

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

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

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal e hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou compromisso hepático ligeiro a moderado. Os dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina igual ou inferior a 30 ml/min) são limitados. Meglumina de tafamidis não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave e recomenda-se precaução (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de tafamidis na população pediátrica.

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas moles devem ser engolidas inteiras e sem serem esmagadas ou cortadas. Vyndaquel pode ser ingerido com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

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

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Da mesma forma, o tafamidis inibe os transportadores de captação OAT1 e OAT3 (transportadores de anões orgânicos) com uma IC₅₀=2,9 µM e IC₅₀=2,36 µM, respetivamente, e pode causar interações medicamentosas em concentrações clinicamente relevantes com substratos destes transportadores (por ex., medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, bumetanida, furosemida, lamivudina,

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

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

Alterações nos exames laboratoriais

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são indicadas abaixo por Classe de Sistema de Órgãos MedDRA e categorias de

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

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

Tratamento

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

A amiloidose associada à transtirretina é uma doença extremamente debilitante induzida pela acumulação de várias proteínas fibrilares insolúveis, ou amiloides, no interior dos tecidos em quantidades suficientes para comprometer a sua função normal. A dissociação do tetrâmero da transtirretina em monómeros é o passo limitante do processo na patogénese da amiloidose associada à transtirretina. Os monómeros com conformação nativa sofrem desnaturação parcial para produzir intermediários monoméricos com conformação anómala e propriedades amiloidogénicas. Posteriormente, estas formas intermédias agregam-se de forma inadequada em oligómeros solúveis, profilamentos, filamentos e fibrilhas de amiloide. O tafamidis liga-se com cooperação negativa aos dois locais de ligação da tiroxina na forma tetramérica nativa da transtirretina prevenindo a dissociação em monómeros. A inibição da dissociação do tetrâmero da TTR constitui o fundamento lógico da utilização de tafamidis para retardar a progressão da doença em doentes com ATTR-PN no estadio 1.

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

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

Eficácia e segurança clínicas

O estudo principal de meglumina de tafamidis em doentes com ATTR-PN no estadio 1 foi um estudo de 18 meses, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo. O estudo avaliou a eficácia e a segurança da dose diária de 20 mg de meglumina de tafamidis em 128 doentes com ATTR-PN com a mutação Val30Met e principalmente doença no estadio 1. 126 dos 128 doentes não tinham necessidade de assistência frequente para locomoção. As escalas de avaliação utilizadas para o objetivo primário foram o *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb* (NIS-LL – uma avaliação efetuada pelo médico no exame neurológico dos membros inferiores) e o *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN – uma escala aferida pelo doente, avaliação da qualidade de vida total [TQOL]). Outras escalas de avaliação de resultados incluíram a pontuação composta da função das grandes fibras nervosas (condução nervosa, limite de vibração e resposta da frequência cardíaca à respiração profunda-HRDB) e a função das pequenas fibras nervosas (dor ao calor e limite de arrefecimento e HRDB) e avaliações nutricionais com a utilização do índice de massa corporal modificado (IMCm) – IMC multiplicado pela albumina sérica em g/l). Oitenta e seis dos 91 doentes que completaram o período de 18 meses de tratamento participaram subsequentemente num estudo aberto de extensão, onde todos foram tratados com 20 mg de meglumina de tafamidis uma vez ao dia por um período adicional de 12 meses.

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

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

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

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

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

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

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

Os efeitos do tafamidis foram avaliados num estudo de dupla ocultação, controlado por placebo e aleatorizado em 3 braços em 441 doentes com cardiomiopatia amiloidótica associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária (ATTR-CM). A análise primária da meglumina de tafamidis agregada (20 mg e 80 mg) *versus* placebo demonstrou uma redução significativa ($p=0,0006$) na mortalidade por todas as causas e na frequência de hospitalizações devidas a causas cardiovasculares. Uma dose oral única, supraterapêutica, de 400 mg de solução de tafamidis em voluntários saudáveis, não demonstrou prolongamento no intervalo QTc.

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

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral da cápsula mole uma vez ao dia, o pico máximo de concentração ($C_{\text{máx}}$) é atingido dentro de um tempo mediano ($t_{\text{máx}}$) de 4 horas após a administração em jejum. A administração concomitante de uma refeição com alto teor em gorduras e altamente calórica alterou a taxa de absorção, mas não a extensão da absorção. Estes resultados sustentam a administração de tafamidis com ou sem alimentos.

Distribuição

A ligação de tafamidis às proteínas plasmáticas é elevada (> 99%). O volume de distribuição aparente no estado estacionário é 16 litros.

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

Biotransformação e eliminação

Não existe evidência explícita da excreção biliar de tafamidis em seres humanos. Com base nos dados pré-clínicos, é sugerido que o tafamidis seja metabolizado por glucoronidação e excretado por via biliar. Esta via de biotransformação é plausível em seres humanos, já que aproximadamente 59% da dose administrada são recuperados nas fezes, e aproximadamente 22% recuperados na urina. Com base nos resultados farmacocinéticos populacionais, a depuração oral aparente da meglumina de tafamidis é de 0,228 l/h e a semivida média populacional é de aproximadamente 49 horas.

Linearidade da dose e tempo

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

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

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

Populações especiais

Compromisso hepático

Os dados farmacocinéticos indicaram diminuição da exposição sistémica (aproximadamente 40%) e aumento da depuração total (0,52 l/h vs. 0,31 l/h) de meglumina de tafamidis em doentes com compromisso hepático moderado (*Child-Pugh Score* de 7-9 inclusive), comparativamente a indivíduos saudáveis, devido a uma maior fração de tafamidis não ligado. Como os doentes com compromisso hepático moderado têm níveis de TTR inferiores aos dos indivíduos saudáveis, o ajuste posológico não é necessário pois a estequiometria do tafamidis com a proteína TTR alvo seria suficiente para a estabilização do tetrâmero de TTR. A exposição ao tafamidis em doentes com compromisso hepático grave é desconhecida.

Compromisso renal

Tafamidis não foi avaliado especificamente num estudo dedicado a doentes com compromisso renal. A influência da depuração da creatinina na farmacocinética do tafamidis foi avaliada numa análise farmacocinética populacional em doentes com depuração da creatinina superior a 18 ml/min. As estimativas farmacocinéticas não indicaram uma diferença na depuração oral aparente do tafamidis em doentes com depuração da creatinina inferior a 80 ml/min comparativamente aos doentes com depuração da creatinina igual ou superior a 80 ml/min. O ajuste posológico em doentes com compromisso renal não é considerado necessário.

Idosos

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

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

Relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Nos estudos de toxicidade de dose repetida e de carcinogenicidade, o fígado surgiu como órgão alvo para toxicidade nas diferentes espécies testadas. Os efeitos no fígado foram observados com exposições aproximadamente $\geq 2,5$ vezes a AUC humana no estado estacionário com a dose clínica de 20 mg de meglumina de tafamidis

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cápsula:

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

Água purificada

Conteúdo da cápsula:

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

Tinta de impressão (Opacode roxo):

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/11/717/001

EU/1/11/717/002

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

Data da primeira autorização: 16 de novembro de 2011

Data da última renovação: 22 de julho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

08/2023

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