustratos de BCRP cuando se utilicen de forma concomitante con tafamidis. Se puede considerar una reducción de la dosis del sustrato de BCRP (ver sección 4.4).

De igual modo, tafamidis inhibe los transportadores de captación OAT1 y OAT3 (transportadores de aniones orgánicos) con CI_{50} = 2,9 µM y CI_{50} = 2,36 µM, respectivamente, y puede provocar interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de dichos transportadores (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Según los datos *in vitro*, se determinó que los cambios máximos previstos en el AUC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran inferiores a 1,25 para la dosis de 20 mg de tafamidis meglumina; por lo tanto, no se espera que la inhibición de los transportadores OAT1 u OAT3 por tafamidis dé lugar a interacciones clínicamente significativas.

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

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de tiroxina total, sin un cambio concomitante en la tiroxina libre (T4) u hormona estimulante del tiroides (TSH). Esta observación en los valores de tiroxina total probablemente sea el resultado de la reducción de la unión de la tiroxina a la transtiretina (TTR) o al desplazamiento debido a la alta afinidad de unión que tafamidis tiene con el receptor de la tiroxina TTR. No se han observado hallazgos clínicos correspondientes con disfunción tiroidea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tafamidis meglumina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para el desarrollo (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar tafamidis meglumina durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sobre la base del perfil farmacodinámico y farmacocinético, se cree que la influencia de tafamidis meglumina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos clínicos globales reflejan la exposición de 127 pacientes con ATTR-PN a 20 mg de tafamidis meglumina administrados diariamente durante un promedio de 538 días (intervalo entre 15 y 994 días). Las reacciones adversas fueron en general de intensidad leve o moderada.

Tabla de reacciones adversas

Se enumeran a continuación las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y las categorías de frecuencia utilizando la convención estándar: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10) y poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas notificadas mediante el programa clínico incluidas en la tabla siguiente, indican las frecuencias con las que aparecieron en el estudio de fase 3, doble ciego y controlado con placebo (Fx-005).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
	Dolor abdominal alto

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Tafamidis es un estabilizador selectivo de la TTR. Tafamidis se une a la TTR en los sitios de unión de la tiroxina, estabiliza el tetrámero y ralentiza la disociación en monómeros, el paso limitante en el proceso amiloidogénico.

Efectos farmacodinámicos

La amiloidosis por transtiretina es una enfermedad muy debilitante inducida por la acumulación de varias proteínas fibrilares insolubles, o amiloide, dentro de los tejidos en cantidades suficientes como para afectar a la función normal. La disociación del tetrámero de transtiretina en monómeros es el paso limitante en la patogenia de la amiloidosis por transtiretina. Los monómeros plegados sufren una desnaturalización parcial para producir unos amiloidógenos monoméricos intermedios con un plegamiento diferente. El mal ensamblaje posterior de estos productos intermedios da lugar a oligómeros solubles, profilamentos, filamentos y fibrillas de amiloide. Tafamidis se une con cooperatividad negativa a los dos sitios de unión de la tiroxina en la forma tetramérica nativa de la transtiretina y evita su disociación en monómeros. La inhibición de la disociación del tetrámero de TTR es el fundamento del uso de tafamidis para retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con ATTR-PN en estadio 1.

Se utilizó un ensayo de estabilización de la TTR como marcador farmacodinámico y se evaluó la estabilidad del tetrámero de TTR.

Tafamidis estabilizó tanto el tetrámero de TTR nativa como los tetrámeros de 14 variantes de TTR probados clínicamente después de una dosis diaria de tafamidis. Tafamidis también estabilizó el tetrámero de TTR de 25 variantes probadas *ex vivo*, demostrando así la estabilización de la TTR de 40 genotipos de la TTR amiloidogénicos.

Eficacia clínica y seguridad

El estudio pivotal de tafamidis meglumina en pacientes con ATTR-PN estadio 1 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 18 meses de duración. El estudio evaluó la seguridad y la eficacia de 20 mg de tafamidis meglumina administrados una vez al día en 128 pacientes con ATTR-PN, portadores de la mutación Val30Met y principalmente en el estadio 1 de la enfermedad; 126 de los 128 pacientes no precisaron ayuda constante para deambular. Los principales criterios de valoración fueron la puntuación de la escala de insuficiencia neuropática de miembros inferiores (NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb*, una valoración por el médico del examen neurológico de los miembros inferiores) y el cuestionario Norfolk de calidad de vida en neuropatía diabética (Norfolk QOL-DN, *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*, un resultado comunicado por el paciente con puntuación de calidad de vida total [TQOL, por sus siglas en inglés]). Otros criterios de valoración fueron la puntuación compuesta de la función de las fibras nerviosas largas (conducción nerviosa, umbral de vibración y respuesta del ritmo cardíaco a la respiración profunda; HRDB, por sus siglas en inglés) y fibras nerviosas cortas (umbrales de dolor por calor y frío y HRDB) y evaluaciones nutricionales mediante el índice de masa corporal modificado (IMCm, es decir, el IMC multiplicado por la albúmina sérica en g/L). De los 91 pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 18 meses, 86 entraron posteriormente en un estudio abierto de extensión en el que todos recibieron 20 mg de tafamidis meglumina una vez al día durante un periodo adicional de 12 meses.

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

Vyndaqel frente a Placebo: NIS-LL y TQOL en el mes 18 (Estudio Fx-005)		
	Placebo	**Vyndaqel**
Análisis ITT predefinido	**N=61**	**N=64**
Respondedores según NIS-LL (% Pacientes)	29,5%	45,3%
Diferencia (Vyndaqel menos Placebo) IC 95% de la diferencia (valor p)	15,8% -0,9%; 32,5% (0,068)	
Cambio en la media de los mínimos cuadrados *(EE)* de la TQOL respecto al basal	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Diferencia en LSMeans (EE) IC 95% de la diferencia (valor p)	-5,2 (3,31) -11,8; 1,3 (0,116)	
Análisis de Eficacia Evaluable predefinida	**N=42**	**N=45**
Respondedores según NIS-LL (% Pacientes)	38,1%	60,0%
Diferencia (Vyndaqel menos Placebo) IC 95% de la diferencia (valor p)	21,9% 1,4%; 42,4% (0,041)	
Cambio en la media de los mínimos cuadrados *(EE)* de la TQOL respecto al basal	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Diferencia en LSMeans (EE) IC 95% de la diferencia (valor p)	-8,8 (4,32) -17,4; -0,2 (0,045)	

En el análisis por ITT de los respondedores según la escala NIS-LL, los pacientes que antes de los 18 meses interrumpieron el tratamiento por someterse a un trasplante hepático, fueron clasificados como no respondedores. El análisis de Eficacia Evaluable predefinido utilizó datos observados de aquellos pacientes que completaron los 18 meses de tratamiento de acuerdo al protocolo.

Las variables secundarias demostraron que el tratamiento con tafamidis meglumina resultó en un menor deterioro de la función neurológica y mejoró la situación nutricional (IMCm) en comparación con el placebo, tal y como se muestra en la siguiente tabla.

Cambios en la media de los mínimos cuadrados de las variables secundarias desde el basal hasta el Mes 18 (Error estándar) (Población por intención de tratar) (Estudio Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	Valor de *p*	Cambio porcentual con Vyndaqel respecto al placebo
Cambio en la media de los mínimos cuadrados *(EE)* de NIS-LL respecto al basal	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Cambio en la media de los mínimos cuadrados *(EE)* de "fibras largas" respecto al *)* basal	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Cambio en la media de los mínimos cuadrados *(EE)* de "fibras cortas" respecto al basal	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Cambio en la media de los mínimos cuadrados *(EE)* de IMCm respecto al basal	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NA
IMCm se obtuvo del producto de la albúmina sérica y el Índice de Masa Corporal.				

Basados en un análisis de varianza con medidas repetidas utilizando un modelo que incluía el cambio desde el basal como variable dependiente, una matriz de covarianza no estructurada, el tratamiento, el mes y el tratamiento por mes como efectos fijos, y el sujeto como efecto aleatorio.
NA = no aplicable.

En el estudio abierto de extensión, la tasa de cambio en NIS-LL durante los 12 meses del tratamiento fue similar a la observada en los pacientes aleatorizados y tratados con tafamidis en el estudio doble ciego y de 18 meses de duración anterior.

Los efectos de tafamidis se han evaluado en pacientes con ATTR-PN con mutaciones distintas a Val30Met en un estudio abierto de investigación de apoyo con 21 pacientes y en un estudio observacional poscomercialización con 39 pacientes. Según los resultados de estos estudios, el mecanismo de acción de tafamidis y los resultados sobre la estabilización de la TTR, se espera que tafamidis meglumina sea beneficioso en pacientes con ATTR-PN en estadio 1 debida a otras mutaciones distintas a Val30Met.

Los efectos de tafamidis se han evaluado en un estudio doble ciego, controlado con placebo y randomizado de 3 brazos, en 441 pacientes con amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria con miocardiopatía (ATTR-CM). El análisis primario de tafamidis meglumina (20 mg y 80 mg) agrupado frente a placebo, demostró una reducción significativa (p=0,0006) en la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares.

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tafamidis en todos los grupos de la población pediátrica en amiloidosis por transtiretina (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado en "circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de la cápsula blanda una vez al día, se alcanza la concentración pico máxima (C_{max}) en una mediana de tiempo (t_{max}) de 4 horas en su administración en ayunas. La toma concomitante de una comida con alto contenido en grasas y en calorías, alteró la velocidad de la absorción, pero no su magnitud. Estos resultados respaldan la administración de tafamidis con o sin alimentos.

Distribución

Tafamidis se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (>99%). El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio es de 16 litros.

La extensión de la unión de tafamidis a las proteínas plasmáticas se ha evaluado utilizando plasma animal y humano. La afinidad de tafamidis por la TTR es mayor que por la albúmina. Por lo tanto, en plasma, es probable que tafamidis se una preferentemente a la TTR a pesar de la concentración significativamente más alta de albúmina (600 μM) en relación con la TTR (3,6 μM).

Biotransformación y eliminación

No hay pruebas explícitas de una eliminación biliar de tafamidis en las personas. Los datos preclínicos sugieren que Vyndaqel se metaboliza por glucuronidación y se elimina por vía biliar. Esta vía de biotransformación es verosímil en el ser humano, ya que aproximadamente el 59% de la dosis administrada total se recupera en las heces, y aproximadamente el 22%, en la orina. Según los

resultados farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento oral aparente de tafamidis meglumina es de 0,228 l/h y la semivida media de la población es de aproximadamente 49 horas.

Linealidad con la dosis y el tiempo

La exposición a una dosis diaria de tafamidis meglumina aumentó al aumentar la dosis hasta 480 mg en dosis única y en dosis múltiples hasta 80 mg/día. En general, los aumentos fueron proporcionales o casi proporcionales a la dosis y el aclaramiento de tafamidis fue estacionario con el tiempo.

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Tafamidis no se ha evaluado específicamente en un estudio especializado de pacientes con insuficiencia renal. La influencia del aclaramiento de creatinina en la farmacocinética de tafamidis se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 18 ml/min. Las estimaciones farmacocinéticas no indicaron diferencias en el aclaramiento oral aparente de tafamidis en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 80 ml/min en comparación con aquellos con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 80 ml/min. No se considera necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Personas de edad avanzada

En base a los resultados de farmacocinética poblacional, el aclaramiento oral aparente en estado de equilibrio estimado en los sujetos ≥65 años fue un promedio del 15% más bajo que el de los sujetos menores de 65 años. Sin embargo, la diferencia en el aclaramiento da lugar a <20% de aumento en la C_{max} y el AUC medios en comparación con los sujetos más jóvenes y no es clínicamente significativa.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo en el conejo, se observaron un ligero aumento de malformaciones y variaciones esqueléticas, una disminución de la supervivencia embriofetal y una reducción del peso fetal a exposiciones aproximadamente ≥7,2 veces el AUC humano en estado de equilibrio a la dosis clínica de 20 mg de tafamidis meglumina.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

<u>Cubierta de la cápsula</u>

Gelatina (E 441)
Glicerina (E 422)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Sorbitán
Sorbitol (E 420)
Manitol (E 421)
Dióxido de titanio (E 171)
Agua purificada

<u>Contenido de la cápsula</u>

Macrogol 400 (E 1521)
Monooleato de sorbitán (E 494)
Polisorbato 80 (E 433)

<u>Tinta de impresión</u> (Opaco de morado)

Alcohol etílico
Alcohol isopropílico

Agua purificada
Macrogol 400 (E 1521)
Ftalato de acetato de polivinilo
Propilenglicol (E 1520)
Carmín (E 120)
Azul brillante FCF (E 133)
Hidróxido de amonio (E 527) al 28%

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres unidosis troquelados de PVC/PA/alu/PVC-alu.

Tamaños de envase: un envase de 30 x 1 cápsulas blandas y un envase múltiple conteniendo 90 (3 envases de 30 x 1) cápsulas blandas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 61 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 61 mg de tafamidis micronizado.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula blanda contiene una cantidad de sorbitol no superior a 44 mg (E 420).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsula de color marrón rojizo, opaca, oblonga (de aproximadamente 21 mm), que lleva impreso "VYN 61" en blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vyndaqel está indicado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía (ATTR-CM).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis o miocardiopatía.

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

Posología

La dosis recomendada es una cápsula de Vyndaqel 61 mg (tafamidis) por vía oral una vez al día (ver sección 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) corresponde a 80 mg de tafamidis meglumina. Tafamidis y tafamidis meglumina no son intercambiables por mg (ver sección 5.2).

Se debe iniciar el tratamiento con Vyndaqel lo antes posible en el curso de la enfermedad cuando el beneficio clínico en la progresión de la enfermedad puede ser más evidente. Por el contrario, cuando el daño cardíaco relacionado con el amiloide está más avanzado, como en la clase III de la NYHA, la decisión de comenzar o mantener el tratamiento se debe tomar según el criterio de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis o miocardiopatía (ver sección 5.1). Hay datos clínicos limitados en pacientes con clase IV de la NYHA.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥65 años) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática y renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 ml/min). No se ha estudiado tafamidis en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda precaución (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración de tafamidis y continuar utilizándolos durante un mes tras la suspensión del tratamiento con tafamidis (ver sección 4.6).

Tafamidis se debe añadir al tratamiento estándar de los pacientes con amiloidosis por transtiretina. Como parte de este tratamiento estándar, los médicos deben hacer un seguimiento de los pacientes y continuar evaluando la necesidad de otro tratamiento, incluido el trasplante de órganos. No hay datos disponibles sobre el uso de tafamidis en el trasplante de órganos; por lo tanto, el tratamiento con tafamidis debe suspenderse en pacientes sometidos a un trasplante de órganos.

Pueden aumentar los análisis de la función hepática y disminuir la tiroxina (ver sección 4.5 y 4.8).

La administración concomitante de tafamidis meglumina con sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) puede aumentar la exposición al sustrato de BCRP. En caso de administración concomitante, se debe monitorizar a los pacientes para detectar si aparecen reacciones

adversas relacionadas con el sustrato de BCRP, y se puede considerar una reducción de la dosis del sustrato de BCRP (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene una cantidad de sorbitol no superior a 44 mg en cada cápsula. El sorbitol es una fuente de fructosa.

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos administrados de forma concomitante que contienen sorbitol (o fructosa) y la ingesta alimentaria de sorbitol (o fructosa).

El contenido de sorbitol en medicamentos para uso oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos para uso oral administrados de forma concomitante.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Tafamidis inhibe *in vitro* el transportador de salida BCRP a la dosis de 61 mg/día de tafamidis con CI_{50} = 1,16 µM y puede provocar interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de dicho transportador (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina, atorvastatina, apixabán, rivaroxabán e imatinib). En un estudio clínico en voluntarios sanos, la exposición al sustrato de BCRP, rosuvastatina, aumentó aproximadamente el doble tras la administración de múltiples dosis diarias de 61 mg de tafamidis. Por lo tanto, se debe monitorizar a los pacientes para detectar reacciones adversas relacionadas con sustratos de BCRP cuando se utilicen de forma concomitante con tafamidis. Se puede considerar una reducción de la dosis del sustrato de BCRP (ver sección 4.4).

De igual modo, tafamidis inhibe los transportadores de captación OAT1 y OAT3 (transportadores de aniones orgánicos) con CI_{50} = 2,9 µM y CI_{50} = 2,36 µM, respectivamente, y puede provocar interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de dichos transportadores (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Según los datos *in vitro*, se determinó que los cambios máximos previstos en el AUC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran inferiores a 1,25 para la dosis de 61 mg de tafamidis; por lo tanto, no se espera que la inhibición de los transportadores OAT1 u OAT3 por tafamidis dé lugar a interacciones clínicamente significativas.

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

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de tiroxina total, sin un cambio concomitante en la tiroxina libre (T4) u hormona estimulante del tiroides (TSH). Esta observación en los valores de tiroxina total probablemente sea el resultado de la reducción de la unión de la tiroxina a la TTR o al desplazamiento debido a la alta afinidad de unión que tafamidis tiene con el receptor de la tiroxina TTR. No se han observado hallazgos clínicos correspondientes concordantes con la disfunción tiroidea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tafamidis en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para el desarrollo (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar tafamidis durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sobre la base del perfil farmacodinámico y farmacocinético, se cree que la influencia de tafamidis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad reflejan la exposición de 176 pacientes con ATTR-CM a 80 mg (administrados como 4 x 20 mg) de tafamidis meglumina administrados diariamente en un ensayo controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados de ATTR-CM (ver sección 5.1).

La frecuencia de acontecimientos adversos en pacientes tratados con 80 mg de tafamidis meglumina fue en general, similar y comparable al placebo.

Los acontecimientos adversos siguientes se reportaron de forma más frecuente en pacientes tratados con 80 mg de tafamidis meglumina en comparación con placebo: flatulencia [8 pacientes (4,5%) frente a 3 pacientes (1,7%)] y análisis de la función hepática incrementada [6 pacientes (3,4%) frente a 2 pacientes (1,1%)]. No se ha establecido una relación causal.

Se dispone de datos de seguridad de tafamidis 61 mg procedentes de su estudio de extensión abierto a largo plazo.

Tabla de reacciones adversas

Se enumeran a continuación las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y las categorías de frecuencia utilizando la convención estándar: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10) y poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas enumeradas en la tabla siguiente proceden de los datos clínicos acumulados de los participantes con ATTR-CM.

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuentes**
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Prurito

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Tafamidis es un estabilizador selectivo de la TTR. Tafamidis se une a la TTR en los sitios de unión de la tiroxina, estabiliza el tetrámero y ralentiza la disociación en monómeros, el paso limitante en el proceso amiloidogénico.

Efectos farmacodinámicos

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

Se utilizó un ensayo de estabilización de la TTR como marcador farmacodinámico y se evaluó la estabilidad del tetrámero de TTR.

Tafamidis estabilizó tanto el tetrámero de TTR nativa como los tetrámeros de 14 variantes de TTR probados clínicamente después de una dosis diaria de tafamidis. Tafamidis también estabilizó el tetrámero de TTR de 25 variantes probadas *ex vivo*, demostrando así la estabilización de la TTR de 40 genotipos de la TTR amiloidogénicos.

En un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado (ver la sección “Eficacia clínica y seguridad”), se observó estabilización de la TTR en el mes 1 y se mantuvo hasta el mes 30.

Los biomarcadores asociados con la insuficiencia cardíaca (NT-proBNP y troponina I) favorecieron a Vyndaqel sobre el placebo.

Eficacia clínica y seguridad

Se demostró la eficacia en un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado de 3 grupos en 441 pacientes con ATTR-CM nativa o hereditaria.

Los pacientes fueron aleatorizados a tafamidis meglumina 20 mg (n = 88) u 80 mg (administrados como cuatro cápsulas de tafamidis meglumina de 20 mg) (n = 176) o placebo equivalente (n = 177) una vez al día, además del tratamiento estándar (por ejemplo, diuréticos) durante 30 meses. La asignación al tratamiento se estratificó por la presencia o ausencia de un genotipo TTR variante, así como por la gravedad de la enfermedad basal (clase de la NYHA). La tabla 1 describe las características demográficas de los pacientes y las características basales.

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes y características basales

Característica	**Tafamidis agrupado N = 264**	**Placebo N = 177**
Edad — año		
Media (desviación estándar)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (mínima, máxima)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Sexo — número (%)		
Hombre	241 (91,3)	157 (88,7)
Mujer	23 (8,7)	20 (11,3)
Genotipo *TTR* — número (%)		
ATTRv	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Clase de la NYHA — número (%)		
Clase I de la NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Clase II de la NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Clase III de la NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Abreviaturas: ATTRv = amiloidosis por transtiretina variante, ATTRwt = amiloidosis por transtiretina nativa, NYHA = Asociación del Corazón de Nueva York.

El análisis principal utilizó una combinación jerárquica aplicando el método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) a la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares, que se define como el número de veces que un sujeto es hospitalizado (es decir, ingresado en un hospital) por enfermedades cardiovasculares. El método comparó a cada paciente con cualquier otro paciente dentro de cada estrato, por pares que proceden de forma jerárquica, utilizando la mortalidad por cualquier causa seguida de la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares cuando los pacientes no pueden diferenciarse en función de la mortalidad.

Este análisis demostró una reducción significativa (p = 0,0006) en la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares en el grupo de dosis de 20 mg y 80 mg de tafamidis agrupado frente a placebo (tabla 2).

Tabla 2: Análisis principal utilizando el método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) a la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares

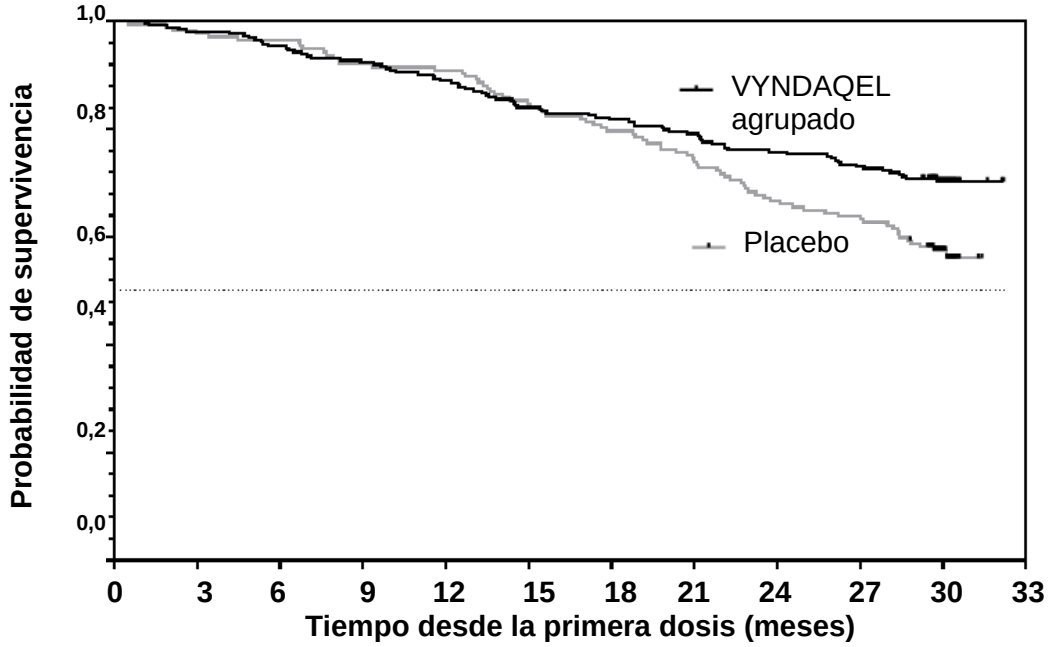
Análisis principal	**Tafamidis agrupado N = 264**	**Placebo N = 177**
Número (%) de sujetos vivos* en el mes 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Promedio de hospitalizaciones por causas cardiovasculares durante 30 meses (por paciente y por año) entre las personas vivas en el mes 30†	0,297	0,455
Valor p del método F-S	0,0006	

* El trasplante de corazón y la implantación de dispositivos de asistencia mecánica cardíaca se consideran indicadores de cercanía a estadios finales. Como tal, estos sujetos se tratan en el análisis como equivalentes a fallecimiento. Por lo tanto, dichos sujetos no están incluidos en el recuento de "Número de sujetos vivos en el mes 30", incluso si dichos sujetos están vivos según la evaluación de seguimiento del estado vital a los 30 meses.
† Media descriptiva entre los que sobrevivieron a los 30 meses.

El análisis de los componentes individuales del análisis principal (mortalidad por cualquier causa y hospitalización por causas cardiovasculares) también demostró reducciones significativas para tafamidis frente a placebo.

El cociente de riesgo del modelo de riesgo proporcional de Cox de la mortalidad por cualquier causa para tafamidis agrupado fue de 0,698 (IC del 95% 0,508; 0,958), lo que indica una reducción del 30,2% en el riesgo de muerte en relación con el grupo placebo (p = 0,0259). En la figura 1 se presenta un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta evento para la mortalidad por cualquier causa.

Figura 1: Mortalidad por cualquier causa*



Sujetos que permanecen en riesgo
(acontecimientos acumulativos)

VYNDAQEL agrupado	264 0	259 5	252 12	244 20	235 29	222 42	216 48	209 55	200 64	193 71	99 78	0 78
Placebo	177 0	173 4	171 6	163 14	161 16	150 27	141 36	131 46	118 59	113 64	51 75	0 76

* Los trasplantes de corazón y los dispositivos de asistencia mecánica cardíaca se tratan como muerte. Cociente de riesgo del modelo de riesgo proporcional de Cox con el tratamiento, genotipo de la TTR (variante y nativa) y la clasificación inicial de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) (clases I y II de la NYHA combinadas y clase III de la NYHA) como factores.

Hubo significativamente menos hospitalizaciones por causas cardiovasculares con tafamidis en comparación con placebo con una reducción en el riesgo del 32,4% (tabla 3).

Tabla 3: frecuencia de hospitalización relacionada con enfermedades cardiovasculares

	Tafamidis agrupado N = 264	**Placebo N = 177**
Número total (%) de sujetos con hospitalizaciones por causas cardiovasculares	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizaciones por causas cardiovasculares por año*	0,4750	0,7025
Diferencia de tratamiento de tafamidis agrupado frente a placebo (cociente de riesgo relativo)*	0,6761	
Valor p*	<0,0001	

Abreviatura: NYHA = Asociación del Corazón de Nueva York.
* Este análisis se basó en un modelo de regresión de Poisson con tratamiento, genotipo de la TTR (variante y nativa), clasificación inicial de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) (clases I y II de la NYHA combinadas y clase III de la NYHA), tratamiento según interacción del genotipo de la TTR y tratamiento según la clasificación inicial de la NYHA como factores.

El efecto del tratamiento de tafamidis sobre la capacidad funcional y el estado de la salud se evaluó mediante el test de la marcha de 6 minutos (6MWT) y la puntuación del Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City-resumen general (KCCQ-OS) (compuesto por los dominios síntoma total, limitación física, calidad de vida y limitación social), respectivamente. Se observó un efecto significativo del tratamiento que favorece a tafamidis por primera vez en el mes 6 y se mantuvo constante hasta el mes 30 tanto en la distancia del 6MWT como en la puntuación del KCCQ-OS (tabla 4).

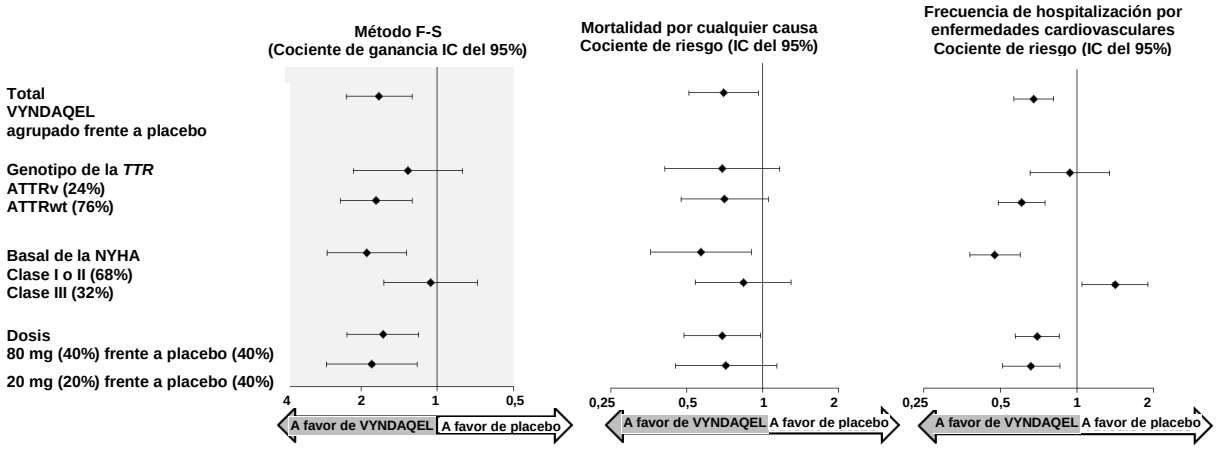
Tabla 4: 6MWT, KCCQ-OS y puntuaciones de los dominios que lo componen

Variables	**Media basal (DE)**		**Cambio desde el inicio hasta el mes 30, media de los mínimos cuadrados (EE)**		**Media de los mínimos cuadrados de la diferencia de tratamiento respecto al placebo (IC del 95%)**	**Valor *p***
	Tafamidis agrupado N = 264	**Placebo N = 177**	**Tafamidis agrupado**	**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)	*p*<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)	*p*<0,0001

* Los valores más altos indican un mejor estado de salud.
Abreviaturas: 6MWT = test de la marcha de 6 minutos; KCCQ-OS = Cuestionario de miocardiopatía de Kansas-City-resumen general; IC = intervalo de confianza.

Los resultados del método F-S representados por el cociente de victorias para la variable combinada y sus componentes (mortalidad por cualquier causa y frecuencia de hospitalización por causas cardiovasculares) favorecieron sistemáticamente a tafamidis frente a placebo por dosis y en todos los subgrupos (nativa, variante y clases I y II, y III de la NYHA), excepto por la frecuencia de hospitalización relacionada con enfermedades cardiovasculares en la clase III de la NYHA (figura 2) que es mayor en el grupo tratado con tafamidis en comparación con placebo (ver sección 4.2). Los análisis del 6MWT y KCCQ-OS también favorecieron a tafamidis frente a placebo en cada subgrupo.

Figura 2: Resultados del método F-S y componentes por subgrupo y dosis



Abreviaturas: ATTRv = amiloidosis por transtiretina variante, ATTRwt = amiloidosis por transtiretina nativa, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, IC = intervalo de confianza.
* Los resultados del método de F-S se presentaron utilizando el cociente de victorias (basado en la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalización por causas cardiovasculares). El cociente de victoria es el número de "victorias" de pares de pacientes tratados dividido por el número de "victorias" de pares de pacientes con placebo.
Los trasplantes de corazón y los dispositivos de asistencia mecánica cardíaca se tratan como muerte.

Tras la aplicación del método de F-S para cada grupo de dosis individualmente, tafamidis redujo la combinación de la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares para ambas dosis de 80 mg y 20 mg en comparación a placebo (p=0,0030 y p=0,0048, respectivamente). Los resultados del análisis primario, 6MWT en el mes 30 y KCCQ-OS en el mes 30 fueron estadísticamente significativos para ambas dosis de tafamidis meglumina 80 mg y 20 mg en comparación a placebo, con resultados similares para ambas dosis.

Los datos de eficacia de tafamidis 61 mg no se encuentran disponibles ya que esta dosis no ha sido evaluada en el estudio fase 3 doble ciego, controlado con placebo y randomizado. La biodisponibilidad relativa de tafamidis 61 mg es similar a la de tafamidis meglumina 80 mg en el estado de equilibrio (ver sección 5.2).

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tafamidis en todos los grupos de la población pediátrica en amiloidosis por transtiretina (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de la cápsula blanda una vez al día, se alcanza la concentración pico máxima (C_{max}) en una mediana de tiempo (t_{max}) de 4 horas para tafamidis 61 mg y 2 horas para tafamidis meglumina 80 mg (4 x 20 mg) tras su administración en ayunas. La toma concomitante de una comida de alto contenido en grasas y en calorías alteró la velocidad de la absorción, pero no su magnitud. Estos resultados respaldan la administración de tafamidis con o sin alimentos.

Distribución

Tafamidis se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (>99%). El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio es de 18,5 litros.

La extensión de la unión de tafamidis a las proteínas plasmáticas se ha evaluado utilizando plasma animal y humano. La afinidad de tafamidis por la TTR es mayor que la de la albúmina. Por lo tanto, en plasma, es probable que tafamidis se una preferentemente a la TTR a pesar de la concentración significativamente más alta de albúmina (600 μM) en relación con la TTR (3,6 μM).

Biotransformación y eliminación

No hay datos explícitos de una eliminación biliar de tafamidis en humanos. Los datos preclínicos sugieren que Vyndaqel se metaboliza por glucuronidación y se elimina por vía biliar. Esta vía de biotransformación es verosímil en el ser humano, ya que aproximadamente el 59% de la dosis administrada total se recupera en las heces, y aproximadamente el 22% en la orina. Según los resultados farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento oral aparente de tafamidis es de 0,263 l/h y la semivida media de la población es de aproximadamente 49 horas.

Linealidad con la dosis y el tiempo

La exposición a una dosis diaria de tafamidis meglumina aumentó al aumentar la dosis hasta 480 mg en dosis única y en dosis múltiples hasta 80 mg/día. En general, los aumentos fueron proporcionales o casi proporcionales a la dosis y el aclaramiento de tafamidis fue estacionario con el tiempo.

La biodisponibilidad relativa de tafamidis 61 mg es similar a tafamidis meglumina 80 mg en estado de equilibrio. Tafamidis y tafamidis meglumina no son intercambiables por mg.

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Tafamidis no se ha evaluado específicamente en un estudio especializado de pacientes con insuficiencia renal. La influencia del aclaramiento de creatinina en la farmacocinética de tafamidis se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 18 ml/min. Las estimaciones farmacocinéticas no indicaron diferencias en el aclaramiento oral aparente de tafamidis en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 80 ml/min en comparación con aquellos con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 80 ml/min. No se considera necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Personas de edad avanzada

En base a los resultados de farmacocinética poblacional, el aclaramiento oral aparente en estado de equilibrio estimado en los sujetos ≥65 años fue un promedio del 15% más bajo que el de los sujetos

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

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas.

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, fertilidad y desarrollo embrionario temprano, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de carcinogenicidad, el hígado apareció como órgano diana para la toxicidad en las diferentes especies analizadas. Los efectos sobre el hígado se observaron en exposiciones aproximadamente iguales al AUC humano en estado de equilibrio a la dosis clínica de 61 mg de tafamidis.

En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo en el conejo, se observaron un ligero aumento de malformaciones y variaciones esqueléticas, abortos en algunas hembras, una disminución de la supervivencia embriofetal y una reducción del peso fetal a exposiciones aproximadamente ≥2,1 veces el AUC humano en estado de equilibrio, a la dosis clínica de 61 mg de tafamidis.

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en rata con tafamidis, se observó una disminución de la supervivencia y del peso de las crías tras la administración de la dosis materna durante la gestación y la lactancia en dosis de 15 y 30 mg/kg/día. El descenso del peso de las crías macho se asoció a un retraso de la maduración sexual (separación del prepucio) a 15 mg/kg/día. Se observó una afectación del rendimiento en la prueba de aprendizaje y memoria con el laberinto de agua a 15 mg/kg/día. El NOAEL de viabilidad y crecimiento de la descendencia de la generación F1 tras la administración de la dosis materna con tafamidis durante la gestación y la lactancia fue de 5 mg/kg/día (dosis humana equivalente de tafamidis = 0,8 mg/kg/día), en una dosis aproximadamente igual a la dosis clínica de 61 mg de tafamidis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cubierta de la cápsula

Gelatina (E 441)
Glicerina (E 422)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Sorbitán
Sorbitol (E 420)

Manitol (E 421)
Agua purificada

Contenido de la cápsula

Macrogol 400 (E 1521)
Polisorbato 20 (E 432)
Povidona (valor K 90)
Butilhidroxitolueno (E 321)

Tinta de impresión (Opaco de blanco)

Alcohol etílico
Alcohol isopropílico
Agua purificada
Macrogol 400 (E 1521)
Ftalato de acetato de polivinilo
Propilenglicol (E 1520)
Dióxido de titanio (E 171)
Hidróxido de amonio (E 527) al 28%

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Ninguna.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres unidosis troquelados de PVC/PA/alu/PVC-alu.

Tamaños de envase: un envase de 30 x 1 cápsulas blandas y un envase múltiple conteniendo 90 (3 envases de 30 x 1) cápsulas blandas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/717/003
EU/1/11/717/004

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 61 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 61 mg de tafamidis micronizado.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 139,63 mg de lactosa monohidrato (E 24).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película, redondo, de color blanco a blanquecino, con la inscripción “61” en una cara. El comprimido mide 11 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vyndaqel está indicado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa en pacientes adultos con miocardiopatía (ATTRwt-CM).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis o miocardiopatía.

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

Posología

La dosis recomendada es un comprimido de Vyndaqel 61 mg (tafamidis) por vía oral una vez al día (ver sección 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) corresponde a 80 mg de tafamidis meglumina. Tafamidis y tafamidis meglumina no son intercambiables por mg (ver sección 5.2).

No es necesario ajustar la dosis al cambiar de Vyndaqel 61 mg cápsulas blandas a Vyndaqel 61 mg comprimidos recubiertos con película.

Se debe iniciar el tratamiento con Vyndaqel lo antes posible en el curso de la enfermedad cuando el beneficio clínico en la progresión de la enfermedad puede ser más evidente. Por el contrario, cuando el daño cardíaco relacionado con el amiloide está más avanzado, como en la clase III de la NYHA, la decisión de comenzar o mantener el tratamiento se debe tomar según el criterio de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis o miocardiopatía (ver sección 5.1). Hay datos clínicos limitados en pacientes con clase IV de la NYHA.

Si el paciente vomita poco después de la administración y se identifica el comprimido de Vyndaqel intacto, se debe administrar una dosis adicional de Vyndaqel siempre que sea posible. Si no se identifica el comprimido, no es necesaria una dosis adicional, sino que se reanudará la administración de Vyndaqel al día siguiente de forma habitual.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥65 años) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática y renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 ml/min). No se ha estudiado tafamidis en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda precaución (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película deben tragarse enteras y sin aplastar ni cortar. Vyndaqel se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración de tafamidis y continuar utilizándolos durante un mes tras la suspensión del tratamiento con tafamidis (ver sección 4.6).

Tafamidis se debe añadir al tratamiento estándar de los pacientes con amiloidosis por transtiretina. Como parte de este tratamiento estándar, los médicos deben hacer un seguimiento de los pacientes y continuar evaluando la necesidad de otro tratamiento, incluido el trasplante de órganos. No hay datos disponibles sobre el uso de tafamidis en el trasplante de órganos; por lo tanto, el tratamiento con tafamidis debe suspenderse en pacientes sometidos a un trasplante de órganos.

Pueden aumentar los análisis de la función hepática y disminuir la tiroxina (ver sección 4.5 y 4.8).

La administración concomitante de tafamidis con sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) puede aumentar la exposición al sustrato de BCRP. En caso de administración concomitante, se debe monitorizar a los pacientes para detectar si aparecen reacciones adversas relacionadas con el sustrato de BCRP, y se puede considerar una reducción de la dosis del sustrato de BCRP (ver sección 4.5).

Excipientes

Lactosa monohidrato

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hederitaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Tafamidis inhibe *in vitro* el transportador de salida BCRP a la dosis de 61 mg/día de tafamidis con CI_{50} = 1,16 µM y puede provocar interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de dicho transportador (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina, atorvastatina, apixabán, rivaroxabán e imatinib). En un estudio clínico en voluntarios sanos, la exposición al sustrato de BCRP, rosuvastatina, aumentó aproximadamente el doble tras la administración de múltiples dosis diarias de 61 mg de tafamidis. Por lo tanto, se debe monitorizar a los pacientes para detectar reacciones adversas relacionadas con sustratos de BCRP cuando se utilicen de forma concomitante con tafamidis. Se puede considerar una reducción de la dosis del sustrato de BCRP (ver sección 4.4).

De igual modo, tafamidis inhibe los transportadores de captación OAT1 y OAT3 (transportadores de aniones orgánicos) con CI_{50} = 2,9 µM y CI_{50} = 2,36 µM, respectivamente, y puede provocar interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de dichos transportadores (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Según los datos *in vitro*, se determinó que los cambios máximos previstos en el AUC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran inferiores a 1,25 para la dosis de 61 mg de tafamidis; por lo tanto, no se espera que la inhibición de los transportadores OAT1 u OAT3 por tafamidis dé lugar a interacciones clínicamente significativas.

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

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de tiroxina total, sin un cambio concomitante en la tiroxina libre (T4) u hormona estimulante del tiroides (TSH). Esta observación en los valores de tiroxina total probablemente sea el resultado de la reducción de la unión de la tiroxina a la TTR o al desplazamiento debido a la alta afinidad de unión que tafamidis tiene con el receptor de la tiroxina TTR. No se han observado hallazgos clínicos correspondientes concordantes con la disfunción tiroidea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tafamidis en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para el desarrollo (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar tafamidis durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sobre la base del perfil farmacodinámico y farmacocinético, se cree que la influencia de tafamidis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad reflejan la exposición de 176 pacientes con ATTR-CM a 80 mg (administrados como 4 x 20 mg) de tafamidis meglumina administrados diariamente en un ensayo controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados de ATTR-CM (ver sección 5.1).

La frecuencia de acontecimientos adversos en pacientes tratados con 80 mg de tafamidis meglumina fue en general, similar y comparable al placebo.

Los acontecimientos adversos siguientes se reportaron de forma más frecuente en pacientes tratados con 80 mg de tafamidis meglumina en comparación con placebo: flatulencia [8 pacientes (4,5%) frente a 3 pacientes (1,7%)] y análisis de la función hepática incrementada [6 pacientes (3,4%) frente a 2 pacientes (1,1%)]. No se ha establecido una relación causal.

Se dispone de datos de seguridad de tafamidis 61 mg procedentes de su estudio de extensión abierto a largo plazo.

Tabla de reacciones adversas

Se enumeran a continuación las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y las categorías de frecuencia utilizando la convención estándar: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10) y poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas enumeradas en la tabla siguiente proceden de los datos clínicos acumulados de los participantes con ATTR-CM.

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuentes**
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Prurito

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Tafamidis es un estabilizador selectivo de la TTR. Tafamidis se une a la TTR en los sitios de unión de la tiroxina, estabiliza el tetrámero y ralentiza la disociación en monómeros, el paso limitante en el proceso amiloidogénico.

Efectos farmacodinámicos

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

Se utilizó un ensayo de estabilización de la TTR como marcador farmacodinámico y se evaluó la estabilidad del tetrámero de TTR.

Tafamidis estabilizó tanto el tetrámero de TTR nativa como los tetrámeros de 14 variantes de TTR probados clínicamente después de una dosis diaria de tafamidis. Tafamidis también estabilizó el tetrámero de TTR de 25 variantes probadas *ex vivo*, demostrando así la estabilización de la TTR de 40 genotipos de la TTR amiloidogénicos.

En un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado (ver la sección “Eficacia clínica y seguridad”), se observó estabilización de la TTR en el mes 1 y se mantuvo hasta el mes 30.

Los biomarcadores asociados con la insuficiencia cardíaca (NT-proBNP y troponina I) favorecieron a Vyndaqel sobre el placebo.

Eficacia clínica y seguridad

Se demostró la eficacia en un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado de 3 grupos en 441 pacientes con ATTR-CM nativa o hereditaria.

Los pacientes fueron aleatorizados a tafamidis meglumina 20 mg (n = 88) u 80 mg (administrados como cuatro cápsulas de tafamidis meglumina de 20 mg) (n = 176) o placebo equivalente (n = 177) una vez al día, además del tratamiento estándar (por ejemplo, diuréticos) durante 30 meses. La asignación al tratamiento se estratificó por la presencia o ausencia de un genotipo TTR variante, así como por la gravedad de la enfermedad basal (clase de la NYHA). La tabla 1 describe las características demográficas de los pacientes y las características basales.

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes y características basales

Característica	**Tafamidis agrupado N = 264**	**Placebo N = 177**
Edad — año		
Media (desviación estándar)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (mínima, máxima)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Sexo — número (%)		
Hombre	241 (91,3)	157 (88,7)
Mujer	23 (8,7)	20 (11,3)
Genotipo *TTR* — número (%)		
ATTRv	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Clase de la NYHA — número (%)		
Clase I de la NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Clase II de la NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Clase III de la NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Abreviaturas: ATTRv = amiloidosis por transtiretina variante, ATTRwt = amiloidosis por transtiretina nativa, NYHA = Asociación del Corazón de Nueva York.

El análisis principal utilizó una combinación jerárquica aplicando el método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) a la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares, que se define como el número de veces que un sujeto es hospitalizado (es decir, ingresado en un hospital) por enfermedades cardiovasculares. El método comparó a cada paciente con cualquier otro paciente dentro de cada estrato, por pares que proceden de forma jerárquica, utilizando la mortalidad por cualquier causa seguida de la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares cuando los pacientes no pueden diferenciarse en función de la mortalidad.

Este análisis demostró una reducción significativa (p = 0,0006) en la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares en el grupo de dosis de 20 mg y 80 mg de tafamidis agrupado frente a placebo (tabla 2).

Tabla 2: Análisis principal utilizando el método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) a la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares

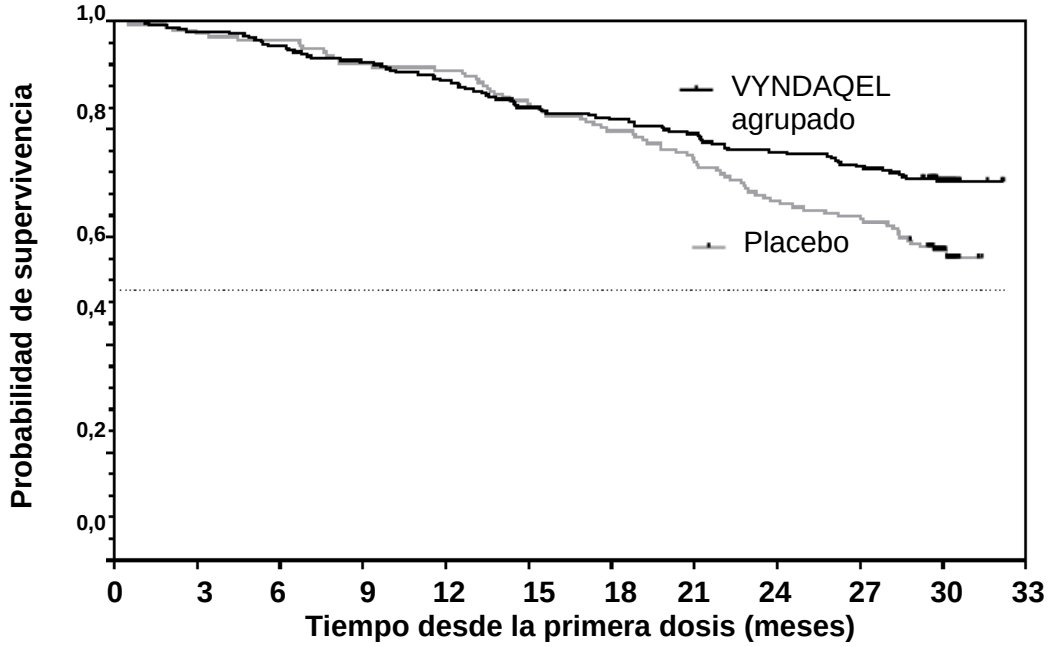
Análisis principal	**Tafamidis agrupado N = 264**	**Placebo N = 177**
Número (%) de sujetos vivos* en el mes 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Promedio de hospitalizaciones por causas cardiovasculares durante 30 meses (por paciente y por año) entre las personas vivas en el mes 30†	0,297	0,455
Valor p del método F-S	0,0006	

* El trasplante de corazón y la implantación de dispositivos de asistencia mecánica cardíaca se consideran indicadores de cercanía a estadios finales. Como tal, estos sujetos se tratan en el análisis como equivalentes a fallecimiento. Por lo tanto, dichos sujetos no están incluidos en el recuento de "Número de sujetos vivos en el mes 30", incluso si dichos sujetos están vivos según la evaluación de seguimiento del estado vital a los 30 meses.
† Media descriptiva entre los que sobrevivieron a los 30 meses.

El análisis de los componentes individuales del análisis principal (mortalidad por cualquier causa y hospitalización por causas cardiovasculares) también demostró reducciones significativas para tafamidis frente a placebo.

El cociente de riesgo del modelo de riesgo proporcional de Cox de la mortalidad por cualquier causa para tafamidis agrupado fue de 0,698 (IC del 95% 0,508; 0,958), lo que indica una reducción del 30,2% en el riesgo de muerte en relación con el grupo placebo (p = 0,0259). En la figura 1 se presenta un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta evento para la mortalidad por cualquier causa.

Figura 1: Mortalidad por cualquier causa*



Sujetos que permanecen en riesgo
(acontecimientos acumulativos)

VYNDAQEL agrupado	264 0	259 5	252 12	244 20	235 29	222 42	216 48	209 55	200 64	193 71	99 78	0 78
Placebo	177 0	173 4	171 6	163 14	161 16	150 27	141 36	131 46	118 59	113 64	51 75	0 76

* Los trasplantes de corazón y los dispositivos de asistencia mecánica cardíaca se tratan como muerte. Cociente de riesgo del modelo de riesgo proporcional de Cox con el tratamiento, genotipo de la TTR (variante y nativa) y la clasificación inicial de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) (clases I y II de la NYHA combinadas y clase III de la NYHA) como factores.

Hubo significativamente menos hospitalizaciones por causas cardiovasculares con tafamidis en comparación con placebo con una reducción en el riesgo del 32,4% (tabla 3).

Tabla 3: frecuencia de hospitalización relacionada con enfermedades cardiovasculares

	Tafamidis agrupado N = 264	**Placebo N = 177**
Número total (%) de sujetos con hospitalizaciones por causas cardiovasculares	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizaciones por causas cardiovasculares por año*	0,4750	0,7025
Diferencia de tratamiento de tafamidis agrupado frente a placebo (cociente de riesgo relativo)*	0,6761	
Valor p*	<0,0001	

Abreviatura: NYHA = Asociación del Corazón de Nueva York.
* Este análisis se basó en un modelo de regresión de Poisson con tratamiento, genotipo de la TTR (variante y nativa), clasificación inicial de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) (clases I y II de la NYHA combinadas y clase III de la NYHA), tratamiento según interacción del genotipo de la TTR y tratamiento según la clasificación inicial de la NYHA como factores.

El efecto del tratamiento de tafamidis sobre la capacidad funcional y el estado de la salud se evaluó mediante el test de la marcha de 6 minutos (6MWT) y la puntuación del Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City-resumen general (KCCQ-OS) (compuesto por los dominios síntoma total, limitación física, calidad de vida y limitación social), respectivamente. Se observó un efecto significativo del tratamiento que favorece a tafamidis por primera vez en el mes 6 y se mantuvo constante hasta el mes 30 tanto en la distancia del 6MWT como en la puntuación del KCCQ-OS (tabla 4).

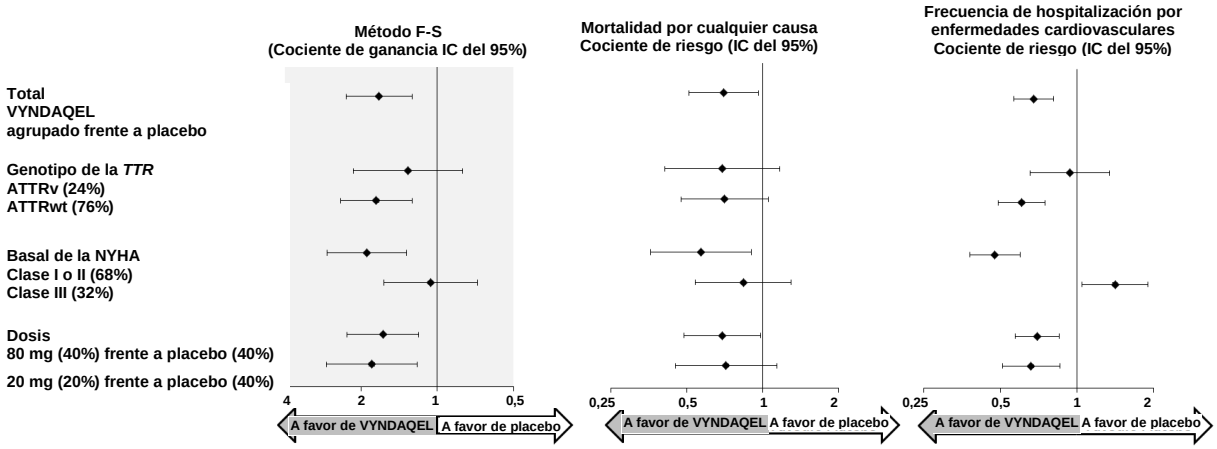
Tabla 4: 6MWT, KCCQ-OS y puntuaciones de los dominios que lo componen

Variables	**Media basal (DE)**		**Cambio desde el inicio hasta el mes 30, media de los mínimos cuadrados (EE)**		**Media de los mínimos cuadrados de la diferencia de tratamiento respecto al placebo (IC del 95%)**	**Valor *p***
	Tafamidis agrupado N = 264	**Placebo N = 177**	**Tafamidis agrupado**	**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)	*p*<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)	*p*<0,0001

* Los valores más altos indican un mejor estado de salud.
Abreviaturas: 6MWT = test de la marcha de 6 minutos; KCCQ-OS = Cuestionario de miocardiopatía de Kansas-City-resumen general; IC = intervalo de confianza.

Los resultados del método F-S representados por el cociente de victorias para la variable combinada y sus componentes (mortalidad por cualquier causa y frecuencia de hospitalización por causas cardiovasculares) favorecieron sistemáticamente a tafamidis frente a placebo por dosis y en todos los subgrupos (nativa, variante y clases I y II, y III de la NYHA), excepto por la frecuencia de hospitalización relacionada con enfermedades cardiovasculares en la clase III de la NYHA (figura 2) que es mayor en el grupo tratado con tafamidis en comparación con placebo (ver sección 4.2). Los análisis del 6MWT y KCCQ-OS también favorecieron a tafamidis frente a placebo en cada subgrupo.

Figura 2: Resultados del método F-S y componentes por subgrupo y dosis



Abreviaturas: ATTRv = amiloidosis por transtiretina variante, ATTRwt = amiloidosis por transtiretina nativa, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, IC = intervalo de confianza.
* Los resultados del método de F-S se presentaron utilizando el cociente de victorias (basado en la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalización por causas cardiovasculares). El cociente de victoria es el número de "victorias" de pares de pacientes tratados dividido por el número de "victorias" de pares de pacientes con placebo.
Los trasplantes de corazón y los dispositivos de asistencia mecánica cardíaca se tratan como muerte.

Tras la aplicación del método de F-S para cada grupo de dosis individualmente, tafamidis redujo la combinación de la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares para ambas dosis de 80 mg y 20 mg en comparación a placebo (p=0,0030 y p=0,0048, respectivamente). Los resultados del análisis primario, 6MWT en el mes 30 y KCCQ-OS en el mes 30 fueron estadísticamente significativos para ambas dosis de tafamidis meglumina 80 mg y 20 mg en comparación a placebo, con resultados similares para ambas dosis.

Los datos de eficacia de tafamidis 61 mg no se encuentran disponibles ya que esta dosis no ha sido evaluada en el estudio fase 3 doble ciego, controlado con placebo y randomizado. La biodisponibilidad relativa de tafamidis 61 mg es similar a la de tafamidis meglumina 80 mg en el estado de equilibrio (ver sección 5.2). La biodisponibilidad relativa del comprimido de 61 mg es similar a la de la cápsula de 61 mg.

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tafamidis en todos los grupos de la población pediátrica en amiloidosis por transtiretina (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral del comprimido recubierto con película una vez al día, se alcanza la concentración pico máxima (C_{max}) en una mediana de tiempo (t_{max}) de 4 horas para tafamidis 61 mg tras su administración en ayunas. La toma concomitante de una comida de alto contenido en grasas y en calorías alteró la velocidad de la absorción, pero no su magnitud. Estos resultados respaldan la administración de tafamidis con o sin alimentos.

Distribución

Tafamidis se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (>99%). El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio es de 18,5 litros.

La extensión de la unión de tafamidis a las proteínas plasmáticas se ha evaluado utilizando plasma animal y humano. La afinidad de tafamidis por la TTR es mayor que la de la albúmina. Por lo tanto, en plasma, es probable que tafamidis se una preferentemente a la TTR a pesar de la concentración significativamente más alta de albúmina (600 μM) en relación con la TTR (3,6 μM).

Biotransformación y eliminación

No hay datos explícitos de una eliminación biliar de tafamidis en humanos. Los datos preclínicos sugieren que Vyndaqel se metaboliza por glucuronidación y se elimina por vía biliar. Esta vía de biotransformación es verosímil en el ser humano, ya que aproximadamente el 59% de la dosis administrada total se recupera en las heces, y aproximadamente el 22% en la orina. Según los resultados farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento oral aparente de tafamidis es de 0,263 l/h y la semivida media de la población es de aproximadamente 49 horas.

Linealidad con la dosis y el tiempo

La exposición a una dosis diaria de tafamidis meglumina aumentó al aumentar la dosis hasta 480 mg en dosis única y en dosis múltiples hasta 80 mg/día. En general, los aumentos fueron proporcionales o casi proporcionales a la dosis y el aclaramiento de tafamidis fue estacionario con el tiempo.

La biodisponibilidad relativa de tafamidis 61 mg es similar a tafamidis meglumina 80 mg en estado de equilibrio. Tafamidis y tafamidis meglumina no son intercambiables por mg.

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Tafamidis no se ha evaluado específicamente en un estudio especializado de pacientes con insuficiencia renal. La influencia del aclaramiento de creatinina en la farmacocinética de tafamidis se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 18 ml/min. Las estimaciones farmacocinéticas no indicaron diferencias en el aclaramiento oral aparente de tafamidis en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 80 ml/min en comparación con aquellos con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 80 ml/min. No se considera necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Personas de edad avanzada

En base a los resultados de farmacocinética poblacional, el aclaramiento oral aparente en estado de equilibrio estimado en los sujetos ≥65 años fue un promedio del 15% más bajo que el de los sujetos menores de 65 años. Sin embargo, la diferencia en el aclaramiento da lugar a <20% de aumento en la C_{max} y el AUC medios, en comparación con los sujetos más jóvenes y no es clínicamente significativa.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas.

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, fertilidad y desarrollo embrionario temprano, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de carcinogenicidad, el hígado apareció como órgano diana para la toxicidad en las diferentes especies analizadas. Los efectos sobre el hígado se observaron en exposiciones aproximadamente iguales al AUC humano en estado de equilibrio a la dosis clínica de 61 mg de tafamidis.

En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo en el conejo, se observaron un ligero aumento de malformaciones y variaciones esqueléticas, abortos en algunas hembras, una disminución de la supervivencia embriofetal y una reducción del peso fetal a exposiciones aproximadamente ≥2,1 veces el AUC humano en estado de equilibrio, a la dosis clínica de 61 mg de tafamidis.

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en rata con tafamidis, se observó una disminución de la supervivencia y del peso de las crías tras la administración de la dosis materna durante la gestación y la lactancia en dosis de 15 y 30 mg/kg/día. El descenso del peso de las crías macho se asoció a un retraso de la maduración sexual (separación del prepucio) a 15 mg/kg/día. Se observó una afectación del rendimiento en la prueba de aprendizaje y memoria con el laberinto de agua a 15 mg/kg/día. El NOAEL de viabilidad y crecimiento de la descendencia de la generación F1 tras la administración de la dosis materna con tafamidis durante la gestación y la lactancia fue de 5 mg/kg/día (dosis humana equivalente de tafamidis = 0,8 mg/kg/día), en una dosis aproximadamente igual a la dosis clínica de 61 mg de tafamidis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E 460)
Lactosa monohidrato (E 24)
Crospovidona (E 1202)
Estearato de magnesio (E 470b)

Recubrimiento con película (Opadry TF blanco)

Carbonato de calcio
Isomaltosa
Hipromelosa
Triglicéridos de cadena media

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Ninguna.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres OPA/Al/PVC-alu

Tamaños de envase: un envase de 3 x 10 comprimidos recubiertos con película y un envase de 9 x 10 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/717/005
EU/1/11/717/006

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas y Vyndaqel 61 mg cápsulas blandas
Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

O

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

O

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

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

Vyndaqel 61 mg comprimidos recubiertos con película
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

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

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

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

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Vyndaqel (tafamidis) en cada estado miembro, el TAC deberá acordar con las Autoridades Nacionales Competentes el contenido y formato de la guía para profesionales sanitarios incluyendo la forma de comunicación, modalidad de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

La guía para el profesional sanitario tiene como finalidad concienciar a los prescriptores acerca de:
- La necesidad de informar a los pacientes sobre las precauciones adecuadas durante la utilización de tafamidis, especialmente la prevención del embarazo y la necesidad de utilizar medidas anticonceptivas efectivas.
- Advertir a las pacientes que informen a su médico inmediatamente en caso de exposición a tafamidis durante (o un mes antes) del embarazo, con el fin de que los médicos puedan reportarlo y evaluarlo.
- Adhesión al programa TESPO (del inglés *Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes*) en caso de exposición a tafamidis durante el embarazo para recoger datos adicionales en resultados de embarazo, nacimiento, datos de salud en neonato/niño y 12 meses de seguimiento con hitos alcanzados; se proporcionarán detalles relativos a cómo reportar embarazos en mujeres que están siendo tratadas con Vyndaqel (tafamidis).
- Advertir a los pacientes que contacten con su médico en relación con cualquier reacción adversa mientras estén tomando tafamidis y recordar a médicos y farmacéuticos de la necesidad de reportar sospechas de reacciones adversas relacionadas con Vyndaqel (tafamidis).
- Los criterios clínicos para el diagnóstico de ATTR-CM antes de preescribir tafamidis, para evitar la administración en pacientes no adecuados.

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

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

Descripción	**Fecha límite**
El TAC proporcionará actualizaciones anuales sobre cualquier información nueva sobre los efectos de Vyndaqel en la progresión de la enfermedad y su seguridad a largo plazo en pacientes con mutaciones distintas a Val30Met.	Anualmente, simultáneamente con la presentación de informes periódicos de seguridad. (cuando proceda)

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

Envase de 30 x 1 cápsulas blandas – CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas
tafamidis meglumina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

La cápsula contiene sorbitol (E 420). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 x 1 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Para extraer la cápsula: separar un blíster individual y presionar a través del aluminio.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/717/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vyndaqel 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

Envase múltiple de 90 (3 envases de 30 x 1) cápsulas blandas – CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas
tafamidis meglumina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

La cápsula contiene sorbitol (E 420). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 90 (3 envases de 30 x 1) cápsulas blandas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Para extraer la cápsula: separar un blíster individual y presionar a través del aluminio.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/717/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vyndaqel 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE INTERIOR

Envase de 30 para envase múltiple de 90 (3 envases de 30 x 1) cápsulas blandas – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas
tafamidis meglumina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

La cápsula contiene sorbitol (E 420). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 x 1 cápsulas blandas. Los envases de un envase múltiple no se pueden vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Para extraer la cápsula: separar un blíster individual y presionar a través del aluminio.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/717/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vyndaqel 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

Blíster unidosis troquelado con 10 x 20 mg de Vyndaqel cápsulas blandas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas
tafamidis meglumina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del titular)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

Envase de 30 x 1 cápsulas blandas – CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 61 mg cápsulas blandas
tafamidis

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula blanda contiene 61 mg de tafamidis micronizado.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

La cápsula contiene sorbitol (E 420). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 x 1 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Para extraer la cápsula: separar un blíster individual y presionar a través del aluminio.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/717/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vyndaqel 61 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

Envase múltiple de 90 (3 envases de 30 x 1) cápsulas blandas – CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 61 mg cápsulas blandas
tafamidis

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula blanda contiene 61 mg de tafamidis micronizado.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

La cápsula contiene sorbitol (E 420). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 90 (3 envases de 30 x 1) cápsulas blandas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Para extraer la cápsula: separar un blíster individual y presionar a través del aluminio.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/717/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vyndaqel 61 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE INTERIOR

Envase de 30 para envase múltiple de 90 (3 envases de 30 x 1) cápsulas blandas – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 61 mg cápsulas blandas
tafamidis

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula blanda contiene 61 mg de tafamidis micronizado.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

La cápsula contiene sorbitol (E 420). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 x 1 cápsulas blandas. Los envases de un envase múltiple no se pueden vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Para extraer la cápsula: separar un blíster individual y presionar a través del aluminio.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/717/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vyndaqel 61 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

Blíster unidosis troquelado con 10 x 61 mg de Vyndaqel cápsulas blandas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 61 mg cápsulas blandas
tafamidis

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del titular)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE PARA ENVASE DE BLÍSTERES DE 61 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 61 mg comprimidos recubiertos con película
tafamidis

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 61 mg de tafamidis micronizado.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

El comprimido recubierto con película contiene lactosa monohidrato (E 24). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

3 x 10 comprimidos recubiertos con película
9 x 10 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Ninguna.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/717/005 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/717/006 90 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vyndaqel 61 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

Blíster para Vyndaqel 61 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 61 mg comprimidos recubiertos con película
tafamidis

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del titular)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas
tafamidis meglumina

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Vyndaqel y para qué se utiliza

Vyndaqel contiene el principio activo tafamidis.

Vyndaqel es un medicamento para tratar una enfermedad llamada amiloidosis por transtiretina. La amiloidosis por transtiretina se debe a que no funciona adecuadamente una proteína llamada transtiretina (TTR). Esta es una proteína que transporta otras sustancias, como hormonas, por el organismo.

En los pacientes con esta enfermedad, la TTR se descompone y puede formar unas fibras llamadas amiloide. El amiloide puede acumularse alrededor de los nervios (conocido como polineuropatía amiloidótica por transtiretina o ATTR-PN) y otros lugares del organismo. El amiloide causa los síntomas de esta enfermedad. Cuando esto ocurre, impide que funcionen con normalidad.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vyndaqel

No tome Vyndaqel

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

Advertencias y precauciones

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

- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo mientras están tomando Vyndaqel y deberán seguir utilizándolo durante un mes después de interrumpir el tratamiento con Vyndaqel. No hay datos relativos al uso de Vyndaqel en mujeres embarazadas.

Niños y adolescentes

Los niños y adolescentes no tienen síntomas de amiloidosis por transtiretina. Por tanto, Vyndaqel no se utiliza en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Vyndaqel

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

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

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

- No debe tomar Vyndaqel si está embarazada o en periodo de lactancia.
- Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y durante un mes después de interrumpirlo.

Conducción y uso de máquinas

Se cree que la influencia de Vyndaqel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Vyndaqel contiene sorbitol

Este medicamento contiene una cantidad de sorbitol no superior a 44 mg en cada cápsula. El sorbitol es una fuente de fructosa.

3. Cómo tomar Vyndaqel

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

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

Si vomita después de tomar el medicamento y puede reconocer la cápsula de Vyndaqel intacta, debe tomar otra dosis de Vyndaqel ese mismo día; si no puede ver la cápsula de Vyndaqel, entonces no es necesario tomar otra dosis de Vyndaqel, sino que puede tomar la medicación el día siguiente de forma habitual.

Forma de administración

Vyndaqel es para uso oral.
La cápsula blanda se debe tragar entera, sin aplastarla ni cortarla.
La cápsula se puede tomar con o sin alimentos.

Instrucciones para abrir los blísteres

- Separe un blíster individual de la tarjeta del blíster por la línea perforada.
- Presione la cápsula a través del papel de aluminio.

Si toma más Vyndaqel del que debe

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

Si olvidó tomar Vyndaqel

Si olvidó tomar una dosis, tómese la cápsula en cuanto se acuerde. Si faltan menos de 6 horas para la siguiente dosis, sáltese la olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Vyndaqel

No deje de tomar Vyndaqel sin consultar antes con su médico. Puesto que Vyndaqel actúa estabilizando la proteína TTR, si deja de tomar Vyndaqel, ya no se estabilizará la proteína y su enfermedad puede empeorar.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:
- Diarrea.
- Infección del tracto urinario (los síntomas pueden incluir: dolor o sensación de quemazón al orinar o necesidad de orinar con frecuencia).
- Dolor de estómago o dolor abdominal.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Vyndaqel

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

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

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Vyndaqel

- El principio activo es tafamidis. Cada cápsula contiene 20 mg de tafamidis meglumina micronizado, equivalente a 12,2 mg de tafamidis.

- Los demás componentes son: gelatina (E 441), glicerina (E 422), sorbitol (E 420) (ver sección 2 “Vyndaqel contiene sorbitol”), manitol (E 421), sorbitán, óxido de hierro amarillo (E 172), dióxido de titanio (E 171), agua purificada, macrogol 400 (E 1521), monooleato de sorbitán (E 494), polisorbato 80 (E 433), alcohol etílico, alcohol isopropílico, ftalato de acetato de polivinilo, propilenglicol (E 1520), carmín (E 120), azul brillante FCF (E 133) e hidróxido de amonio (E 527).

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas blandas de Vyndaqel son de color amarillo, opacas y oblongas (de aproximadamente 21 mm) y llevan impreso “VYN 20” en rojo. Vyndaqel está disponible en dos tamaños de envase de blísteres unidosis troquelados de PVC/PA/alu/PVC-alu: un envase de 30 x 1 cápsulas blandas y un envase múltiple de 90 cápsulas blandas formado por 3 estuches, conteniendo cada uno 30 x 1cápsulas blandas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Responsable de la fabricación
Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

O

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

O

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

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

Otras fuentes de información

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

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

Prospecto: información para el usuario

Vyndaqel 61 mg cápsulas blandas
tafamidis

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Vyndaqel y para qué se utiliza

Vyndaqel contiene el principio activo tafamidis.

Vyndaqel es un medicamento para tratar una enfermedad llamada amiloidosis por transtiretina. La amiloidosis por transtiretina se debe a que no funciona adecuadamente una proteína llamada transtiretina (TTR). Esta es una proteína que transporta otras sustancias, como hormonas, por el organismo.

En los pacientes con esta enfermedad, la TTR se descompone y puede formar unas fibras llamadas amiloide. El amiloide puede acumularse entre las células de su corazón (conocido como miocardiopatía amiloide por transtiretina (ATTR-CM) y otros lugares del organismo. El amiloide provoca los síntomas de esta enfermedad. Cuando esto ocurre, impide que su corazón funcione con normalidad.

Vyndaqel puede evitar que se descomponga la TTR y forme amiloide. Este medicamento se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos que presentan afectación del corazón (personas con miocardiopatía sintomática).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vyndaqel

No tome Vyndaqel

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Vyndaqel.
- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo mientras están tomando Vyndaqel y deberán seguir utilizándolo durante un mes después de interrumpir el tratamiento con Vyndaqel. No hay datos relativos al uso de Vyndaqel en mujeres embarazadas.

Niños y adolescentes
Los niños y adolescentes no tienen síntomas de amiloidosis por transtiretina. Por tanto, Vyndaqel no se utiliza en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Vyndaqel

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

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

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

- No debe tomar Vyndaqel si está embarazada o en periodo de lactancia.
- Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y durante un mes después de interrumpirlo.

Conducción y uso de máquinas

Se cree que la influencia de Vyndaqel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Vyndaqel contiene sorbitol

Este medicamento contiene una cantidad de sorbitol no superior a 44 mg en cada cápsula. El sorbitol es una fuente de fructosa.

3. Cómo tomar Vyndaqel

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

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

Si vomita después de tomar el medicamento y puede reconocer la cápsula de Vyndaqel intacta, debe tomar otra dosis de Vyndaqel ese mismo día; si no puede ver la cápsula de Vyndaqel, entonces no es

necesario tomar otra dosis de Vyndaqel, sino que puede tomar la medicación el día siguiente de forma habitual.

Forma de administración

Vyndaqel es para uso oral.
La cápsula blanda se debe tragar entera, sin aplastarla ni cortarla.
La cápsula se puede tomar con o sin alimentos.

Instrucciones para abrir los blísteres

- Separe un blíster individual de la tarjeta del blíster por la línea perforada.
- Presione la cápsula a través del papel de aluminio.

Si toma más Vyndaqel del que debe

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

Si olvidó tomar Vyndaqel

Si olvidó tomar una dosis, tómese la cápsula en cuanto se acuerde. Si faltan menos de 6 horas para la siguiente dosis, sáltese la olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Vyndaqel

No deje de tomar Vyndaqel sin consultar antes con su médico. Puesto que Vyndaqel actúa estabilizando la proteína TTR, si deja de tomar Vyndaqel, ya no se estabilizará la proteína y su enfermedad puede empeorar.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas
- Diarrea
- Erupción, picor

En estudios clínicos, los efectos secundarios en pacientes que tomaron Vyndaqel fueron en general similares a los pacientes que no tomaron Vyndaqel. En pacientes con ATTR-CM se reportaron más frecuentemente flatulencia y aumento en los resultados de los análisis de la función del hígado.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Vyndaqel

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Vyndaqel

- El principio activo es tafamidis. Cada cápsula contiene 61 mg de tafamidis micronizado.

- Los demás componentes son: gelatina (E 441), glicerina (E 422), sorbitol (E 420) (ver sección 2 “Vyndaqel contiene sorbitol”), manitol (E 421), sorbitán, óxido de hierro rojo (E 172), agua purificada, macrogol 400 (E 1521), polisorbato 20 (E 432), povidona (valor K 90), butilhidroxitolueno (E 321), alcohol etílico, alcohol isopropílico, ftalato de acetato de polivinilo, propilenglicol (E 1520), dióxido de titanio (E 171) e hidróxido de amonio (E 527).

Aspecto del producto y contenido del envase
Las cápsulas blandas de Vyndaqel son de color marrón rojizo, opacas y oblongas (de aproximadamente 21 mm) y llevan impreso “VYN 61” en blanco. Vyndaqel está disponible en dos tamaños de envase de blísteres unidosis troquelados de PVC/PA/alu/PVC-alu: un envase de 30 x 1 cápsulas blandas y un envase múltiple de 90 cápsulas blandas formado por 3 estuches, conteniendo cada uno 30 x 1cápsulas blandas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Responsable de la fabricación
Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

O

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

O

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Otras fuentes de información

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

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

Prospecto: información para el usuario

Vyndaqel 61 mg comprimidos recubiertos con película
tafamidis

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Vyndaqel y para qué se utiliza

Vyndaqel contiene el principio activo tafamidis.

Vyndaqel es un medicamento para tratar una enfermedad llamada amiloidosis por transtiretina. La amiloidosis por transtiretina se debe a que no funciona adecuadamente una proteína llamada transtiretina (TTR). Esta es una proteína que transporta otras sustancias, como hormonas, por el organismo.

En los pacientes con esta enfermedad, la TTR se descompone y puede formar unas fibras llamadas amiloide. El amiloide puede acumularse entre las células de su corazón (conocido como miocardiopatía amiloide por transtiretina (ATTR-CM) y otros lugares del organismo. El amiloide provoca los síntomas de esta enfermedad. Cuando esto ocurre, impide que su corazón funcione con normalidad.

Vyndaqel puede evitar que se descomponga la TTR y forme amiloide. Este medicamento se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos que presentan afectación del corazón (personas con miocardiopatía sintomática).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vyndaqel

No tome Vyndaqel

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Vyndaqel.
- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo mientras están tomando Vyndaqel y deberán seguir utilizándolo durante un mes después de interrumpir el tratamiento con Vyndaqel. No hay datos relativos al uso de Vyndaqel en mujeres embarazadas.

Niños y adolescentes
Los niños y adolescentes no tienen síntomas de amiloidosis por transtiretina. Por tanto, Vyndaqel no se utiliza en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Vyndaqel

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

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

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

- No debe tomar Vyndaqel si está embarazada o en periodo de lactancia.
- Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y durante un mes después de interrumpirlo.

Conducción y uso de máquinas

Se cree que la influencia de Vyndaqel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Vyndaqel contiene lactosa monohidrato

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

3. Cómo tomar Vyndaqel

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

La dosis recomendada es un comprimido de Vyndaqel 61 mg (tafamidis) una vez al día.

Si vomita después de tomar el medicamento y puede reconocer el comprimido de Vyndaqel intacto, debe tomar otra dosis de Vyndaqel ese mismo día; si no puede ver el comprimido de Vyndaqel,

entonces no es necesario tomar otra dosis de Vyndaqel, sino que puede tomar la medicación el día siguiente de forma habitual.

Forma de administración

Vyndaqel es para uso oral.
El comprimido se debe tragar entera, sin aplastarlo ni cortarlo.
El comprimido se puede tomar con o sin alimentos.

Instrucciones para abrir los blísteres

Presione el comprimido a través del papel de aluminio.

Si toma más Vyndaqel del que debe

No debe tomar más comprimidos de los que le indique su médico. Si toma más comprimidos de los indicados, consulte a su médico.

Si olvidó tomar Vyndaqel

Si olvidó tomar una dosis, tómese el comprimido en cuanto se acuerde. Si faltan menos de 6 horas para la siguiente dosis, sáltese la olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Vyndaqel

No deje de tomar Vyndaqel sin consultar antes con su médico. Puesto que Vyndaqel actúa estabilizando la proteína TTR, si deja de tomar Vyndaqel, ya no se estabilizará la proteína y su enfermedad puede empeorar.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas
- Diarrea
- Erupción, picor

En estudios clínicos, los efectos secundarios en pacientes que tomaron Vyndaqel fueron en general similares a los pacientes que no tomaron Vyndaqel. En pacientes con ATTR-CM se reportaron más frecuentemente flatulencia y aumento en los resultados de los análisis de la función del hígado.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Vyndaqel

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Vyndaqel

- El principio activo es tafamidis. Cada comprimido contiene 61 mg de tafamidis micronizado.
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina (E 460), lactosa monohidrato (E 24) (ver sección 2 “Vyndaqel contiene lactosa monohidrato”), crospovidona (E 1202), estearato de magnesio (E 470b), carbonato de calcio, isomaltosa, hipromelosa y triglicéridos de cadena media.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Vyndaqel son comprimidos redondos de 11 mm de diámetro, de color blanco a blanquecino y con la inscripción “61” en una cara. Vyndaqel está disponible en dos tamaños de envase de blísteres OPA/Al/PVC-alu.

Tamaños de envase: un envase de 3 x 10 comprimidos recubiertos con película y un envase de 9 x 10 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Responsable de la fabricación
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

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

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

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

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Otras fuentes de información

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

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