

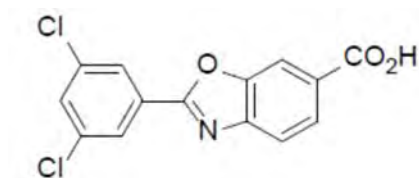
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
Vyndaquel cápsulas, 61 mg  
(tafamidis)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vyndaquel

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

El medicamento es una cápsula de gelatina blanda que contiene 61 mg de tafamidis micronizado.

Excipientes: Cada cápsula blanda contiene no más de 44 mg de sorbitol

**Tafamidis****3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula de gelatina blanda

**Tafamidis 61 mg**

Cápsula color marrón rojizo, opaca, oblonga (de aproximadamente 21 mm) con la leyenda “VYN 61” impresa en color blanco.

**DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

### Tafamidis 61 mg al día

Vyndaquel se indica para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con cardiomiopatía de tipo natural o hereditaria para reducir la mortalidad y la hospitalización por motivos cardiovasculares.

### **4.2 Posología y método de administración**

#### Posología

##### *Cardiomiopatía amiloide por transtiretina (ATTR-CM)*

La dosis recomendada de Vyndaquel es de 61 mg de tafamidis diarios por vía oral una vez al día (consulte la Sección 5.1). Vyndaquel se puede administrar con o sin alimentos.

Una sola cápsula de 61 mg de tafamidis es bioequivalente a 80 mg de tafamidis meglumina (cuatro cápsulas de 20 mg de tafamidis meglumina) y no es intercambiable en términos de mg (consulte las Secciones 5.1 y 5.2).

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes Pediátricos*

No se debe prescribir Vyndaquel en la población pediátrica, ya que la amiloidosis por transtiretina no es una enfermedad presente en esta población.

##### *Adultos de edad avanzada*

No es necesario ningún ajuste de la posología en los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) (consulte la Sección 5.2).

##### *Deterioro renal o hepático*

No es necesario ajustar la posología en pacientes con deterioro renal<sup>7</sup> ni con deterioro hepático leve o moderado. No se ha estudiado Vyndaquel en pacientes con deterioro hepático severo.

#### Método de administración

Administración oral.

La cápsula se debe tragar entera sin triturarla ni cortarla. Vyndaquel se puede tomar con o sin alimentos.

Si se omite una dosis, el paciente debe tomarla apenas lo recuerde. Si se acerca la hora de la siguiente dosis, el paciente no debe tomar la dosis omitida y debe tomar la dosis siguiente a la hora habitual programada. No se debe duplicar la dosis.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de Vyndaquel.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Los estudios en animales han demostrado que existe toxicidad del desarrollo (consulte la Sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. No se recomienda administrar Vyndaquel durante el embarazo. Las mujeres con capacidad reproductiva deben utilizar un método anticonceptivo adecuado cuando tomen Vyndaquel, además de continuar con el uso de un método anticonceptivo adecuado durante 1 mes después de la discontinuación del tratamiento con Vyndaquel (consulte la Sección 4.6).

No se ha realizado un estudio en pacientes sometidos a trasplante de órganos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de Vyndaquel en pacientes sometidos a trasplante de órganos.

### 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Los datos *in vitro* indicaron, además, que el tafamidis no inhibe significativamente las enzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. Además, el tafamidis no indujo el CYP1A2, pero sí indujo el CYP2B6 *in vitro*, sin embargo, según los resultados clínicos negativos en inducción del CYP3A4, se puede concluir que la probabilidad de inducción clínica del CYP2B6 es baja.

Los estudios *in vitro* indican que es poco probable que el tafamidis provoque interacciones medicamentosas en concentraciones con relevancia clínica con sustratos de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) a nivel sistémico. El tafamidis puede inhibir las actividades intestinales de la UGT1A1.

El tafamidis mostró un bajo potencial de inhibir la Proteína de Resistencia a Múltiples Fármacos (MDR1) (también conocida como glucoproteína-P; P-gp) a nivel sistémico y en el tracto gastrointestinal (GI), el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), el transportador de extrusión multifármacos y de toxinas 1 (MATE1), el MATE2K, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y el OATP1B3 en concentraciones con relevancia clínica.

El tafamidis tiene el potencial de inhibir la BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama) transportadora de eflujo y puede aumentar la exposición sistémica de los sustratos de este transportador (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, imatinib) luego de una dosis diaria de tafamidis de 61 mg.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

El tafamidis puede tener el potencial de inhibir el transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1) y el OAT3 y puede causar interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores (p. ej., medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Sin embargo, se realizaron evaluaciones adicionales del riesgo basadas en el modelo de valor R ( $ABC_i/ABC=1 + [C_{\text{máx}}, u/K_i]$ ) y se determinó que los cambios máximos pronosticados en el ABC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran inferiores a 1,25 para la dosis diaria de 61 mg de tafamidis, por lo que no se espera que la inhibición de los transportadores OAT1 u OAT3 por parte del tafamidis cause interacciones clínicamente significativas.

No se han realizado estudios de interacción que evalúen el efecto de otros medicamentos en tafamidis.

### Anormalidades en las pruebas de laboratorio

El tafamidis puede reducir las concentraciones séricas de la tiroxina total sin provocar, al mismo tiempo, cambios en la tiroxina libre (T4) o la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Es probable que esta observación en los valores de tiroxina total sea producto de la disminución de la unión de la tiroxina a la transtiretina (TTR) o el desplazamiento de esta debido a la alta afinidad de unión que posee el tafamidis hacia el receptor de tiroxina TTR. No se han observado hallazgos clínicos correspondientes coherentes con la disfunción tiroidea.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con Vyndaqel y, debido a la vida media prolongada, durante un mes más después de la discontinuación del tratamiento. No se recomienda administrar Vyndaqel en mujeres en edad fértil que no usen anticonceptivos.

#### Embarazo

No existen datos adecuados sobre la administración de Vyndaqel en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad del desarrollo (consulte la Sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. No se recomienda administrar Vyndaqel durante el embarazo.

Se implementó un programa de Vigilancia Mejorada de Tafamidis para los Resultados del Embarazo (TESPO, por sus siglas en inglés) para monitorear a las mujeres embarazadas expuestas a Vyndaqel. Si una mujer en tratamiento con Vyndaqel queda embarazada, se insta a los profesionales médicos y sanitarios a que se contacten con la oficina local del Titular de la Autorización de Comercialización para informar el embarazo.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

### Lactancia

No se ha estudiado el efecto de Vyndaquel en lactantes tras la administración del medicamento en la madre. Sin embargo, los datos no clínicos demuestran que el tafamidis se secreta en la leche de ratas en etapa de lactancia. No existen datos clínicos disponibles que respalden la presencia del tafamidis en la leche materna humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución al administrar Vyndaquel a una mujer en etapa de lactancia.

### Fertilidad

El tafamidis no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, el funcionamiento reproductivo ni las conductas de apareamiento en ratas en ninguna dosis (consulte la Sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios con respecto a los efectos de Vyndaquel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### ATTR-CM

Los datos de los ensayos clínicos reflejan la exposición de 377 pacientes con ATTR-CM a 20 mg u 80 mg (administrados en cuatro cápsulas de 20 mg) de tafamidis meglumina al día durante un promedio de 24,5 meses (desde 1 día hasta 111 meses). La población incluyó a pacientes adultos diagnosticados con ATTR-CM, de los cuales la mayoría (aproximadamente el 90%) tenía una clasificación NYHA (New York Heart Association) inicial de Clase II o Clase III. La edad media fue de aproximadamente 75 años (y oscilaba entre 46 y 91 años de edad); la mayoría de los sujetos eran hombres (>90%) y aproximadamente el 82% eran caucásicos.

Se evaluaron los eventos adversos a partir de los ensayos clínicos de la ATTR-CM con Vyndaquel, incluido un ensayo de 30 meses controlado con placebo en pacientes diagnosticados con ATTR-CM (consulte la Sección 5.1). La frecuencia de los eventos adversos en los pacientes tratados con 20 mg u 80 mg de tafamidis meglumina fue similar y comparable con el placebo. No se identificaron eventos adversos como reacciones adversas al medicamento asociadas a la administración de Vyndaquel en esta población de pacientes.

Se interrumpió el tratamiento en una menor proporción en pacientes tratados con Vyndaquel en comparación con el placebo debido a un evento adverso en el ensayo de 30 meses controlado con placebo en pacientes diagnosticados con ATTR-CM [40 (22,7%), 16 (18,2%) y 51 (28,8%) de los grupos con tafamidis meglumina 80 mg (administrados en cuatro cápsulas de 20 mg), tafamidis meglumina 20 mg y placebo, respectivamente].

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

### ATTR-PN

La polineuropatía amiloide por transtiretina (ATTR-PN) es un trastorno poco frecuente. Los datos de los ensayos clínicos reflejan la exposición de 127 pacientes con ATTR-PN a 20 mg de tafamidis meglumina administrados diariamente durante un promedio de 538 días (entre 15 y 994 días).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas identificadas en las poblaciones expuestas al tafamidis meglumina por Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) del MedDRA y frecuencia (muy común:  $\geq 1/10$ ; común:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) observadas en el estudio controlado con placebo de ATTR-PN de 18 meses (Fx-005).

**Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Frecuentes <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Poco frecuentes <math>\geq 1/1000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raras <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1000</math></b>	<b>Muy raras <math>&lt; 1/10.000</math></b>	<b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario, infección vaginal <sup>17</sup>					
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal superior <sup>17</sup>					

### 4.9 Sobredosis

Existe muy poca experiencia clínica con la sobredosis. Durante los ensayos clínicos, dos pacientes diagnosticados con ATTR-CM ingirieron accidentalmente una sola dosis de tafamidis meglumina de 160 mg y no presentaron ningún evento adverso asociado. La mayor dosis del tafamidis meglumina administrada a voluntarios sanos en un ensayo clínico fue de 480 mg en una sola dosis. Con esta dosis, hubo un evento adverso de orzuelo relacionado con el tratamiento.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

El tafamidis es un estabilizador selectivo de la TTR. El tafamidis se une con cooperatividad negativa a los dos lugares de unión a tiroxina en la forma tetramérica natural de la TTR, lo que impide su disociación en monómeros, el paso limitante de velocidad en el proceso amiloidogénico. La inhibición de la disociación del tetrámero de TTR constituye la justificación de la administración de Vyndaquel para reducir la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización por motivos cardiovasculares en la ATTR-CM.

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

Vyndaquel estabilizó el tetrámero de TTR de tipo natural y los tetrámeros de 14 variantes de la TTR analizadas clínicamente después de la dosificación una vez al día. Además, el tafamidis estabilizó el tetrámero de TTR para otras 25 variantes analizadas *ex vivo*, lo cual demuestra la estabilización del TTR de 40 genotipos de TTR amiloidogénicos.

Se realizó un análisis de PK/PD poblacional con una base de datos que comprendía 3662 observaciones de 102 sujetos sanos y 558 pacientes con amiloidosis por transtiretina.

No se observó que ninguno de estos parámetros modificara la respuesta farmacodinámica del tafamidis o tafamidis meglumina: la raza (no japonesa frente a japonesa), el tipo de paciente (voluntario sano, ATTR-PN, ATTR-CM) o el genotipo.

#### Estudios clínicos

##### ATTR-CM

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 de tipo natural o hereditaria.

Se aleatorizó a los pacientes a un tratamiento con tafamidis meglumina 20 mg (n=88) u 80 mg [administrados en cuatro cápsulas de 20 mg de tafamidis meglumina] (n=176) o un placebo equivalente (n=177) una vez al día, además del tratamiento estándar (p. ej., diuréticos) durante 30 meses. El tafamidis meglumina 80 mg es bioequivalente al tafamidis 61 mg (consulte la Sección 5.2). La asignación de tratamiento se estratificó según la presencia o ausencia de un genotipo de TTR variante, como también por severidad inicial de la enfermedad (Clase NYHA). La Tabla 2 describe los datos demográficos y las características iniciales de los pacientes.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

**Tabla 2: Datos demográficos y características iniciales de los pacientes**

Característica	Tafamidis combinado N=264	Placebo N=177
Edad — año		
Media (desviación estándar)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (mínimo, máximo)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Sexo — cantidad (%)		
Masculino	241 (91,3)	157 (88,7)
Mujeres	23 (8,7)	20 (11,3)
Genotipo de <i>TTR</i> — cantidad (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Clase NYHA — cantidad (%)		
Clase NYHA I	24 (9,1)	13 (7,3)
Clase NYHA II	162 (61,4)	101 (57,1)
Clase NYHA III	78 (29,5)	63 (35,6)

Abreviaturas: ATTRm=variante de amiloide transtiretina, ATTRwt=amiloide transtiretina de tipo natural, NYHA=New York Heart Association.

El análisis primario utilizó una combinación jerárquica y aplicó el método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) a la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de las hospitalizaciones por motivos cardiovasculares, que se define como la cantidad de veces que se hospitaliza (es decir, se ingresa al hospital) a un sujeto por morbilidad de causas cardiovasculares. El método comparó a los pacientes entre sí dentro de cada estrato mediante un método por pares que procede de manera jerárquica utilizando la mortalidad por cualquier causa seguida por la frecuencia de las hospitalizaciones por motivos cardiovasculares cuando no es posible diferenciar a los pacientes según su mortalidad.

Este análisis demostró una disminución significativa ( $p=0,0006$ ) de la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por motivos cardiovasculares en el grupo combinado con las dosis de tafamidis de 20 mg y 80 mg en comparación con el placebo (Tabla 3).

**Tabla 3: Análisis primario mediante el Método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) de la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por motivos cardiovasculares**

Análisis primario	Tafamidis combinado N=264	Placebo N=177
Cantidad (%) de sujetos con vida* en el Mes 30	186 (70,5)	101 (57,1)



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

Promedio de hospitalizaciones por motivos cardiovasculares durante 30 meses (por paciente por año) entre los sujetos con vida en el Mes 30 <sup>†</sup>	0,297	0,455
Valor p según el Método de F-S	0,0006	

\*El trasplante de corazón y la implantación de dispositivos de asistencia cardíaca mecánica se consideran indicadores de que se aproxima la etapa final. Por consiguiente, en el análisis se considera a estos sujetos como fallecidos. Por lo tanto, no se incluye a estos sujetos en el recuento de “Cantidad de sujetos con vida en el Mes 30” aunque estos sujetos estén vivos según la evaluación de seguimiento del estado vital a los 30 meses.

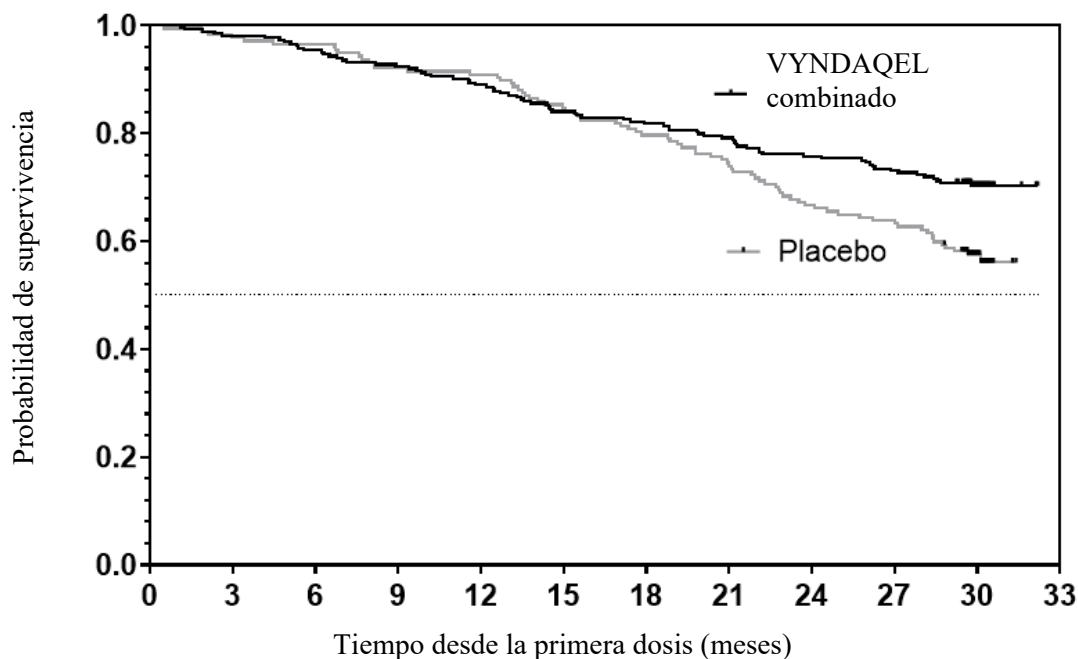
<sup>†</sup>Media descriptiva entre los sujetos que sobrevivieron los 30 meses.

El análisis de los componentes individuales del análisis primario (mortalidad por cualquier causa y hospitalización por motivos cardiovasculares) también demostró disminuciones significativas con tafamidis en comparación con el placebo.

La razón de riesgos instantáneos según el modelo de riesgo proporcional de Cox de mortalidad por cualquier causa para el tafamidis combinado fue de 0,698 (IC del 95%: 0,508; 0,958), lo cual indica un 30,2% de reducción del riesgo de muerte con respecto al grupo con placebo ( $p=0,0259$ ). En la Figura 1, se muestra un gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta el evento de mortalidad por cualquier causa.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

Figura 1: Mortalidad por cualquier causa\*



Sujetos que continúan en riesgo  
(eventos acumulativos)

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

\*Los trasplantes de corazón y dispositivos de asistencia cardíaca mecánica se consideran como muertes. La razón de riesgos instantáneos del modelo de riesgo proporcional de Cox con el tratamiento, el genotipo de TTR (variante y de tipo natural) y la clasificación inicial de New York Heart Association (NYHA) (Clases I y II de NYHA combinadas y Clase III de NYHA) como factores.

Hubo una cantidad significativamente menor de hospitalizaciones por motivos cardiovasculares con tafamidis en comparación con el placebo con una reducción del riesgo de un 32,4% (Tabla 4).

Tabla 4: Frecuencia de hospitalizaciones por motivos cardiovasculares

	Tafamidis combinado N=264	Placebo N=177
Total (%) de sujetos con hospitalizaciones por motivos cardiovasculares	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizaciones por motivos cardiovasculares al año*	0,4750	0,7025

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

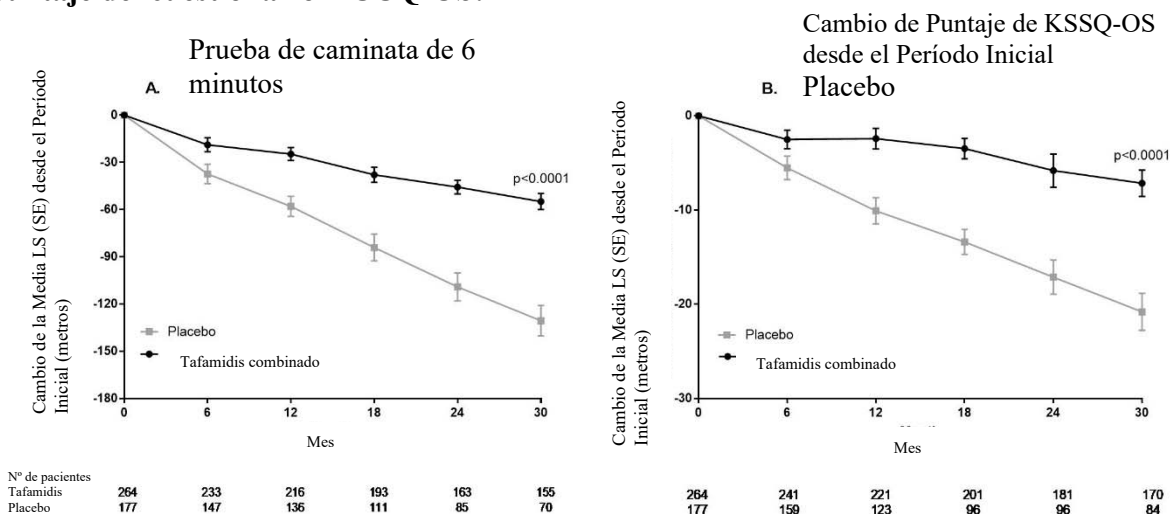
Diferencia entre el tratamiento con tafamidis combinado en comparación con el placebo (cociente de riesgo relativo)*	0,6761
Valor p*	<0,0001

Abreviatura: NYHA=New York Heart Association.

\*Este análisis se basó en un modelo de regresión de Poisson con el tratamiento, el genotipo de TTR (variante y tipo natural), la clasificación inicial de New York Heart Association (Clases I y II de NYHA combinadas y Clase III de NYHA), la interacción genotípica entre el tratamiento y la TTR y los términos de interacción de la clasificación inicial del tratamiento según NYHA como factores.

El efecto del tratamiento con tafamidis sobre la capacidad funcional y el estado de salud se evaluó mediante la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT, por su sigla en inglés) y el Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City, Resumen General (KCCQ-OS, por su sigla en inglés), respectivamente. Primero, se observó un efecto significativo del tratamiento a favor del tafamidis en el Mes 6, el cual se mantuvo coherente hasta el Mes 30 en la distancia en la 6MWT y el puntaje del cuestionario KCCQ-OS (Figura 2 y Tabla 5).

**Figura 2: Cambio desde el período inicial hasta el Mes 30 en la distancia de 6MWT y el puntaje del cuestionario KCCQ-OS:**



Abreviaturas: 6MWT=Prueba de caminata de 6 minutos, KCCQ-OS=Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City, Resumen General.

El panel A muestra el cambio desde el período inicial hasta el Mes 30 en los pacientes tratados con tafamidis combinado en comparación con el placebo en la distancia de la 6MWT.

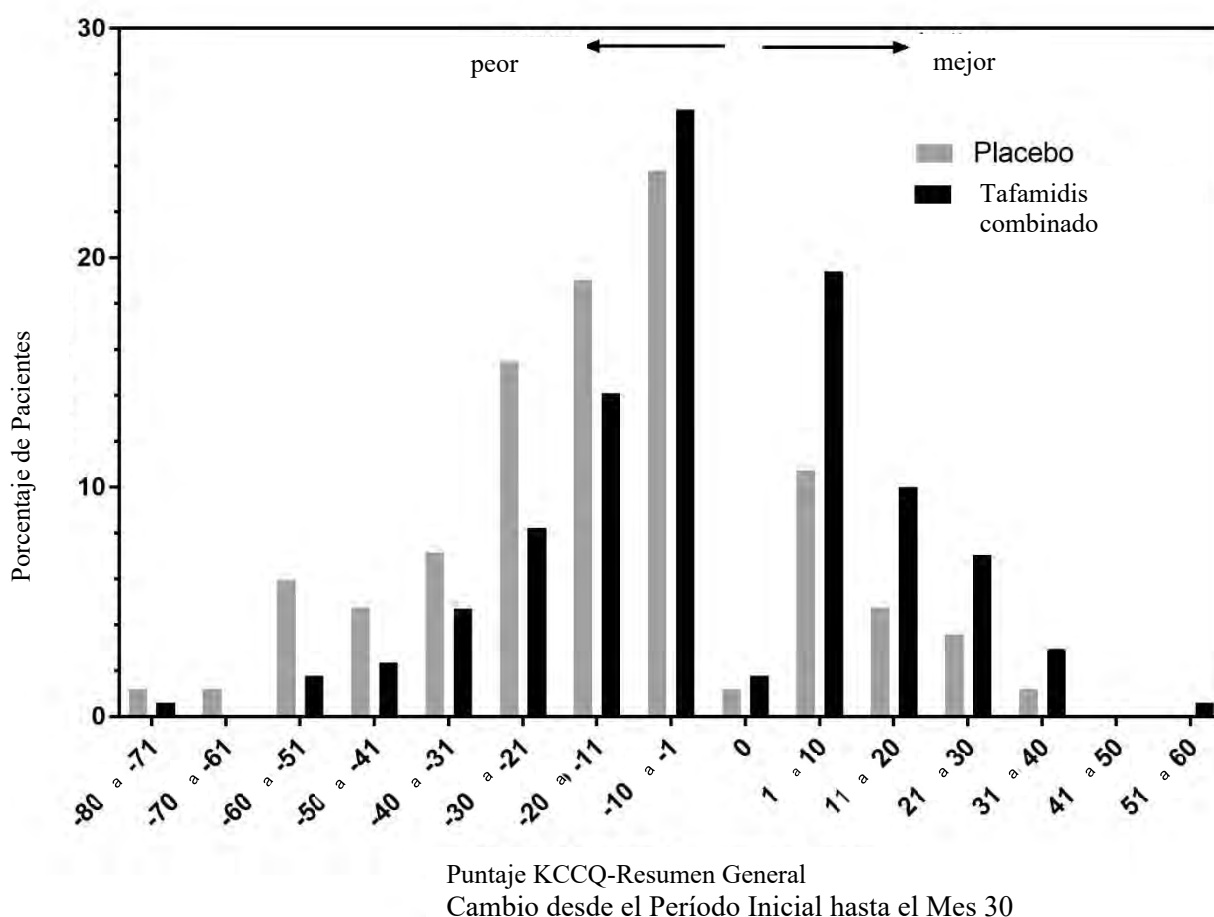
El panel B muestra el cambio desde el período inicial hasta el Mes 30 en los pacientes tratados con tafamidis combinado en comparación con el placebo en el puntaje del cuestionario KCCQ-OS.

El puntaje del cuestionario KCCQ-OS se compone de cuatro dominios que incluyen los Síntomas Totales (Frecuencia de Síntomas y Carga de los Síntomas), la Limitación Física, la Calidad de Vida y la Limitación Social. Los cuatro dominios favorecían significativamente el tratamiento con tafamidis en comparación con el placebo en el Mes 30 (Figura 2 y Tabla 5). Los puntajes del

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

cuestionario KCCQ-OS y sus dominios oscilan entre 0 y 100 y los puntajes mayores representan un mejor estado de salud. La distribución acumulativa y la distribución del cambio desde el período inicial hasta el Mes 30 en el cuestionario KCCQ-OS muestran que la proporción de pacientes cuyos puntajes del cuestionario KCCQ-OS disminuyeron fue menor en el grupo tratado con tafamidis en comparación con el placebo (Figura 3).

**Figura 3: Histograma de cambio desde el período inicial hasta el Mes 30 en el cuestionario KCCQ-OS<sup>94</sup>**



Abreviatura: KCCQ-OS=Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City, Resumen General

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

**Tabla 5: Puntajes de la 6MWT y el cuestionario KCCQ-OS y los dominios de componentes**

Criterios de valoración	Media inicial (DE)		Cambio desde el período inicial hasta el Mes 30, media de LS (SE)		Diferencia del tratamiento en comparación con el placebo en la media de LS (IC del 95%)	Valor p
	Tafamidis combinado N=264	Placebo N=177	Tafamidis combinado	Placebo		
<b>6MWT (metros)</b>	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
<b>KCCQ-OS</b>	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
<b>KCCQ-TS</b>	73,45 (20,27)	72,11 (20,64)	-6,26 (1,36)	-18,75 (2,31)	12,48 (8,13; 16,84)	p<0,0001
<b>KCCQ-SF</b>	73,42 (21,85)	70,90 (22,49)	-6,53 (1,44)	-19,37 (2,66)	12,85 (7,30; 18,39)	p<0,0001
<b>KCCQ-SB</b>	73,58 (20,72)	73,31 (20,82)	-6,04 (1,50)	-17,91 (2,34)	11,87 (7,75; 16,00)	p<0,0001
<b>KCCQ-PL</b>	69,07 (22,77)	68,24 (24,18)	-9,98 (1,33)	-22,62 (2,21)	12,64 (8,54; 16,75)	p<0,0001
<b>KCCQ-QL</b>	62,63 (24,73)	59,98 (24,65)	-1,53 (1,83)	-15,94 (2,38)	14,40 (9,07; 19,74)	p<0,0001
<b>KCCQ-SL</b>	63,36 (28,96)	63,10 (28,97)	-8,79 (2,09)	-24,66 (2,92)	15,87 (10,34; 21,40)	p<0,0001

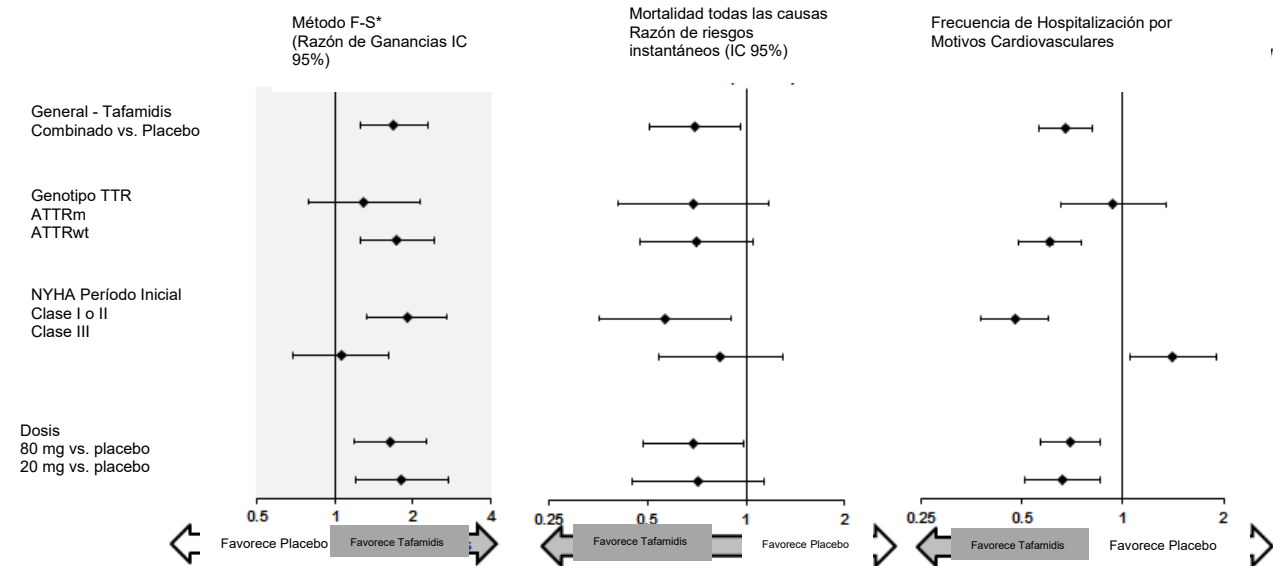
Abreviaturas: 6MWT=Prueba de caminata de 6 minutos; KCCQ-OS=Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City, Resumen General; LS=mínimos cuadrados; IC=intervalo de confianza; TS=síntomas totales; SF=frecuencia de síntomas; SB=carga de síntomas; PL=limitación física, QL=calidad de vida; SL=limitación social.

En el Mes 1, una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo con tafamidis combinado (211/245 [86,1%] pacientes) demostraron la estabilización de la TTR en comparación con los pacientes del grupo con placebo (6/170 [3,5%] pacientes) (p<0,0001).

Los resultados del método de F-S representados por la razón de ganancias correspondiente al criterio de valoración combinado y sus componentes (mortalidad por cualquier causa y frecuencia de hospitalización por motivos cardiovasculares) favorecían de manera coherente al tafamidis por sobre el placebo en todos los subgrupos (tipo natural, variante y Clase I y II y III de NYHA) a excepción de la frecuencia de hospitalizaciones por motivos cardiovasculares en la Clase III de NYHA (Figura 4). La razón de ganancias es la cantidad de pares de “ganancias” de pacientes tratados dividida por la cantidad de pares de “ganancias” de pacientes con placebo. Los análisis de la 6MWT y el cuestionario KCCQ-OS también favorecían el tratamiento con tafamidis por sobre el placebo en cada subgrupo.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

**Figura 4: Resultados del método F-S y los componentes por subgrupo y dosis**



Abreviaturas: ATTRm=variante de amiloide transtiretina, ATTRwt=amiloide transtiretina de tipo natural, F-S=Finkelstein Schoenfeld, IC=intervalo de confianza.

\*Resultados de F-S presentados con la razón de ganancias (basada en la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalización por motivos cardiovasculares).

Los trasplantes de corazón y dispositivos de asistencia cardíaca mecánica se consideran como muertes.

Al aplicar el método de F-S a cada grupo de dosis a nivel individual, el tafamidis redujo la combinación de la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por motivos cardiovasculares con las dosis de 80 mg y 20 mg en comparación con el placebo ( $p=0,0030$  y  $p=0,0048$ , respectivamente).

Los resultados de los componentes del análisis primario, la capacidad funcional y el estado de salud (6MWT y KCCQ-OS en el Mes 30), la mortalidad por motivos cardiovasculares y la estabilización de la TTR en el Mes 1 se analizaron según las dosis individuales (80 mg y 20 mg) en comparación con el placebo. La comparación de cada dosis frente al placebo demostró un efecto del tafamidis en todos los análisis. Los resultados observados fueron similares para los sujetos tratados con las dosis de tafamidis meglumina 80 mg o 20 mg.

Los marcadores biológicos asociados a la insuficiencia cardíaca (NT-proBNP y Troponina I) mostraban diferencias entre las dosis de 80 mg y 20 mg. En el caso del NT-proBNP, la diferencia media de LS en el cambio desde el período inicial hasta el Mes 30 con respecto al placebo para la dosis de 20 mg de tafamidis meglumina fue de  $-1417,02$  pg/mL ( $SE=743,38$ ); para la dosis de 80 mg fue de  $-2587,54$  pg/mL ( $SE=570,25$ ). Además, la diferencia media de LS entre las dosis de 20 mg y 80 mg fue de  $1170,51$  pg/mL ( $SE=587,31$ ) ( $p=0,0468$ ) y favorecía al grupo de dosis de 80 mg. Se observaron resultados similares en el caso de la Troponina I, en los cuales la diferencia media de LS en el cambio desde el período inicial hasta el Mes 30 respecto del placebo para la dosis de 20 mg de tafamidis meglumina fue de  $-0,06$  ng/mL ( $SE=0,045$ ), mientras que para la dosis de 80 mg, fue de  $-0,10$  ng/mL ( $SE=0,018$ ). La diferencia media de LS entre las dosis de 20 mg y 80 mg

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

en el caso de la Troponina I fue de 0,05 ng/mL (SE=0,04) ( $p=0,2479$ ) y favorecía al grupo de dosis de 80 mg.

En una comparación de la mortalidad por cualquier causa en el estudio de extensión por dosis, la razón de riesgos instantáneos fue de 0,8976 (IC del 95%: 0,5711; 1,4108), lo cual indica una disminución del 10,2% del riesgo de muerte en los pacientes tratados con 80 mg en comparación con los pacientes tratados con 20 mg ( $p=0,6395$ ).

### ATTR-PN

El estudio fundamental del tafamidis meglumina (Estudio Fx-005) fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, doble ciego y de 18 meses de duración que evaluó la seguridad y la eficacia de 20 mg diarios de tafamidis en 128 pacientes con polineuropatía amiloide por TTR con la mutación V30M. Sesenta y cinco pacientes (edad media de 40,0 años, 50,8% de pacientes de sexo femenino) fueron expuestos a 20 mg de tafamidis meglumina una vez al día durante 18 meses en comparación con 63 pacientes (media de la edad de 38,1 años, 58,7% de pacientes de sexo femenino) tratados con un placebo. Las mediciones del resultado primario fueron el Puntaje de Deterioro de la Neuropatía de las Extremidades Inferiores (NIS-LL, una evaluación médica del examen neurológico de las extremidades inferiores)<sup>26</sup> y el puntaje de Calidad de Vida Total (TQOL) del cuestionario Norfolk de Calidad de Vida, Neuropatía Diabética (Norfolk QOL-DN, un resultado comunicado por el paciente).

En el análisis de los sujetos que presentaron respuesta según el puntaje de NIS-LL con intención de tratar (IDT) previamente especificado, los pacientes que suspendieron el tratamiento antes del punto temporal de 18 meses debido a un trasplante de hígado se clasificaron como sujetos sin respuesta. En el análisis evaluable en cuanto a la eficacia (EE) previamente especificado, se utilizaron los datos observados de los pacientes que completaron el tratamiento de 18 meses por protocolo.

Los resultados de los análisis con IDT y EE previamente especificados de los criterios de valoración en el ensayo controlado con placebo en el Mes 18 se presentan en la siguiente tabla.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

**Tabla 6: Tafamidis meglumina frente al placebo: NIS-LL y TQOL en el Mes 18 (Estudio Fx-005)**

Criterio de valoración	Intención de tratar			Evaluable en cuanto a eficacia		
	Placebo N=61	Tafamidis meglumina N=64	Valor p	Placebo N=42	Tafamidis meglumina N=45	Valor p
Sujetos con respuesta en NIS-LL (aumento de <2 puntos en el puntaje NIS-LL) (%)	29,5	45,3	0,068	38,1	60,0	0,041
Cambio en el TQOL desde el valor inicial hasta la <i>media de LS (SE)*</i>	7,2 (2,4)	2,0 (2,3)	0,116	8,9 (3,1)	0,1 (3,0)	0,045

\*Media de mínimos cuadrados inicial (error estándar)

Luego de 18 meses de tratamiento, un número mayor de pacientes tratados con tafamidis meglumina no demostraron progresión de la enfermedad (pacientes que responden según NIS-LL) en comparación con los pacientes tratados con placebo. Un sujeto con respuesta según NIS-LL se define como aquel que presenta cambios en el puntaje de NIS-LL desde el período inicial de menos de 2 puntos. Además, luego de 18 meses, los pacientes tratados con tafamidis meglumina también presentaron una disminución menor en la calidad de vida total (TQOL) en comparación con los pacientes con el placebo.

Entre otras medidas del resultado estaban los puntajes compuestos de la función de las fibras nerviosas de gran tamaño (conducción nerviosa, umbral de vibración y respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda, HRDB) y la función de las fibras nerviosas pequeñas (umbral de dolor al calor y al frío y HRDB) y evaluaciones nutricionales que emplean el índice de masa corporal modificado (IMCm, IMC multiplicado por la albúmina sérica en g/L para compensar el edema periférico).

Los criterios de valoración secundarios se presentan en la siguiente tabla.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

**Tabla 7: Cambios en los criterios de valoración secundarios desde el valor inicial hasta el Mes 18 en la media de LS (error estándar) (población con intención de tratar) (Estudio Fx-005)**

	Placebo N=61	Tafamidis meglumina N=64	Valor p	% de cambio con tafamidis meglumina en comparación con el placebo
Cambio en el puntaje de NIS-LL desde el valor inicial hasta la <i>media de LS (SE)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	–52%
Cambio en las fibras de gran tamaño desde el valor inicial hasta la <i>media de LS (SE)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	–53%
Cambio en las fibras de tamaño pequeño desde el valor inicial hasta la <i>media de LS (SE)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	–81%
Cambio del IMCm a partir desde el valor inicial* hasta la <i>media de LS (SE)</i>	–33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NA

\*El IMCm se calculó multiplicando el índice de masa corporal por el nivel de albúmina sérica (g/L).

NA=no aplicable.

Según los análisis de mediciones repetidas de la varianza con el cambio desde el valor inicial como variable dependiente, una matriz de covarianza no estructurada, el tratamiento, el mes y el tratamiento por mes como efectos fijo y el sujeto como efecto aleatorio en el modelo.

Ochenta y seis de los 91 pacientes (95%) que completaron el período de tratamiento de 18 meses se inscribieron posteriormente en un estudio de extensión abierto (Estudio Fx-006), en el cual recibieron 20 mg diarios de tafamidis por un período adicional de hasta 12 meses<sup>33</sup>. En el Estudio Fx-006, la tasa de cambio en el NIS-LL durante los 12 meses adicionales de tratamiento fue similar a la observada en los pacientes aleatorizados y tratados con tafamidis durante el período doble ciego anterior de 18 meses.

De los 85 pacientes que recibieron el medicamento en el Estudio Fx-006, 63 pacientes se incluyeron en los análisis de pacientes que completaron el tratamiento. Treinta y tres pacientes del grupo con tafamidis meglumina del Estudio Fx-005 completaron el Estudio Fx-006 y recibieron tratamiento con tafamidis durante un total de 30 meses. Treinta pacientes del grupo con placebo del Estudio Fx-005 completaron el Estudio Fx-006 y recibieron tratamiento con tafamidis durante un total de 12 meses. Los pacientes tratados con tafamidis meglumina durante 30 meses (18 meses doble ciego

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

y 12 meses con etiqueta abierta) mantuvieron una mejor función neurológica que los pacientes que empezaron el tratamiento con tafamidis meglumina 18 meses después (NIS-LL,  $p=0,044$ ).

En un ensayo abierto ilustrativo (Estudio Fx-1A-201), se trató con 20 mg de tafamidis meglumina a 21 pacientes con ATTR-PN con mutaciones distintas a V30M durante un máximo de 12 meses, y 18 de los 19 pacientes analizados (95%) presentaron estabilización de la TTR con tafamidis<sup>37,60</sup>. Con base en este estudio abierto y teniendo en cuenta el mecanismo de acción del tafamidis y los resultados en la estabilización de la TTR, se espera que el tafamidis meglumina sea beneficioso para los pacientes con polineuropatía amiloide por TTR provocada por mutaciones distintas a V30M.

Una dosis oral supratrapéutica única de 400 mg de solución de tafamidis meglumina en voluntarios sanos no demostró ningún efecto sobre el intervalo QTc.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético del tafamidis meglumina se determinó en estudios de Fase I en voluntarios sanos y pacientes con ATTR-PN o ATTR-CM.

#### Absorción

Después de la administración oral de Vyndaquel una vez al día, la concentración pico máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) se alcanza en una mediana de tiempo ( $t_{\text{máx}}$ ) dentro de 4 horas después de la dosificación en estado de ayuno. La administración concomitante de una comida alta en grasas y alta en calorías alteró la tasa de absorción, pero no el grado de la misma. Estos resultados respaldan la administración de Vyndaquel con o sin alimentos.

#### Distribución

El tafamidis presenta una alta unión a proteínas (>99%) en el plasma. El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio es de 16 litros.

El grado de unión del tafamidis a las proteínas plasmáticas se ha evaluado en plasma de animales y seres humanos. La afinidad del tafamidis hacia la TTR es 1000 veces mayor que hacia la albúmina. Por lo tanto, el tafamidis tiene preferencia por la unión a TTR a pesar de la concentración significativamente mayor de albúmina (600  $\mu\text{M}$ ) en relación con la TTR (3,6  $\mu\text{M}$ ) en el plasma.

#### Metabolismo y eliminación

Si bien no existe evidencia explícita de excreción biliar de tafamidis en seres humanos, según los datos preclínicos, se señala que el tafamidis se metaboliza por glucuronidación y se excreta por medio de la bilis. Esta vía de metabolismo y excreción es probable en humanos, ya que aproximadamente el 59% de la dosis total administrada se recupera en las heces mayormente como

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

medicamento inalterado y aproximadamente el 22% se recupera en la orina mayormente como metabolito glucoronido. Según los resultados de la farmacocinética poblacional, la eliminación oral aparente del tafamidis meglumina es de 0,228 L/h (0,263 L/h para tafamidis) y la media de la vida media poblacional es de aproximadamente 49 horas.

### Dosis y linealidad temporal

La exposición producto de la dosificación de tafamidis meglumina una vez al día aumentó con el aumento de la dosis hasta una dosis individual de 480 mg y dosis múltiples de hasta 80 mg al día. En general, los aumentos eran proporcionales o casi proporcionales a la dosis.

El tafamidis 61 mg genera exposiciones en estado de equilibrio ( $C_{\text{máx}}$  y ABC) equivalentes a la dosis de 80 mg de tafamidis meglumina (administrados en cuatro cápsulas de 20 mg), que se administró en pacientes con ATTR-CM en el estudio doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado (Tabla 8) (consulte la Sección 5.1).

**Tabla 8: Farmacocinética comparativa de la cápsula de tafamidis 61 mg frente al tafamidis meglumina administrado en cuatro cápsulas de 20 mg**

Parámetro (unidades)	Comparación (prueba frente a referencia)	Medias geométricas ajustadas		Prueba frente a referencia	
				Cociente (%) <sup>a</sup> (prueba/refere ncia)	IC del 90% <sup>a</sup> para el cociente
		Prueba	Referenci a		
ABC <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	Tafamidis 61 mg cápsula (Prueba) frente a Tafamidis meglumina Cuatro cápsulas de 20 mg (Referencia)	170,0	166,2	102,28	(97,99; 106,76)
$C_{\text{máx}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )		8,553	9,087	94,12	(89,09; 99,42)

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; mg=miligramo;  $\mu\text{g}$ =microgramo; mL=mililitro; ABC<sub>tau</sub>=área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta el tiempo tau, el intervalo de dosis, donde tau=24 horas para la dosificación diaria;  $C_{\text{máx}}$ =concentración sérica máxima.

a. Los cocientes y los IC del 90% se expresan como porcentajes.

La media de la vida media y la eliminación por vía oral eran similares después de la administración de una y varias dosis 20 mg de tafamidis meglumina, lo que indica una ausencia de inducción o inhibición del metabolismo de tafamidis.

Los resultados de una dosis diaria única de tafamidis meglumina de 15 mg a 60 mg en solución oral durante 14 días demostraron que el estado de equilibrio (ss) se lograba el Día 14.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

### Interacciones medicamentosas

No se observó ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de midazolam (un sustrato del CYP3A4) ni sobre la formación de su metabolito activo (1-hidroximidazolam) cuando se administró una sola dosis de 7,5 mg de midazolam antes y después de un régimen de 14 días de 20 mg diarios de tafamidis meglumina. Se observó que la exposición sistémica general ( $ABC_{0-\infty}$ ) y la eliminación total (CL/F) de midazolam eran equivalentes. Además, el tafamidis no indujo la actividad del CYP3A4 en ninguno de los sujetos de sexo masculino o femenino.

### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

*Pacientes de tercera edad:* Según los resultados de la farmacocinética poblacional, los pacientes de 65 años de edad o mayores presentaban cálculo de eliminación oral aparente promedio un 15% menor en estado de equilibrio en comparación con los pacientes menores de 65 años. Sin embargo, la diferencia en la eliminación genera aumentos de <20% en la media de la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC en comparación con los sujetos más jóvenes y no es clínicamente significativa.

*Pacientes con deterioro renal:* Vyndaquel no se ha evaluado específicamente en pacientes con deterioro renal. El tafamidis es metabolizado principalmente por glucuronidación y lo más probable es que se elimine por vía hepatobiliar. La influencia de la depuración de creatinina sobre la farmacocinética (PK) del tafamidis se evaluó en un análisis de PK poblacional en pacientes con depuración de creatinina >18 mL/min. Los cálculos de farmacocinética no indicaban ninguna diferencia en la eliminación por vía oral aparente del tafamidis en pacientes con depuración de creatinina <80 mL/min en comparación con los pacientes con depuración de creatinina  $\geq 80$  mL/min. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal. Existen pocos datos en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina  $\leq 30$  mL/min).

*Pacientes con deterioro hepático:* No es necesario ajustar la dosis en casos de deterioro hepático leve o moderado. Los datos de farmacocinética indicaban una disminución de la exposición sistémica (aproximadamente 40%) y un aumento de la depuración total (0,52 L/h frente a 0,31 L/h) de tafamidis meglumina en sujetos con deterioro hepático moderado (puntaje de Child-Pugh de 7 a 9 inclusive) en comparación con los sujetos sanos<sup>115</sup>. Dado que los niveles de TTR son menores en los pacientes con deterioro hepático moderado que en los sujetos sanos, la exposición de Vyndaquel en relación con la cantidad de TTR sería suficiente para estabilizar el tetrámero de TTR en estos pacientes. La exposición a Vyndaquel fue similar entre los sujetos con deterioro hepático leve y los sujetos sanos.

Se desconoce la exposición a Vyndaquel en pacientes con deterioro hepático severo.

### **5.3 Datos de seguridad no clínicos**

Los datos no clínicos no demostraron ningún peligro especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de repetición de dosis en ratas y

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

perros, fertilidad y desarrollo embrionario temprano, genotoxicidad y potencial cancerígeno. No hubo ninguna evidencia de una mayor incidencia de neoplasia en un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas en exposiciones de hasta 18 veces, 18 veces y 61 veces el ABC humana en las dosis clínicas de 61 mg de tafamidis, 80 mg de tafamidis meglumina y 20 mg de tafamidis meglumina, respectivamente. No hubo ninguna evidencia de aumento de la incidencia de neoplasia en ratones transgénicos (Tg)-rasH2 luego de la administración diaria repetida durante 26 semanas en exposiciones de hasta 9,6 veces, 9,9 veces y 33 veces el ABC humana en las dosis clínicas de 61 mg de tafamidis, 80 mg de tafamidis meglumina y 20 mg de tafamidis meglumina, respectivamente. En este estudio, se observaron lesiones no neoplásicas significativas en los riñones (nefrosis) y el hígado (hipertrofia centrolobular y necrosis unicelular) en ratones Tg-rasH2 en niveles de dosis equivalentes a  $\geq 2,8$  veces,  $\geq 2,9$  veces y  $\geq 14$  veces las dosis clínicas de 61 mg de tafamidis, 80 mg de tafamidis meglumina y 20 mg de tafamidis meglumina, respectivamente. En los estudios de toxicidad de repetición de dosis y de carcinogenicidad, se observó que el hígado y/o los riñones eran los órganos objetivo de toxicidad en las distintas especies analizadas. Se observaron efectos hepáticos en exposiciones de aproximadamente  $\geq 0,7$  veces la exposición humana en una dosis de 61 mg de tafamidis,  $\geq 0,7$  veces la exposición humana en una dosis de 80 mg de tafamidis meglumina y  $\geq 2,5$  veces la exposición humana en una dosis de 20 mg de tafamidis meglumina. Solamente se observó nefrosis renal en los ratones (Tg)-rasH2 macho con mayor incidencia y severidad con la dosis de 90 mg/kg/día y no se observó con  $\leq 30$  mg/kg/día, con valores del ABC<sub>24</sub> correspondientes equivalentes a  $\leq 9,6$  veces,  $\leq 2,9$  veces y  $\leq 2,8$  veces el ABC<sub>24</sub> humana en estado de equilibrio en dosis clínicas de 20 mg de tafamidis meglumina, 80 mg de tafamidis meglumina y 61 mg de tafamidis, respectivamente.

### Fertilidad

No hubo efectos de tafamidis meglumina sobre la fertilidad, el funcionamiento reproductivo ni las conductas de apareamiento en las ratas con ninguna dosis. A las ratas, se les administraron dosis diarias (5, 15 y 30 mg/kg/día) antes de ubicarlas juntas en una misma jaula (por al menos 15 días en el caso de las hembras y 28 días en el caso de los machos), durante el período de cohabitación hasta el día anterior al sacrificio de los machos y hasta la implantación en el caso de las hembras (Día 7 de Gestación). No se observaron efectos adversos en las ratas macho en la toxicidad, la fertilidad y las conductas de apareamiento con ninguna dosis. Dado que no hubo efectos reproductivos con la dosis más alta analizada, el nivel paterno y materno sin efecto observado para la toxicidad reproductiva del tafamidis meglumina es mayor de 30 mg/kg/día (dosis de tafamidis meglumina equivalente en seres humanos mayor de 4,8 mg/kg/día) y mayor de 5,5 veces, 6,9 veces y 27 veces las dosis clínicas de 61 mg de tafamidis, 80 mg de tafamidis meglumina y 20 mg de tafamidis meglumina, respectivamente.

### Toxicidad del desarrollo

En un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos, se observó un leve aumento de las malformaciones y variaciones esqueléticas, una menor supervivencia embriofetal y pérdida de peso corporal del feto con una proporción del ABC<sub>24</sub> de  $\geq 2,1$  veces,  $\geq 2,2$  veces y  $\geq 7,2$  veces, según

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

el ABC humana en estado de equilibrio en las dosis clínicas de 61 mg de tafamidis, 80 mg de tafamidis meglumina y 20 mg de tafamidis meglumina, respectivamente. En un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas, la administración oral del tafamidis (15, 30 y 45 mg/kg/día) desde el Día 7 de Gestación hasta el 17 causó una disminución del peso del feto en  $\geq 30$  mg/kg/día (aproximadamente  $\geq 9,5$  veces,  $\geq 9,7$  veces y  $\geq 32$  veces el ABC humana en las dosis clínicas de 61 mg de tafamidis, 80 mg de tafamidis meglumina y 20 mg de tafamidis meglumina, respectivamente). No hubo efectos sobre la morfología fetal.

En el estudio del desarrollo pre y posnatal con tafamidis, se administró a ratas preñadas tafamidis meglumina por vía oral en dosis de 5, 15 o 30 mg/kg/día desde el Día 7 de Gestación hasta el Día 20 de Lactancia. Se observó una menor supervivencia y disminución del peso de las crías con las dosis de 15 y 30 mg/kg/día. En los machos, la disminución del peso de las crías se asoció al retraso de la maduración sexual (separación prepucial) con 15 mg/kg/día. Se observó el deterioro del desempeño en una prueba del laberinto acuático en cuanto a aprendizaje y memoria con la dosis de 15 mg/kg/día. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) en cuanto a viabilidad y crecimiento en las crías de la generación F1 luego de la administración de la dosis materna durante el embarazo y la lactancia con tafamidis fue de 5 mg/kg/día (dosis de tafamidis equivalente en seres humanos=0,8 mg/kg/día), una dosis equivalente a aproximadamente 0,92 veces la dosis clínica de 61 mg de tafamidis, aproximadamente 1,2 veces la dosis clínica de 80 mg de tafamidis meglumina y aproximadamente 4,6 veces la dosis clínica de 20 mg de tafamidis meglumina.

### 6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

#### 6.1 Lista de excipientes

Según lo aprobado en el registro sanitario.

#### 6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

#### 6.3 Período de eficacia

24 meses

#### 6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacene a una temperatura que no exceda los ~~30~~25°C.

#### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso que contiene blíster laminado de aluminio y folleto paciente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg**

**6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otro tipo de manipulación**

Cualquier producto no utilizado o material residual se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

**Documento de referencia utilizado para la actualización: CDSv8.0**

**Para mayor información, se puede contactar con:**

Pfizer Chile S.A.  
Depto. Médico.  
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.  
Teléfono: 2-22412035

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

### ~~7. REFERENCIAS~~

- ~~1. EU Marketing Authorization Number, EU/1/11/717/001-002), Module 3.2.P.1~~
- ~~2. eCTD Original US NDA, Module 3.2.S.1.2, Structure~~
- ~~3. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 3.3.1~~
- ~~4. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 2.2~~
- ~~5. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 5.11~~
- ~~6. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 6.1.9~~
- ~~7. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 3.2.1.2~~
- ~~8. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 3.2.1.1~~
- ~~9. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 3.2~~
- ~~10. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 5.2~~
- ~~11. eCTD Original US NDA, Module 2.4, Nonclinical Overview, Section 4.6.2~~
- ~~12. eCTD Original US NDA, Module 2.7.2, Clinical Overview, Section 2.3.1~~
- ~~13. eCTD Original US NDA, Module 2.4, Nonclinical Overview, Section 3.4.2 Reference no longer applicable; removed in CDS version 7.0.~~
- ~~14. eCTD Original US NDA, Module 2.4, Nonclinical Overview, Section 4.6.4~~
- ~~15. eCTD Original US NDA, Module 2.4, Nonclinical Overview, Section 4.6.1~~
- ~~16. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 5.3~~
- ~~17. eCTD US NDA Resubmission, Module 2.5, Clinical Overview, Section 5.7~~
- ~~18. eCTD US NDA Resubmission, Module 2.7.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 2.1.1; and Module 5.3.3.1, Fx-002 Clinical Study Report, Section 11.1 Reference no longer applicable; removed from CDS version 7.0.~~
- ~~19. eCTD US NDA Resubmission, Module 2.7.4, Summary of Clinical Safety Studies, Section 2.3.1; and Module 5.3.3.1, Fx-002 Clinical Study Report, Section 12.2 Reference no longer applicable; removed from CDS version 7.0.~~
- ~~20. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 1.2.2.2 Reference no longer applicable; removed from CDS version 7.0.~~
- ~~21. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 1.2.2.3~~
- ~~22. eCTD Original US NDA, Module 2.7.2, Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.4.3 Reference no longer applicable; removed from CDS version 7.0.~~
- ~~23. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 3.2.2 Reference no longer applicable; removed from CDS version 7.0.~~
- ~~24. eCTD Original US NDA, Module 2.7.3, Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2~~
- ~~25. eCTD Original US NDA, Module 2.7.3, Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.6~~
- ~~26. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 4.1.1.1~~
- ~~27. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 4.1.1.2~~
- ~~28. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 4.2.1~~
- ~~29. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 4.4.1.1~~
- ~~30. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 4.1.1.3~~
- ~~31. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 4.1.1.4~~
- ~~32. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 4.4.1.2~~
- ~~33. eCTD Original US NDA, Module 2.7.3, Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.6~~



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

- ~~34. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 4.4.3.1~~
- ~~35. eCTD US NDA Resubmission Module 2.7.3, Summary of Clinical Efficacy Studies, Section 2.3; and Module 5.3.5.2, Ex-006 Clinical Study Report, Section 11.1~~
- ~~36. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 4.4.3.3~~
- ~~37. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 4.2.3~~
- ~~38. eCTD Original US NDA, Module 2.7.3, Summary of Clinical Efficacy, Section 2.4.8~~
- ~~39. eCTD Original US NDA, Module 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.3.4~~
- ~~40. eCTD Original US NDA, Module 2.4, Nonclinical Overview, Section 2.1~~
- ~~41. eCTD Original US NDA, Module 2.4, Nonclinical Overview, Section 3.5~~
- ~~42. eCTD Original US NDA, Module 2.5, Clinical Overview, Section 3.1~~
- ~~43. eCTD Original US NDA, Module 2.7.2, Summary of Clinical Pharmacology, Section 2.3.1.2~~
- ~~44. eCTD Original US NDA, Module 2.7.2, Summary of Clinical Pharmacology, Sections 2.2.1.2 and 2.3~~
- ~~45. eCTD Original US NDA, Module 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology, Section 2.3.1~~
- ~~46. eCTD Original US NDA, Module 2.4, Nonclinical Overview, Section 2.3~~
- ~~47. eCTD Original US NDA, Module 2.4, Nonclinical Overview, Section 4.3~~
- ~~48. eCTD Original US NDA, Module 2.4, Nonclinical Overview, Section 4.4~~
- ~~49. eCTD Original US NDA, Module 2.6.6, Toxicology Written Summary, Section 5.1.1~~
- ~~50. eCTD Original US NDA, Module 2.4, Nonclinical Overview, Section 4.6.2~~
- ~~51. eCTD Original US NDA, Module 2.4, Nonclinical Overview, Section 4.6.3~~
- ~~52. EU Marketing Authorization Number, EU/1/11/717/001-002), Module 3.2.P.1~~
- ~~53. EU Marketing Authorization Number, EU/1/11/717/001-002), Module 3.2.P.7 Reference no longer applicable; removed from CDS version 7.0.~~
- ~~54. eCTD Original US NDA, Module 2.7.3, Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.8.4.4~~
- ~~55. In vitro evaluation of PF-06291826 as an inhibitor of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzyme activities in human liver microsomes PF-06291826, 12Oct12, 132233~~
- ~~56. Study XT 12\_02143 The in vitro study of BCRP (ABCG2) inhibition by PF-06291826-00-0003 in MDCKII-BCRP cells Reference no longer applicable; removed from CDS version 7.0.~~
- ~~57. Study XT128404 The in vitro study of MDR1 (ABCB1/P-GP) inhibition by PF-06291826-00-0003 N-CACO-2 cells Reference no longer applicable; removed from CDS version 7.0.~~
- ~~58. Study XT128403 (XT-403-Pfizer 38-07May2012) In vitro interaction studies of selected test articles with Human Renal Uptake Transporters Reference no longer applicable; removed from CDS version 7.0.~~
- ~~59. Study PF-06291826-10Jan13\_084631 In Vitro hOATP1B1 and hOATP1B3 inhibition study of PF-06291826 Reference no longer applicable; removed from CDS version 7.0.~~
- ~~60. Clinical Overview, Tafamidis updates for CDS change, September 2013~~
- ~~61. Study Ex-005 Safety and Efficacy of Orally Administered Tafamidis (Ex-1006A) in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): A Phase II/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study~~
- ~~62. Tafamidis Apr 2014 2\_5 Clinical Overview for Changes to CDS sections 5.1, 6.3 and 6.4~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

- ~~63. 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to Core Data Sheet Section 4.5 (Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction), June 2014 Reference no longer applicable; removed from CDS version 7.0.~~
- ~~64. Tafamidis Meglumine, 2.5 Clinical Overview CDS Updates to section 2, 3, 4, 5 & 6, May 2017~~
- ~~65. 2.4 Non Clinical Overview 2016 Tafamidis License Renewal (EU) version 3.0~~
- ~~66. eCTD US NDA 21-2161, Module 3.2.P.1, Description and Composition of the Drug Product~~
- ~~67. eCTD US NDA 21-2161, Module 3.2.S.1.2, Structure~~
- ~~68. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.1, Summary of Clinical Efficacy~~
- ~~69. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.4, Summary of Clinical Efficacy~~
- ~~70. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.1.3.3, Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods~~
- ~~71. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.1.2.11, Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods~~
- ~~72. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.5.3, Reports of Analyses of Data from More than One Study, Integrated Summary of Safety Section 9.1.3~~
- ~~73. eCTD US NDA 21-1996, Module 1.14.4.1, Investigator's Brochure Section 7.4~~
- ~~74. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.4.3.7, Nonclinical Overview~~
- ~~75. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.6.4.7~~
- ~~76. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.3.5, Report PMAR EQDD B346b-DP4 808 Population Pharmacokinetics Transthyretin Stabilization Analysis for Tafamidis Table 3~~
- ~~77. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.5.3, Reports of Analyses of Data from More than One Study, Integrated Summary of Safety Section 5.3.4.1.2~~
- ~~78. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.4.4.6.2, Nonclinical Overview~~
- ~~79. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.4.4.6.3, Nonclinical Overview~~
- ~~80. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.5.3, Reports of Analyses of Data from More than One Study, Integrated Summary of Safety Table 10~~
- ~~81. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.5.3, Reports of Analyses of Data from More than One Study, Integrated Summary of Safety Table 14~~
- ~~82. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.5.1, B3461028 A Multicenter, International, Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis meglumine (PF-0691826) 20 mg or 80 mg in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed with Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM), CSR Section 9.5.7~~
- ~~83. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.5.3, Reports of Analyses of Data from More than One Study, Integrated Summary of Safety Section 16~~
- ~~84. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.5.3, Reports of Analyses of Data from More than One Study, Integrated Summary of Safety Table 19~~
- ~~85. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.5.3, Integrated Summary of Safety Section 13.1~~
- ~~86. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.4.2, Nonclinical Overview~~
- ~~87. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.2.3.2.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies~~
- ~~88. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.2.1, Summary of Clinical Efficacy~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg

- ~~89. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.2.1.3, Summary of Clinical Efficacy~~
- ~~90. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.5.1, B3461028 Report Body Table 14.1.2.1.1.1.1~~
- ~~91. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.2.1.2.2, Summary of Clinical Efficacy~~
- ~~92. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.2.1.4, Summary of Clinical Efficacy~~
- ~~93. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.2.1.5.1, Summary of Clinical Efficacy~~
- ~~94. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.2.1.5.2, Summary of Clinical Efficacy~~
- ~~95. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.2.1.8.5, Summary of Clinical Efficacy~~
- ~~96. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.2.1.6.2, Summary of Clinical Efficacy~~
- ~~97. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.2.1.7.3, Summary of Clinical Efficacy~~
- ~~98. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.5.3, SCE Tables 14.2.1.1.1.1, 14.2.1.1.1.2, 14.2.1.1.1.3, 14.2.1.1.1.4, 14.2.1.1.1.5, 14.2.1.1.1.6, 14.2.1.1.1.7~~
- ~~99. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.5.1, B3461028 Report Body Tables 14.2.5.3.1, 14.2.5.3.3, 14.2.5.3.4, 14.2.5.3.5~~
- ~~100. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.5.1, B3461028 Report Body Tables 14.2.2.1, 14.2.2.2, 14.2.2.6, 14.2.2.8~~
- ~~101. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.2.1.4.1.1, Summary of Clinical Efficacy~~
- ~~102. eCTD US NDA 21-1996, Module 5.3.5.1, B3461028 – A Multicenter, International, Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis meglumine (PF-0691826) 20 mg or 80 mg in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed with Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM), CSR Section 11.4.1.3.1.7~~
- ~~103. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.2.1.8.6, Summary of Clinical Efficacy~~
- ~~104. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.3.2.2.4, Summary of Clinical Efficacy~~
- ~~105. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.2.3.1.3.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies~~
- ~~106. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.2.3.1.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies~~
- ~~107. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.2.3.1.1, Summary of Clinical Pharmacology Studies~~
- ~~108. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.2.2.2.1.4, Summary of Clinical Pharmacology Studies~~
- ~~109. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.1.2.11, Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods Table 32~~
- ~~110. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.2.2.2.1.1.1, Summary of Clinical Pharmacology Studies~~
- ~~111. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.2.3.3.1, Summary of Clinical Pharmacology Studies~~
- ~~112. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.2.3.3.4, Summary of Clinical Pharmacology Studies~~
- ~~113. eCTD US NDA 21-1996, Module 4.2.3.7.7, 2018-10 PF-06291826 Supplement to 2.4.4.9 Relationship of Findings to Pharmacokinetics~~
- ~~114. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.4.4.5.1, Nonclinical Overview~~
- ~~115. 2.5 Clinical Overview for CDS update, January 2019~~
- ~~116. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.7.2.3.1.3.1, Summary of Clinical Pharmacology Studies~~
- ~~117. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.4.4.6.1, Nonclinical Overview~~
- ~~118. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.4.2.4, Nonclinical Overview~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
VYNDAQUEL CÁPSULAS BLANDAS 61 mg**

- ~~119. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.4.4.3, Nonclinical Overview~~
- ~~120. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.4.4.4, Nonclinical Overview~~
- ~~121. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.4.4.5, Nonclinical Overview~~
- ~~122. eCTD US NDA 21-1996, Module 2.4.4.5.2, Nonclinical Overview~~