



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Vyndaqel[®] cápsulas blandas 61 mg (tafamidis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

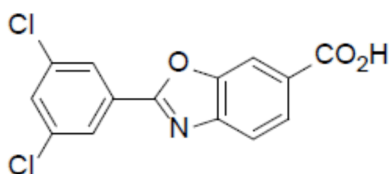
Vyndaqel[®]

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.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tafamidis 61 mg al día

Vyndaqel[®] 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 Vyndaqel® es de 61 mg de tafamidis diarios por vía oral una vez al día (consulte la Sección 5.1).

Vyndaqel® 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 Vyndaqel® 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 (≥ 65 años) (consulte la Sección 5.2).

Deterioro renal o hepático

No es necesario ajustar la posología en pacientes con deterioro renal ni con deterioro hepático leve o moderado. No se ha estudiado Vyndaqel® en pacientes con deterioro hepático severo.

Método de administración

Administración oral.

La cápsula se debe tragar entera sin triturarla ni cortarla. Vyndaqel® 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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de Vyndaqel®.



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 Vyndaqel® durante el embarazo. Las mujeres con capacidad reproductiva deben utilizar un método anticonceptivo adecuado cuando tomen Vyndaqel®, además de continuar con el uso de un método anticonceptivo adecuado durante 1 mes después de la discontinuación del tratamiento con Vyndaqel® (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 Vyndaqel® 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 proteína transportadora de eflujo BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama) y puede aumentar la exposición sistémica de los sustratos de este transportador (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, imatinib). En un estudio clínico en participantes sanos, la exposición al sustrato de BCRP, rosuvastatina, aumentó aproximadamente el doble después de dosis múltiples de 61 mg de tafamidis al día.

El tafamidis puede tener el potencial de inhibir al transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1) y puede causar interacciones medicamentosas con los sustratos de este transportador (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



$(ABC_i/ABC=1 + [C_{m\acute{a}x, u/Ki})$ y se determinó que los cambios máximos pronosticados en el ABC del sustrato de OAT1 fue inferior a 1,25 para la dosis diaria de 61 mg de tafamidis, por lo que no se espera que la inhibición del transportador OAT1 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.

Lactancia

No se ha estudiado el efecto de Vyndaqel[®] 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 Vyndaqel[®] 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 Vyndaqel[®] 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 Vyndaqel[®], 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 Vyndaqel[®] en esta población de pacientes.

Se interrumpió el tratamiento en una menor proporción en pacientes tratados con Vyndaqel[®] 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].

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 la población analizada diagnosticada con ATTR de 18 meses (Fx-005).



Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1000	Muy raras <1/10.000 0	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario, infección vaginal					
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal superior					

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.

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 Vyndaqel® para reducir la mortalidad 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.



Vyndaqel® 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, la población analizada diagnosticada con ATTR) 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.

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 TTR — 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)
Promedio de hospitalizaciones por motivos cardiovasculares durante 30 meses (por paciente por año) entre los sujetos con vida en el Mes 30 [†]	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.

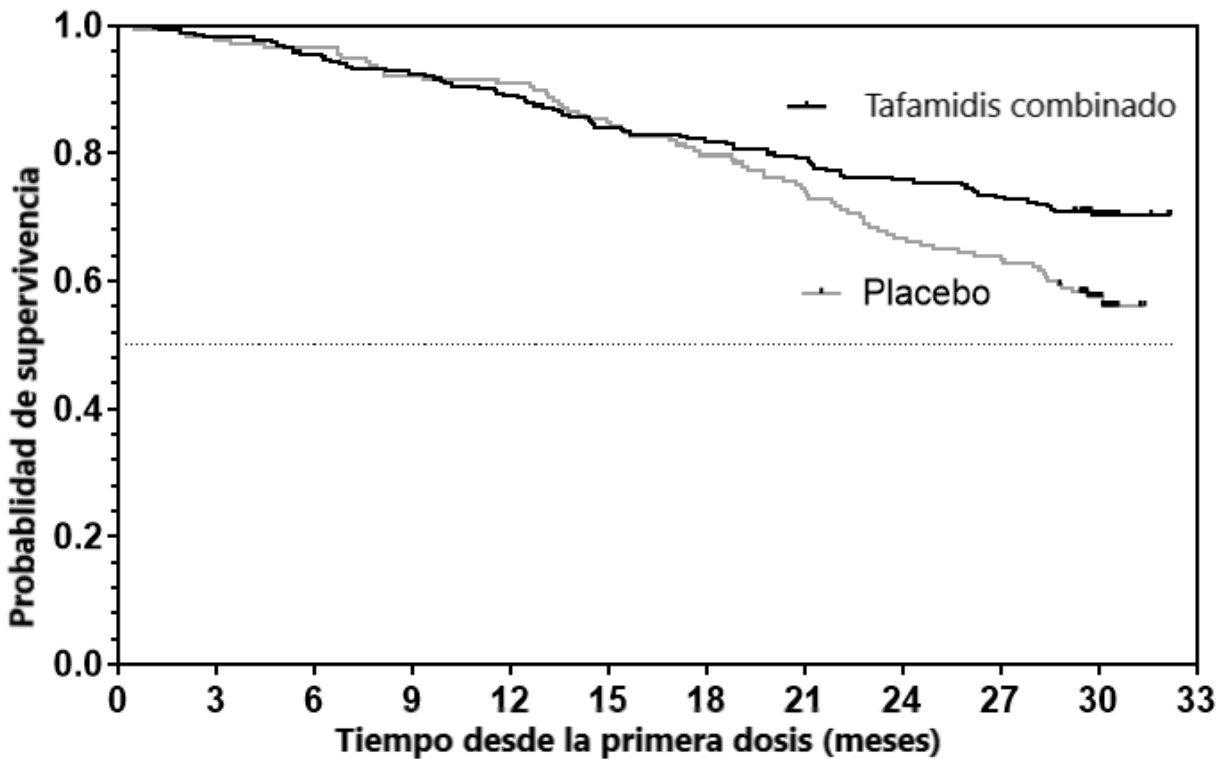
[†]Media descriptiva entre los sujetos que sobrevivieron los 30 meses.

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.



Figura 1: Mortalidad por cualquier causa*



Sujetos que continúan en riesgo
(eventos acumulativos)

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

*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)



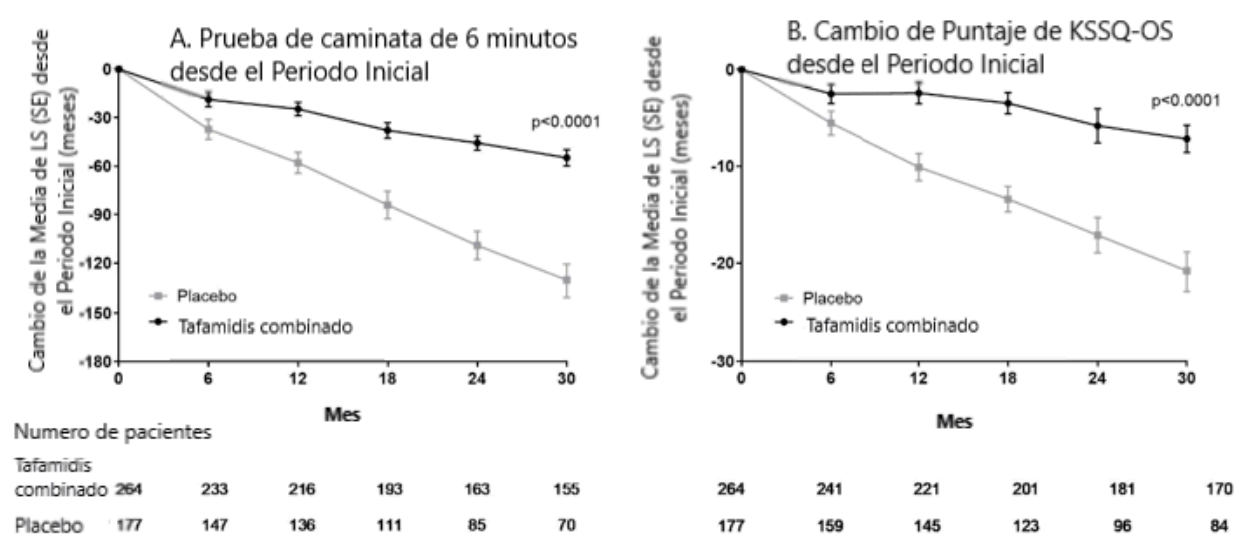
Hospitalizaciones por motivos cardiovasculares al año*	0,4750	0,7025
Diferencia entre el tratamiento con tafamidis combinado en comparación con el placebo (cociente de riesgo relativo)*	0,6761	
Valor p*	<0,0001	

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.

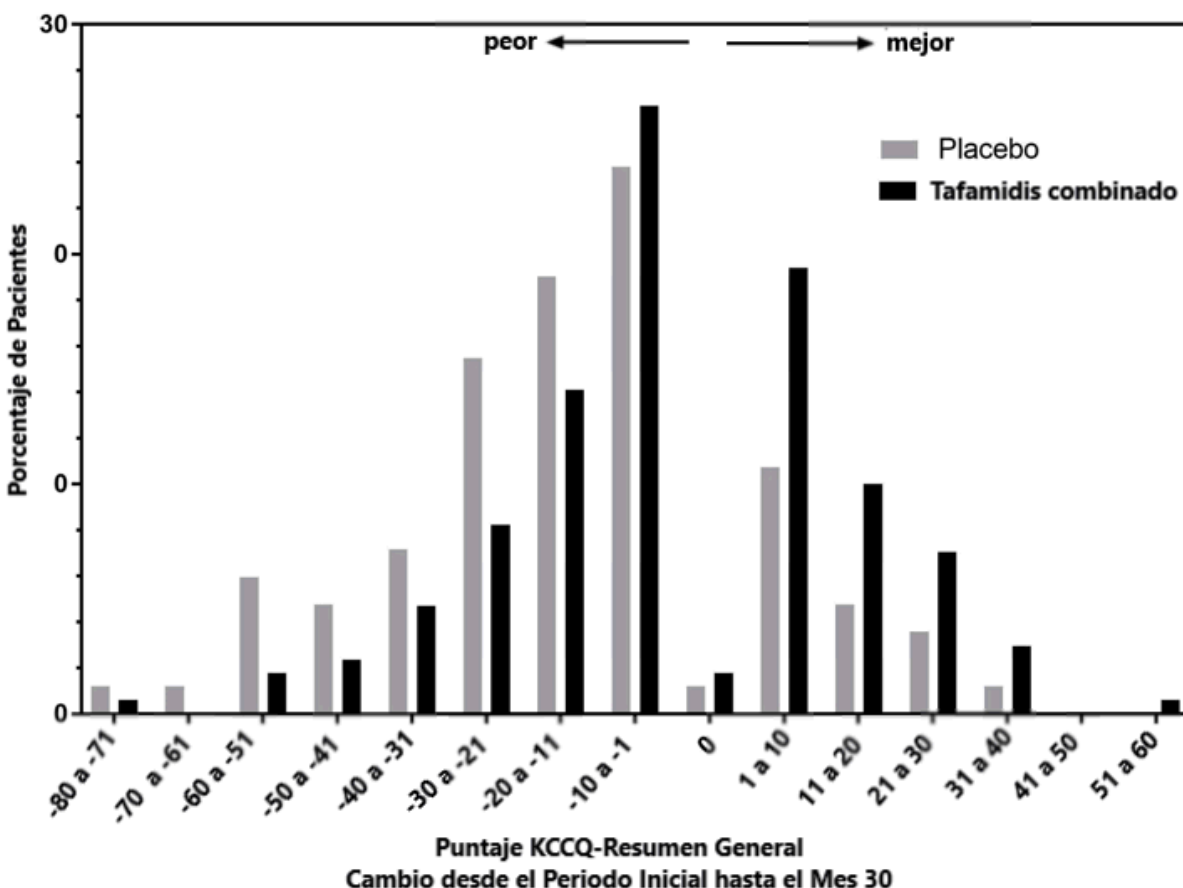
El panel B muestra el cambio desde el período inicial hasta el Mes 30 en los pacientes tratados con tafamidis combinado en comparación con el placebo en el puntaje del cuestionario KCCQ-OS.

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



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



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

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		
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



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		
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
KCCQ-TS	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
KCCQ-SF	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
KCCQ-SB	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
KCCQ-PL	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
KCCQ-QL	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
KCCQ-SL	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

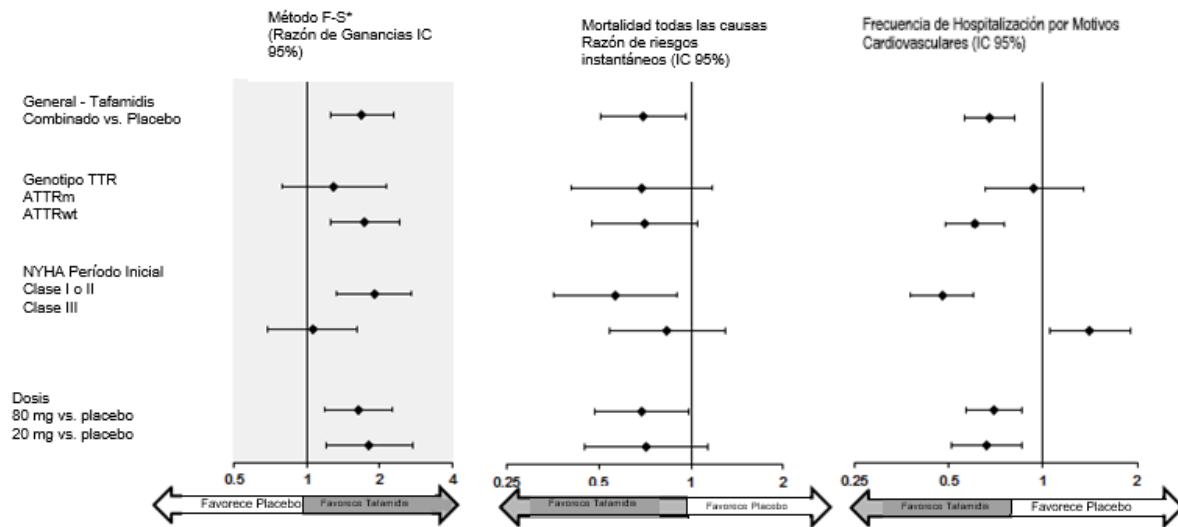
Abreviaturas: 6MWT=Prueba de caminata de 6 minutos; KCCQ-OS=Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City, Resumen General; LS=mínimos cuadrados; IC=intervalo de confianza; TS=síntomas totales; SF=frecuencia de síntomas; SB=carga de síntomas; PL=limitación física, QL=calidad de vida; SL=limitación social.

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.



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 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 ($p=0,6395$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético del tafamidis meglumina se determinó en estudios de Fase I en voluntarios sanos y la población analizada diagnosticada con ATTR.

Absorción

Después de la administración oral de Vyndaqel[®] una vez al día, la concentración pico máxima ($C_{máx}$) se alcanza en una mediana de tiempo ($t_{máx}$) 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 Vyndaqel[®] 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 18.5 litros para tafamidis.

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 μM) en relación con la TTR (3,6 μM) 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 medicamento inalterado y aproximadamente el 22% se recupera en la orina mayormente como metabolito glucurónico. 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 ($C_{m\acute{a}x}$ 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	
		Prueba	Referencia	Cociente (%) ^a (prueba/referencia)	IC del 90% ^a para el cociente
ABC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	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)
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		8,553	9,087	94,12	(89,09; 99,42)

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; mg=miligramo; μg =microgramo; mL=mililitro; ABC_{τ} =rea bajo la curva desde el tiempo 0 hasta el tiempo tau, el intervalo de dosis, donde tau=24 horas para la dosificación diaria; $C_{m\acute{a}x}$ =concentracion 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.

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 $C_{\text{máx}}$ y el ABC en comparación con los sujetos más jóvenes y no es clínicamente significativa.

Pacientes con deterioro renal: Vyndaqel[®] 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 hepato-biliar. 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 ≥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 ≤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. Dado que los niveles de TTR son menores en los pacientes con deterioro hepático moderado que en los sujetos sanos, la exposición de Vyndaqel[®] en relación con la cantidad de TTR sería suficiente para estabilizar el tetrámero de TTR en estos pacientes. La exposición a Vyndaqel[®] fue similar entre los sujetos con deterioro hepático leve y los sujetos sanos.

Se desconoce la exposición a Vyndaqel[®] 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 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 ≥2,8 veces, ≥2,9 veces y ≥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 ≥0,7 veces la exposición humana en una dosis de 61 mg de tafamidis, ≥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 ≤ 30 mg/kg/día, con valores del ABC₂₄ correspondientes equivalentes a $\leq 9,6$ veces, $\leq 2,9$ veces y $\leq 2,8$ veces el ABC₂₄ 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 ABC₂₄ de $\geq 2,1$ veces, $\geq 2,2$ veces y $\geq 7,2$ veces, según 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 ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente $\geq 9,5$ veces, $\geq 9,7$ veces y ≥ 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

Macrogol 400, Polisorbato 20, Povidona K-90, Butilhidroxitolueno

Cubierta:

Gelatina incolora

Composición Gelatina incolora:

Gelatina, Mezcla de glicerol y sorbitol especial.

Óxido de hierro rojo.

Composición de la tinta de impresión blanca:

White Opacode(WB) NSP-78-18022: Alcohol desnaturalizado, alcohol isopropílico, macrogol 400, ftalato acetato de polivinilo, propilenglicol, dióxido de titanio, hidróxido de amonio y agua purificada.

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 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina, impreso, sellado, que contiene blíster Alu/Alu, impreso y folleto de información al paciente.

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: CDSv10.0



Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Teléfono: 2-22412035