

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Vyndamax[®] Tafamidis Cápsula 61 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Vyndamax[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Tafamidis

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsula

Cada cápsula contiene:

<i>Tafamidis</i>	61 mg
Excipiente cbp	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Vyndamax[®] está indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con cardiomiopatía hereditaria o de tipo salvaje para reducir la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones por eventos cardiovasculares.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de Vyndamax[®] se determinó en estudios de Fase I en voluntarios sanos y pacientes con cardiomiopatía amiloidea por transtiretina (ATTR-CM por sus siglas en inglés).

Absorción

Después de la administración oral de Vyndamax[®] una vez al día, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x.}$) se logra en una mediana de tiempo ($t_{m\acute{a}x.}$) dentro de las 4 horas posteriores a la dosificación en ayunas. La administración concomitante de una comida rica en grasas y calorías alteró la velocidad de absorción, pero no el grado de absorción. Estos resultados respaldan la administración de Vyndamax[®] con o sin alimentos.

Distribución

El tafamidis posee una elevada unión a proteínas (>99%) en plasma. El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio del tafamidis meglumina es aproximadamente 16 litros y 18.5 litros para tafamidis.

El grado de unión del tafamidis a las proteínas plasmáticas se evaluó usando plasma animal y humano. La afinidad del tafamidis por la TTR es 1000 veces mayor que por la albúmina. Por lo tanto, el tafamidis tiene preferencia por la unión a TTR a pesar de la concentración significativamente mayor de albúmina (600 μ M) en relación con TTR (3.6 μ M) en plasma.

Metabolismo y Eliminación

Si bien no existe evidencia explícita de la excreción biliar del tafamidis en humanos, con base en los datos preclínicos, se sugiere que tafamidis se metaboliza mediante glucuronidación y se excreta a través de la bilis. Esta vía del metabolismo y excreción es probable en seres humanos, ya que aproximadamente el 59% de la dosis total administrada se recupera en las heces principalmente como medicamento no modificado, y aproximadamente el 22% se recupera de la orina, mayormente como el metabolito glucurónico. Con base en los resultados de farmacocinética poblacional, la depuración oral aparente de tafamidis meglumina es de 0.228 L/h (0.263 L/h para el tafamidis) y la vida media promedio de la población es de aproximadamente 49 horas.

Linealidad del Tiempo y de la Dosis

La exposición de una dosificación diaria con el tafamidis meglumina aumentó al incrementar la dosis hasta una dosis única de 480 mg y en el caso de dosis múltiples hasta 80 mg por día. En general, los incrementos fueron proporcionales o casi proporcionales a las dosis.

El tafamidis 61 mg brinda exposiciones en estado de equilibrio ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC) equivalentes al tafamidis meglumina 80 mg (administrado con cuatro cápsulas de 20 mg), que se administró a pacientes con ATTR-CM en el estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Tabla 1).

Tabla 1: Farmacocinética Comparativa del Tafamidis 61 mg Cápsula y del Tafamidis Meglumina Administrado con Cuatro Cápsulas de 20 mg

Parámetros (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 _{tau} (µg·h/mL)	Tafamidis 61 mg cápsula (Prueba) frente al Tafamidis meglumina con cuatro cápsulas de 20 mg (Referencia)	170.0	166.2	102.28	(97.99, 106.76)
C _{máx} (µg/mL)		8.553	9.087	94.12	(89.09, 99.42)

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; mg= miligramo; µg= microgramo; mL= mililitro; ABC_{tau}= área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta el tiempo tau, el intervalo de dosificación, donde tau= 24 horas para la dosificación diaria; C_{máx}= concentración sérica máxima.

^a Las proporciones y los IC del 90% se expresan como porcentajes.

La vida media promedio y la depuración oral fueron similares después de la administración repetida y única de la dosis de 20 mg de tafamidis meglumina, lo que indica una ausencia de inducción o inhibición del metabolismo del tafamidis.

Los resultados de una única dosis diaria de tafamidis meglumina de 15 mg a 60 mg durante 14 días demostraron que el estado de equilibrio (EE) se logró el Día 14.

Interacciones Medicamentosas

No se observaron efectos significativos en la farmacocinética del midazolam (un sustrato del CYP3A4) ni en la formación de su metabolito activo (1-hidroximidazolam) cuando se administró una dosis única de 7.5 mg del midazolam antes y después del régimen de 14 días del tafamidis meglumina 20 mg diarios. La exposición sistémica general (ABC_{0-∞}) y depuración total (CL/F) del midazolam mostraron ser equivalentes. Además, el tafamidis no indujo actividad del CYP3A4 en ninguno de los pacientes masculinos o femeninos.

Farmacocinética en Grupos Especiales de Pacientes

Pacientes de edad avanzada: Basados en los resultados de farmacocinética poblacional, los pacientes ≥ 65 años tuvieron, en promedio, una estimación de un 15% inferior de depuración oral aparente en un estado de equilibrio cuando se los comparó con pacientes menores de 65 años. Sin embargo, la diferencia en la depuración genera aumentos de $<20\%$ en la $C_{\text{máx}}$ y ABC medios, en comparación con sujetos más jóvenes, y no es significativa clínicamente.

Pacientes con insuficiencia renal: Vyndamax® no ha sido evaluado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. El tafamidis se metaboliza principalmente por glucuronidación y posiblemente se excreta por medio de la vía hepatobiliar. La influencia de la depuración de creatinina en la farmacocinética (PK) del tafamidis se evaluó en un análisis de la farmacocinética poblacional en pacientes con depuración de creatinina >18 mL/min. Las estimaciones farmacocinéticas revelaron que no hay una diferencia en la depuración oral aparente del tafamidis en pacientes con depuración de creatinina <80 mL/min en comparación con quienes tenían una depuración de creatinina ≥ 80 mL/min. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se tienen datos limitados disponibles en pacientes con insuficiencia renal severo (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min).

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis para la insuficiencia hepática de leve a moderada. Los datos farmacocinéticos indicaron una reducción de la exposición sistémica (aproximadamente 40%) y un aumento de la depuración total (0.52 L/h frente a 0.31 L/h) del tafamidis meglumina en pacientes con insuficiencia hepática moderada (incluso con un puntaje Child-Pugh de 7 a 9) en comparación con los pacientes sanos. Debido a que los niveles de TTR son menores en los pacientes con insuficiencia hepática moderada que en los pacientes sanos, la exposición de Vyndamax® relacionada con la cantidad de TTR bastará para estabilizar el tetrámero de TTR en estos pacientes. La exposición a Vyndamax® fue similar entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los sujetos sanos.

Se desconoce la exposición a Vyndamax® en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Propiedades Farmacodinámicas

El tafamidis es un estabilizante selectivo de la TTR. El tafamidis se une con cooperatividad negativa a los dos lugares de unión de tiroxina en la forma tetramérica nativa de la TTR, lo que previene la disociación en monómeros, el paso que limita la tasa en el proceso amiloidogénico. La inhibición de la disociación del tetrámero de TTR brinda la justificación para el consumo de Vyndamax® para reducir la mortalidad por toda causa y la hospitalización por eventos cardiovasculares en pacientes con ATTR-CM.

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

Vyndamax® estabilizó tanto el tetrámero de TTR de tipo salvaje como los tetrámeros de 14 variantes de TTR analizadas clínicamente después de una única dosis diaria. El tafamidis también estabilizó el tetrámero de TTR de otras 25 variantes analizadas *ex vivo*, lo que demuestra la estabilización de la TTR en 40 genotipos de TTR amiloidogénicos.

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

Se encontró que ninguno de los siguientes parámetros modifica la respuesta farmacodinámica de Vyndamax®: raza (no japonés frente a japonés), tipo de paciente (voluntario sano, ATTR-CM) o genotipo.

Estudios Clínicos

ATTR-CM

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

Se aleatorizó a los pacientes en grupos de tafamidis meglumina 20 mg (n= 88) u 80 mg [administrados con cuatro cápsulas de tafamidis meglumina 20 mg] (n= 176) o 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. Se estratificó la asignación del tratamiento por la presencia o ausencia de un genotipo variante TTR, así como también por la severidad del valor inicial de la enfermedad (Clase de la NYHA). La Tabla 2 describe los datos demográficos y 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)
Femenino	23 (8.7)	20 (11.3)
Genotipo TTR-cantidad (%)		
ATTRm	63 (23.9)	43 (24.3)
ATTRwt	201 (76.1)	134 (75.7)
Clase de la NYHA-cantidad (%)		
Clase I de la NYHA	24 (9.1)	13 (7.3)
Clase II de la NYHA	162 (61.4)	101 (57.1)
Clase III de la NYHA	78 (29.5)	63 (35.6)

Abreviaturas: ATTRm= amiloide por transtiretina variante, ATTRwt= amiloide por transtiretina de tipo salvaje, NYHA= Asociación de Cardiología de Nueva York.

Durante el análisis primario, se utilizó una combinación jerárquica que aplica el método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) a la mortalidad por todas las causas y la frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares, que se definió como la cantidad de veces que un paciente es hospitalizado (es decir, ingresado a un hospital) por la morbilidad relacionada con eventos cardiovasculares. El método comparó a cada paciente con cada uno de los otros pacientes en cada estrato de una manera pareja que sigue un modo jerárquico al usar la mortalidad por todas las causas seguida por la frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares cuando los pacientes no se pueden diferenciar sobre la base de la mortalidad.

Este análisis demostró una disminución significativa ($p= 0.0006$) en la mortalidad por todas las causas y la frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares en el grupo de dosis con el tafamidis combinada de 20 mg y de 80 mg frente al grupo con el placebo (Tabla 3).

Tabla 3: Análisis Primario mediante el Método Finkelstein-Schoenfeld (F-S) de Mortalidad por Todas las Causas y Frecuencia de Hospitalizaciones Relacionadas con Eventos Cardiovasculares

Análisis Primario	Tafamidis Combinado N= 264	Placebo N= 177
Cantidad (%) de pacientes vivos* al Mes 30	186 (70.5)	101 (57.1)
Promedio de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares durante 30 meses (por paciente por año) entre aquellos vivos al Mes 30†	0.297	0.455
Valor p del Método F-S	0.0006	

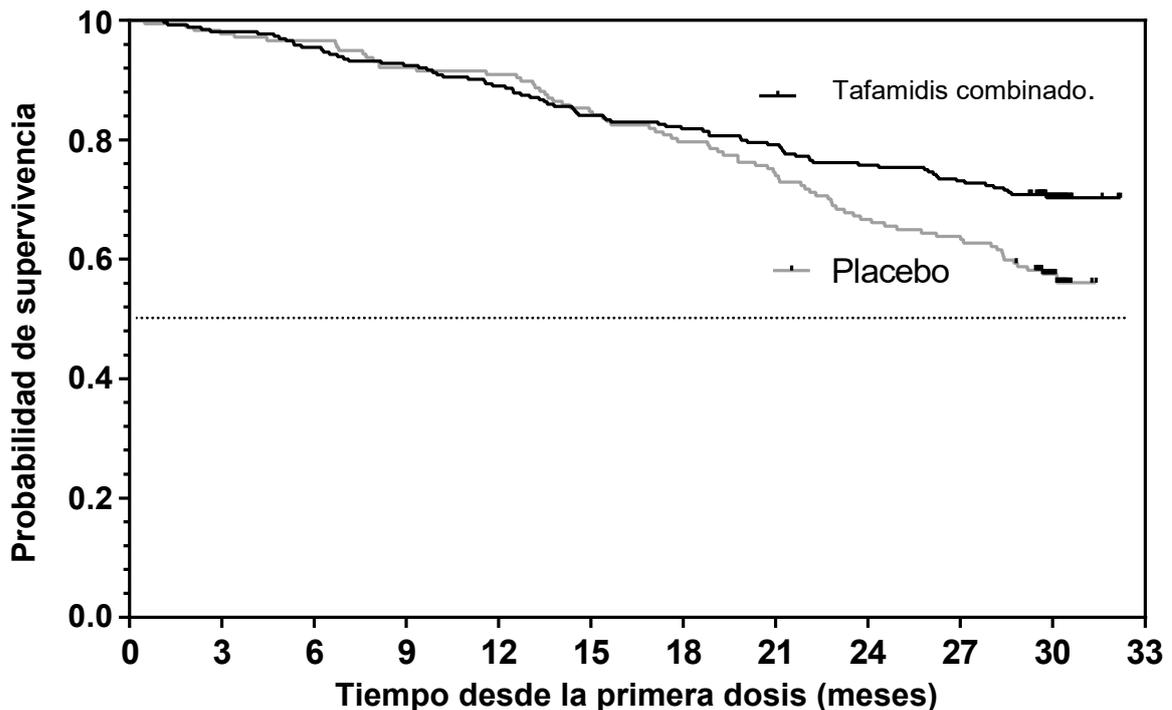
* Se considera que el trasplante de corazón y la implantación de un dispositivo mecánico de asistencia cardiaca son indicadores del acercamiento a la etapa final. Como tal, estos pacientes son tratados en el análisis como equivalente a la muerte. Por lo tanto, no se incluye a estos pacientes en el recuento de "Cantidad de pacientes vivos al Mes 30" aún si estos pacientes están vivos basándose en la evaluación de seguimiento del estado vital durante 30 meses.

† Descripción media entre aquellos que sobrevivieron al mes 30.

El análisis de los componentes individuales del análisis primario (mortalidad por todas las causas y hospitalización relacionada con eventos cardiovasculares) también demostró reducciones significativas en el tafamidis frente al placebo.

El cociente de riesgos instantáneos de la mortalidad por todas las causas del modelo Cox de riesgos proporcionales en el tafamidis combinado fue 0.698 (IC del 95% 0.508, 0.958), lo que indicó una reducción del 30.2% en el riesgo de la muerte relativa en el grupo de pacientes con placebo (p= 0.0259). Se presenta en la Figura 1 un gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta el evento mortalidad por todas las causas.

Figura 1: Mortalidad por Todas las Causas*



Sujetos que permanecen en riesgo
(Eventos acumulados)

Combinado	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
Tafamidis	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 cardiacos y dispositivos mecánicos de asistencia cardiaca tratados como muerte. El cociente de riesgos del modelo de Cox de riesgos proporcionales con el tratamiento, el genotipo TTR (variante y de tipo salvaje), y la clasificación inicial de la Asociación de Cardiología de Nueva York (Clases I y II de la NYHA combinadas y Clase III de la NYHA) como factores.

Las hospitalizaciones relacionadas con los eventos cardiovasculares fueron significativamente menores con el tafamidis comparado con el placebo, con una disminución en el riesgo del 32.4% (Tabla 4).

Tabla 4: Frecuencia de Hospitalización Relacionada con Eventos Cardiovasculares

	Tafamidis Combinado N= 264	Placebo N= 177
Cantidad (%) total de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares	138 (52.3)	107 (60.5)

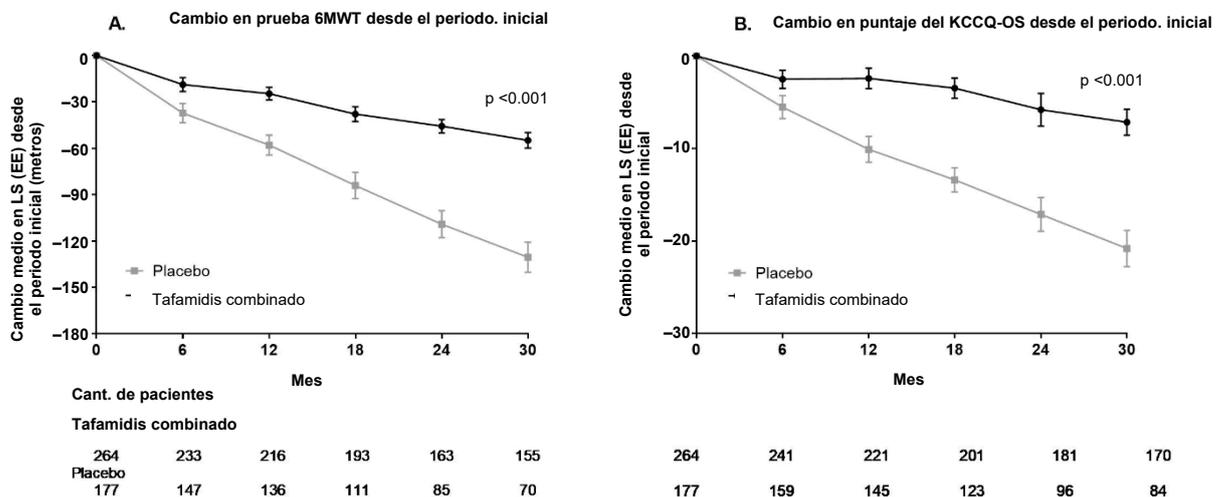
Hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares por año*	0.4750	0.7025
Diferencias en el tratamiento con el tafamidis combinado frente al placebo (cociente de riesgo relativo)*	0.6761	
Valor p*	<0.0001	

Abreviatura: NYHA= Asociación de Cardiología de Nueva York.

* Este análisis se basó en el modelo de regresión de Poisson con el tratamiento, el genotipo TTR (variante y de tipo salvaje), la Clasificación del periodo inicial de la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA) (Clases I y II combinada de la NYHA y Clase III de la NYHA), el tratamiento por la interacción del genotipo TTR y el tratamiento según la clasificación inicial de la NYHA como factores.

El efecto de tratamiento del tafamidis en la capacidad funcional y el estado de salud se evaluó con la Prueba de caminata de 6 minutos (6MWT, por sus siglas en inglés) y el puntaje del Resumen general del cuestionario de cardiomiopatía de la ciudad de Kansas (KCCQ-OS, por sus siglas en inglés). Se observó por primera vez un efecto de tratamiento significativo que favoreció al tafamidis al Mes 6 y se mantuvo coherente hasta el Mes 30 en la distancia de la 6MWT y en el puntaje del KCCQ-OS (Figura 2 y Tabla 5).

Figura 2: Cambio del Periodo Inicial hasta el Mes 30 en la Distancia de la 6MWT y del Puntaje del KCCQ-OS:



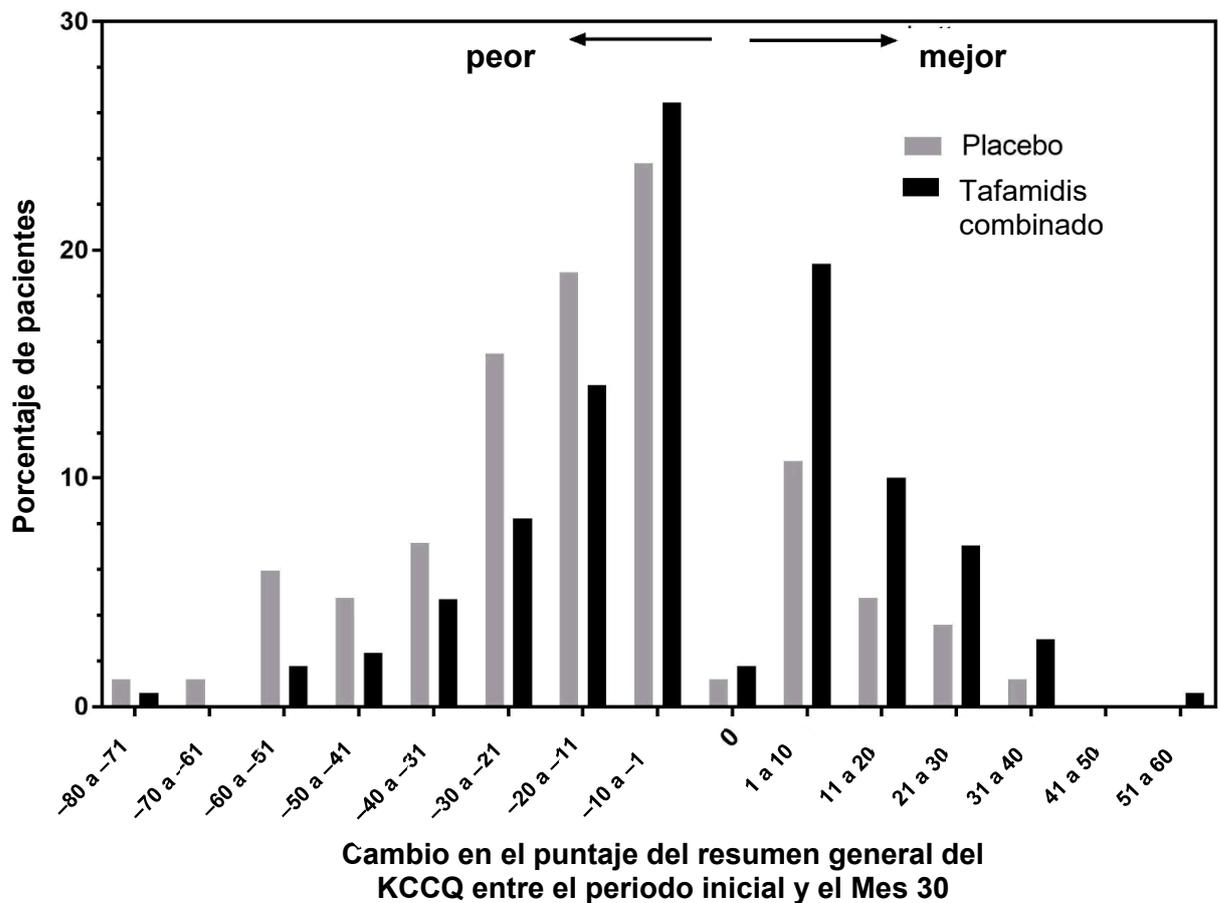
Abreviaturas: 6MWT= prueba de caminata de 6 minutos, KCCQ-OS= resumen general del cuestionario de miocardiopatía de la ciudad de Kansas.

La figura A muestra los cambios desde el Periodo inicial hasta el Mes 30 en el tafamidis combinado comparado con los pacientes tratados con el placebo en la distancia de la 6MWT.

La figura B muestra los cambios desde el periodo inicial hasta el Mes 30 en el tafamidis combinado comparado con los pacientes tratados con el placebo en el puntaje del KCCQ-OS.

El puntaje del KCCQ-OS está compuesto por cuatro campos incluido el Síntoma Total (la Frecuencia del Síntoma y la Carga del Síntoma), la Limitación Física, la Calidad de Vida y la Limitación Social. Los cuatro campos favorecieron significativamente al tafamidis comparado con el placebo al Mes 30 (Figura 2 y Tabla 5). Los puntajes de los campos y el KCCQ-OS varían dentro de un rango del 0 al 100, donde los puntajes más altos reflejan un mejor estado de salud. La distribución acumulativa y la distribución en el cambio desde el periodo inicial hasta Mes 30 en el KCCQ-OS muestra que la proporción de pacientes con puntajes en declive fue más baja en el grupo tratado con el tafamidis combinado comparado con el grupo tratado con el placebo (Figura 3).

Figura 3: Histograma de Cambio desde el Periodo Inicial hasta el Mes 30 en el KCCQ-OS



Abreviatura: KCCQ-OS= resumen general del cuestionario de miocardiopatía de la ciudad de Kansas.

Tabla 5: La 6MWT y el KCCQ-OS y los Puntajes de los Campos del Componente

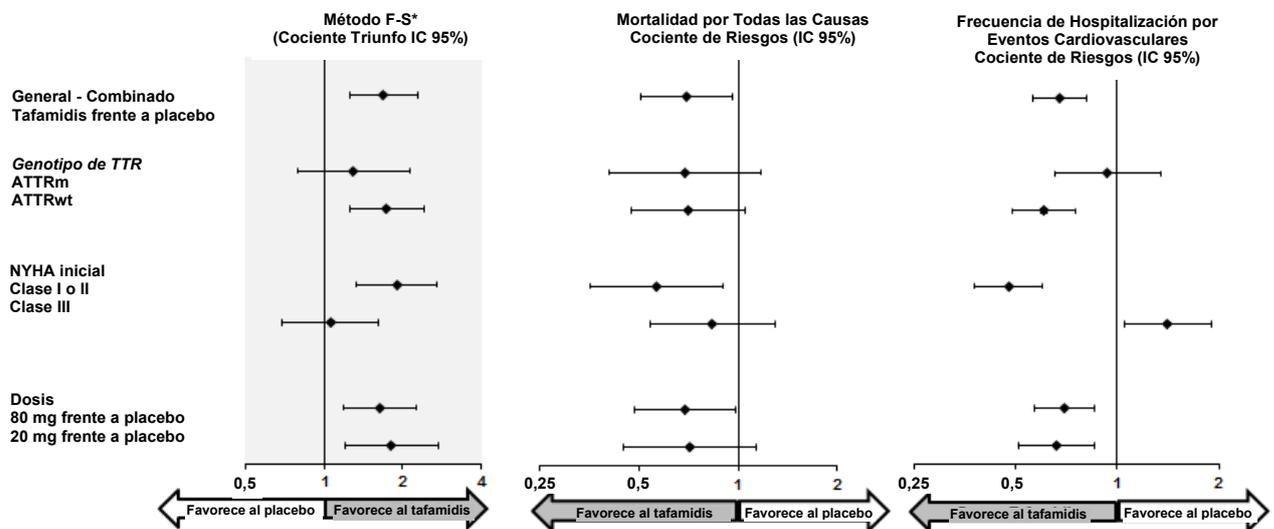
Criterios de Valoración	Media del Periodo Inicial (DE)		Cambio Respecto al Periodo Inicial hasta el Mes 30, Media LS (EE)		Tratamiento de Diferencia Respecto del Placebo Medio LS (IC del 95%)	Valor p
	Tafamidis Combinado N= 264	Placebo N= 177	Tafamidis Combinado	Placebo		
6MWT (metros)	350.55 (121.30)	353.26 (125.98)	-54.87 (5.07)	-130.55 (9.80)	75.68 (57.56, 93.80)	p <0.0001
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= resumen general del cuestionario de miocardiopatía de la ciudad de Kansas; LS= mínimos cuadrados; IC= intervalo de confianza; TS= síntoma total; SF= frecuencia del síntoma; SB= carga del síntoma; PL= limitación física; QL= calidad de vida; SL= limitación social.

Al Mes 1 una proporción significativamente más grande de pacientes en el grupo de pacientes tratados con el tafamidis combinado (211/245 [86.1%] pacientes) demostraron la estabilización de TTR que se observó en pacientes del grupo de pacientes tratados con el placebo (6/170 [3.5%] pacientes) ($p < 0.0001$).

Los resultados del método F-S representados por el cociente de triunfo en el criterio de valoración combinado y sus componentes (mortalidad por todas las causas y la frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares) favoreció consistentemente al tafamidis frente al placebo en todos los subgrupos (de tipo salvaje, variante y Clase I, II y III de la NYHA) a excepción de la frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares en la Clase III de la NYHA (Figura 4). El cociente del triunfo es la cantidad de pares de pacientes tratados “triumfantes” dividido por la cantidad de pares de pacientes con el placebo “triumfantes”. Los análisis del 6MWT y del KCCQ-OS también favorecieron al tafamidis en comparación con el placebo en cada subgrupo.

Figura 4: Resultados del Método F-S y Componentes por Subgrupo y Dosis



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

* Los resultados de F-S presentados al utilizar el cociente de triunfo (basados en la mortalidad por todas las causas y la frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares).

Los trasplantes cardiacos y dispositivos mecánicos de asistencia cardiaca tratados como muerte.

Al aplicar el método F-S a cada grupo de dosis individualmente, el tafamidis redujo la combinación de la mortalidad por todas las causas y la frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares para los grupos con dosis de 80 mg y 20 mg comparado con el grupo tratado con el placebo ($p = 0.0030$ y $p = 0.0048$, respectivamente).

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

Los marcadores biológicos asociados con la insuficiencia cardiaca (NT-proBNP y Troponina I) se diferenciaron entre las dosis de 80 mg y 20 mg. Para el NT-proBNP, la diferencia media de mínimos cuadrados en el cambio desde el periodo inicial hasta el Mes 30 desde el placebo hasta el tafamidis meglumina 20 mg fue -1417.02 pg/mL (EE= 743.38) y para 80 mg fue -2587.54 pg/mL (EE= 570.25). Además, la diferencia media de mínimos cuadrados entre las dosis de 20 mg y 80 mg fue de 1170.51 pg/mL (EE= 587.31) ($p = 0.0468$), lo que favoreció al grupo de la dosis de 80 mg. Resultados similares se observaron en la Troponina I donde la diferencia media de mínimos cuadrados en el cambio desde el periodo inicial hasta el Mes 30 desde el placebo hasta el tafamidis meglumina 20 mg fue de -0.06 ng/mL (EE=0.045) y para el

de 80 mg fue de -0.10 ng/mL (EE= 0.018). La diferencia media de mínimos cuadrados entre las dosis de 20 mg y 80 mg para la Troponina I fue de 0.05 ng/mL (EE= 0.04) ($p= 0.2479$), lo que favoreció al grupo de la dosis de 80 mg.

En comparación con la mortalidad por todas las causas en el estudio de extensión por dosis, el cociente de riesgos fue de 0.8976 (IC del 95% 0.5711, 1.4108), lo que indica una disminución del 10.2% en el riesgo de muerte en los pacientes que reciben 80 mg en comparación con los pacientes que reciben 20 mg ($p= 0.6395$).

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes de Vyndamax®.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Los estudios en animales han demostrado una toxicidad del desarrollo (consulte la Sección 12. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. No se recomienda consumir Vyndamax® durante el embarazo. Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar anticonceptivos adecuados cuando tomen Vyndamax®, además deben continuar con el uso de anticonceptivos adecuados durante 1 mes luego del término del tratamiento con Vyndamax® (consulte la Sección 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

No se ha realizado un estudio en pacientes después de un trasplante órgano. No se ha establecido la eficacia ni seguridad de Vyndamax® en pacientes después de un trasplante de órgano.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Vyndamax® sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Mujeres con potencial reproductivo

Las mujeres con potencial reproductivo deberían utilizar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con Vyndamax® y, debido a la vida media prolongada, durante un mes más después de la interrupción del tratamiento. No se recomienda la administración de Vyndamax® en mujeres con potencial reproductivo que no utilicen anticonceptivos.

Embarazo

No existen datos adecuados sobre la administración de Vyndamax® a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad del desarrollo (consulte la Sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. No se recomienda consumir Vyndamax® durante el embarazo.

Se ha implementado un programa de Vigilancia Mejorada para los Resultados del Embarazo del Tafamidis (TESPO, por sus siglas en inglés), a fin de monitorear los resultados de las mujeres embarazadas expuestas a Vyndamax®. Si una mujer que está siendo tratada con Vyndamax® queda embarazada, se recomienda a los profesionales de la salud o a los médicos informar sobre el embarazo poniéndose en contacto con la oficina local del Titular de la Autorización de Comercialización.

Lactancia

No se ha estudiado el efecto de Vyndamax® en lactantes tras la administración del medicamento a las madres. Sin embargo, los datos no clínicos demuestran que el tafamidis es secretado en la leche de las ratas en periodo de lactancia. No existen datos clínicos disponibles que respalden la presencia del tafamidis en la leche materna humana. Debido a que muchos medicamentos

son excretados en leche humana, se deberá tener precaución al administrar Vyndamax® a una mujer en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hubo efectos del tafamidis en la fertilidad, el rendimiento reproductivo ni en las conductas de apareamiento en ratas, en ninguna de las dosis administradas (consulte la Sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

ATTR-CM

Los datos de los ensayos clínicos reflejan la exposición de 377 pacientes con ATTR-CM a 20 mg u 80 mg (administradas en cuatro cápsulas de 20 mg) de tafamidis meglumina diariamente en un promedio de 24.5 meses (entre el día 1 y 111 meses). La población incluyó pacientes adultos diagnosticados con ATTR-CM, la mayoría (aproximadamente el 90%) de estos pacientes tenían un periodo inicial de Clase II o Clase III según la clasificación de la NYHA (Asociación de Cardiología de Nueva York). La edad media fue de aproximadamente 75 años (entre 46 años y 91 años); una mayoría eran hombres (>90%), y aproximadamente el 82% eran caucásicos.

Se evaluaron los eventos adversos en los ensayos clínicos de ATTR-CM con Vyndamax® en un ensayo controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR-CM (consulte la Sección Propiedades Farmacodinámicas). La frecuencia de los eventos adversos en pacientes tratados con el tafamidis meglumina 20 mg u 80 mg fue similar y comparable a la de los pacientes tratados con el placebo.

Una menor proporción de pacientes tratados con Vyndamax® comparado con los pacientes tratados con placebo suspendió el tratamiento debido a un evento adverso en el ensayo clínico controlado con el placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR-CM [40 (22.7%), 16 (18.2%), y 51 (28.8%) de tafamidis meglumina 80 mg [administrados como cuatro cápsulas de 20 mg], tafamidis meglumina 20 mg y grupos placebo, respectivamente].

Se identificó una reacción adversa de diarrea después de la comercialización en la población de ATTR-CM y se enlista a continuación según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA.

Tabla 6: Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Diarrea*

*Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada después de la comercialización.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

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

Los estudios *in vitro* sugieren que es poco probable que tafamidis provoque interacciones medicamentosas en concentraciones clínicamente relevantes con sustratos de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) sistémicamente. Tafamidis puede inhibir las actividades intestinales de UGT1A1.

Tafamidis mostró un bajo potencial para inhibir la proteína resistente a múltiples medicamentos (MDR1) (también conocida como glucoproteína P; P-gp) de forma sistémica en el tracto

Pfizer

gastrointestinal (GI), transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), transportador de múltiples medicamentos y de extrusión de toxinas 1 (MATE1) y MATE2K, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y OATP1B3 en concentraciones clínicamente relevantes.

Tafamidis tiene el potencial para inhibir el transportador de eflujo BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama) y puede incrementar la exposición sistémica de sustratos de este transportador (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, imatinib). En un estudio clínico en participantes sanos, la exposición del sustrato de BCRP rosuvastatina aumentó aproximadamente 2 veces tras dosis múltiples del tafamidis 61 mg diariamente.

Tafamidis puede tener el potencial para inhibir el transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1) y puede generar interacciones medicamentosas con sustratos de este transportador (p. ej., medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Sin embargo, se llevaron a cabo otras evaluaciones de riesgo basadas en el modelo de valor R ($ABC_i/ABC = 1 + (C_{max,u}/K_i)$), y se determinó que el cambio máximo previsto en el ABC de sustratos de OAT1 fue <1.25 para la dosis diaria del tafamidis meglumina 20 mg, para la dosis diaria del tafamidis meglumina 80 mg y para la dosis diaria del tafamidis 61 mg; por ello, no se espera que la inhibición del transportador OAT1, por parte del tafamidis, provoque interacciones clínicamente significativas.

El tafamidis no inhibe el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). En un estudio clínico en participantes sanos, la depuración renal del sustrato de OAT3 rosuvastatina no cambió tras dosis múltiples del tafamidis 61 mg a diario.

No se han hecho estudios de interacción donde se evalúe el efecto de otros medicamentos sobre el tafamidis.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Tafamidis puede reducir las concentraciones séricas de la tiroxina total, sin un acompañamiento del cambio en la tiroxina libre (T4) o la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Es posible que esta observación en los valores totales de tiroxina sea el resultado de la unión reducida a tiroxina o el reemplazo de transtiretina (TTR) debido a la alta afinidad de unión que tiene el tafamidis con el receptor de la tiroxina de TTR. No se observaron hallazgos clínicos correspondientes que sean coherentes con la disfunción tiroidea.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Los datos no clínicos demostraron la ausencia de un riesgo especial para el ser humano, con base de los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas en ratas y perros, fertilidad y desarrollo embrionario temprano, genotoxicidad y carcinogenicidad potencial. No existe evidencia de la incidencia elevada de neoplasia en un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas que estuvieron expuestas hasta 18 veces en el ABC en humanos a dosis clínicas del tafamidis 61 mg. No existe evidencia de la incidencia elevada de neoplasia en ratones transgénicos (Tg)-rasH2 después de la administración diaria repetida durante 26 semanas y que estuvieron expuestas hasta 9.6 veces en el ABC en humano a dosis clínicas del tafamidis 61 mg. En este estudio, se detectaron lesiones no neoplásicas significativas en los riñones (nefrosis) y en el hígado (hipertrofia centrolobulillar y necrosis en células individuales) de ratones T-rasH2 con niveles de dosis ≥ 2.8 veces la dosis clínica del tafamidis 61 mg. En los estudios de toxicidad y carcinogenicidad de dosis repetidas, el hígado y/o el riñón aparecieron como órganos afectados por la toxicidad en las diferentes especies analizadas. Se observaron efectos en el hígado a exposiciones aproximadamente ≥ 0.7 veces la exposición en humanos a dosis de tafamidis 61 mg. Se detectó nefrosis renal solamente en ratones (Tg)-rasH2 machos con una incidencia y severidad más altas a 90 mg/kg/día y no se observaron en ≤ 30 mg/kg/día, con valores del ABC₂₄ correspondiente, que fue ≤ 2.8 veces el ABC₂₄ en humanos en estado de equilibrio en las dosis clínicas de tafamidis 61 mg.

Fertilidad

No hubo efectos del tafamidis meglumina en la fertilidad, rendimiento reproductivo ni en las conductas de apareamiento en ratas, en ninguna de las dosis administradas. Las ratas recibieron dosis diarias (5, 15 y 30 mg/kg/día) antes del apareamiento (durante al menos 15 días para las hembras y 28 días para los machos), durante el periodo de apareamiento y hasta el día anterior a la finalización de los machos y hasta la implantación de las hembras (Día de gestación 7). No se observaron efectos adversos en ratas macho respecto a la toxicidad, la fertilidad y la conducta de apareamiento en ninguna de las dosis. Debido a que no ocurrieron efectos reproductivos durante la prueba de las dosis más altas, el nivel de efecto paternal y maternal que no se observó en la toxicidad reproductiva del tafamidis meglumina es >30 mg/kg/día (dosis equivalente para humanos del tafamidis meglumina >4.8 mg/kg/día) y es >5.5 veces, la dosis clínica del tafamidis 61 mg.

Toxicidad del Desarrollo

En un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos, se observó un leve incremento en las malformaciones y variaciones esqueléticas, se redujo la supervivencia embriofetal y también redujo los pesos del cuerpo del feto en el cociente del ABC₂₄ con ≥ 2.1 veces, con base en el ABC en humanos en estado de equilibrio con la dosis clínica de tafamidis 61 mg. 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 de gestación 7 hasta el día 17 resultó en una disminución de los pesos de los fetos en ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 9.5 veces en el ABC en humanos en la dosis clínica del tafamidis 61 mg). No hubo efectos sobre la morfología del feto.

En un estudio durante el desarrollo pre y posnatal de ratas con el tafamidis, se les administró oralmente a las ratas preñadas el tafamidis meglumina en dosis de 5, 15 o 30 mg/kg/día desde el día de gestación 7 hasta el día de lactancia 20. Se detectó una reducción en la supervivencia de las crías y una reducción en el peso de las crías con dosis de 15 y 30 mg/kg/día. Se asoció la reducción del peso de las crías macho con la maduración sexual tardía (separación del prepucio) en 15 mg/kg/día. Se observó un deterioro del desempeño en la prueba del laberinto acuático para el aprendizaje y la memoria en 15 mg/kg/día. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL por sus siglas en inglés) en la viabilidad y el crecimiento en las crías de la generación F1 con administración de dosis maternal durante la preñez y la lactancia con el tafamidis fue de 5 mg/kg/día (dosis equivalente para humanos de tafamidis=0.8 mg/kg/día), una dosis aproximadamente 0.92 veces la dosis clínica del tafamidis 61 mg.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

Cardiomiopatía amiloidea por transtiretina (ATTR-CM)

La dosis recomendada de Vyndamax® es 61 mg de tafamidis una vez al día por vía oral (consulte la Sección Farmacocinética y farmacodinamia). Vyndamax® se puede consumir con o sin alimentos.

Una sola cápsula de tafamidis 61 mg es bioequivalente al tafamidis meglumina 80 mg (cuatro cápsulas de tafamidis meglumina 20 mg) y no se puede intercambiar sobre la base de un mg (consulte la Sección Farmacocinética y Farmacodinámica).

Poblaciones Especiales

Pediátricas

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (consulte Sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Insuficiencia Renal o Hepática

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada. Vyndamax® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Método de Administración

Administración oral.

La cápsula debe tragarse completa y no debe aplastarse ni cortarse. Vyndamax® se puede consumir acompañada o no de alimentos.

Si se olvidó una dosis, el paciente debe tomarla tan pronto lo recuerde. Si casi es tiempo de la próxima dosis, el paciente debe saltarse la dosis que olvidó y tomar la próxima dosis de manera regular. No se debe duplicar la dosis.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Existen experiencias clínicas mínimas con la sobredosis. Durante los ensayos clínicos, dos pacientes diagnosticados con ATTR-CM ingirieron accidentalmente una dosis única del tafamidis meglumina de 160 mg sin la aparición de algún evento adverso que se pudiera relacionar. La dosis más alta del tafamidis meglumina administrada en voluntarios sanos en un ensayo clínico fue de 480 mg como dosis única. Hubo un único evento adverso relacionado con el tratamiento de orzuelo leve con esta dosis.

15. PRESENTACIONES

Caja con 30 cápsulas e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Vía de administración: oral.

Léase instructivo anexo.

Consérvese a no más de 25°C.

Su venta requiere receta médica.

Este medicamento deberá ser recetado únicamente por médicos especialistas.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com o a la línea telefónica de Pfizer: 800 401 2002

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca,

Zona Industrial, C.P. 50140,

Toluca, México, México.

Para control interno de Pfizer

Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	03May23
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	25-May-23
Médico que revisó:	Martha Pastrana
Fecha de revisión:	17May23
Referencia:	CDSv11.0 (13Apr23)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en la sección: 9. Reacciones secundarias y adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Vyndamax[®] Tafamidis Cápsula 61 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Vyndamax[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Tafamidis

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsula

Cada cápsula contiene:

<i>Tafamidis</i>	61 mg
Excipiente cbp	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Vyndamax[®] está indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con cardiomiopatía hereditaria o de tipo salvaje para reducir la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones por eventos cardiovasculares.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes de Vyndamax[®].

6. PRECAUCIONES GENERALES

Los estudios en animales han demostrado una toxicidad del desarrollo (consulte la Sección 12. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. No se recomienda consumir Vyndamax[®] durante el embarazo. Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar anticonceptivos adecuados cuando tomen Vyndamax[®], además deben continuar con el uso de anticonceptivos adecuados durante 1 mes luego del término del tratamiento con Vyndamax[®] (consulte la Sección 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

No se ha realizado un estudio en pacientes después de un trasplante órgano. No se ha establecido la eficacia ni seguridad de Vyndamax[®] en pacientes después de un trasplante de órgano.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Vyndamax[®] sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Mujeres con potencial reproductivo

Las mujeres con potencial reproductivo deberían utilizar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con Vyndamax[®] y, debido a la vida media prolongada, durante un mes más después de la interrupción del tratamiento. No se recomienda la administración de Vyndamax[®] en mujeres con potencial reproductivo que no utilicen anticonceptivos.

Pfizer

LLD_Mex_CDSv11.0_13Abr2023_v1

15 de 20

Embarazo

No existen datos adecuados sobre la administración de Vyndamax® a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad del desarrollo (consulte la Sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. No se recomienda consumir Vyndamax® durante el embarazo.

Se ha implementado un programa de Vigilancia Mejorada para los Resultados del Embarazo del Tafamidis (TESPO, por sus siglas en inglés), a fin de monitorear los resultados de las mujeres embarazadas expuestas a Vyndamax®. Si una mujer que está siendo tratada con Vyndamax® queda embarazada, se recomienda a los profesionales de la salud o a los médicos informar sobre el embarazo poniéndose en contacto con la oficina local del Titular de la Autorización de Comercialización.

Lactancia

No se ha estudiado el efecto de Vyndamax® en lactantes tras la administración del medicamento a las madres. Sin embargo, los datos no clínicos demuestran que el tafamidis es secretado en la leche de las ratas en periodo de lactancia. No existen datos clínicos disponibles que respalden la presencia del tafamidis en la leche materna humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en leche humana, se deberá tener precaución al administrar Vyndamax® a una mujer en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hubo efectos del tafamidis en la fertilidad, el rendimiento reproductivo ni en las conductas de apareamiento en ratas, en ninguna de las dosis administradas (consulte la Sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

ATTR-CM

Los datos de los ensayos clínicos reflejan la exposición de 377 pacientes con ATTR-CM a 20 mg u 80 mg (administradas en cuatro cápsulas de 20 mg) de tafamidis meglumina diariamente en un promedio de 24.5 meses (entre el día 1 y 111 meses). La población incluyó pacientes adultos diagnosticados con ATTR-CM, la mayoría (aproximadamente el 90%) de estos pacientes tenían un periodo inicial de Clase II o Clase III según la clasificación de la NYHA (Asociación de Cardiología de Nueva York). La edad media fue de aproximadamente 75 años (entre 46 años y 91 años); una mayoría eran hombres (>90%), y aproximadamente el 82% eran caucásicos.

Se evaluaron los eventos adversos en los ensayos clínicos de ATTR-CM con Vyndamax® en un ensayo controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR-CM (consulte la Sección Propiedades Farmacodinámicas). La frecuencia de los eventos adversos en pacientes tratados con el tafamidis meglumina 20 mg u 80 mg fue similar y comparable a la de los pacientes tratados con el placebo.

Una menor proporción de pacientes tratados con Vyndamax® comparado con los pacientes tratados con placebo suspendió el tratamiento debido a un evento adverso en el ensayo clínico controlado con el placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR-CM [40 (22.7%), 16 (18.2%), y 51 (28.8%) de tafamidis meglumina 80 mg [administrados como cuatro cápsulas de 20 mg], tafamidis meglumina 20 mg y grupos placebo, respectivamente].

Se identificó una reacción adversa de diarrea después de la comercialización en la población de ATTR-CM y se enlista a continuación según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA.

Tabla 6: Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Diarrea*

*Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada después de la comercialización.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

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

Los estudios *in vitro* sugieren que es poco probable que tafamidis provoque interacciones medicamentosas en concentraciones clínicamente relevantes con sustratos de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) sistémicamente. Tafamidis puede inhibir las actividades intestinales de UGT1A1.

Tafamidis mostró un bajo potencial para inhibir la proteína resistente a múltiples medicamentos (MDR1) (también conocida como glucoproteína P; P-gp) de forma sistémica en el tracto gastrointestinal (GI), transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), transportador de múltiples medicamentos y de extrusión de toxinas 1 (MATE1) y MATE2K, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y OATP1B3 en concentraciones clínicamente relevantes.

Tafamidis tiene el potencial para inhibir el transportador de eflujo BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama) y puede incrementar la exposición sistémica de sustratos de este transportador (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, imatinib). En un estudio clínico en participantes sanos, la exposición del sustrato de BCRP rosuvastatina aumentó aproximadamente 2 veces tras dosis múltiples del tafamidis 61 mg diariamente.

Tafamidis puede tener el potencial para inhibir el transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1) y puede generar interacciones medicamentosas con sustratos de este transportador (p. ej., medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Sin embargo, se llevaron a cabo otras evaluaciones de riesgo basadas en el modelo de valor R ($ABC_i/ABC = 1 + (C_{máx,u}/K_i)$), y se determinó que el cambio máximo previsto en el ABC de sustratos de OAT1 fue <1.25 para la dosis diaria del tafamidis meglumina 20 mg, para la dosis diaria del tafamidis meglumina 80 mg y para la dosis diaria del tafamidis 61 mg; por ello, no se espera que la inhibición del transportador OAT1, por parte del tafamidis, provoque interacciones clínicamente significativas.

El tafamidis no inhibe el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). En un estudio clínico en participantes sanos, la depuración renal del sustrato de OAT3 rosuvastatina no cambió tras dosis múltiples del tafamidis 61 mg a diario.

No se han hecho estudios de interacción donde se evalúe el efecto de otros medicamentos sobre el tafamidis.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Los datos no clínicos demostraron la ausencia de un riesgo especial para el ser humano, con base de los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas en ratas y perros, fertilidad y desarrollo embrionario temprano, genotoxicidad y carcinogenicidad potencial. No existe evidencia de la incidencia elevada de neoplasia en un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas que estuvieron expuestas hasta 18 veces en el ABC en humanos a dosis clínicas del tafamidis 61 mg. No existe evidencia de la incidencia elevada de neoplasia en ratones transgénicos (Tg)-rasH2 después de la administración diaria repetida

Pfizer

durante 26 semanas y que estuvieron expuestas hasta 9.6 veces en el ABC en humano a dosis clínicas del tafamidis 61 mg. En este estudio, se detectaron lesiones no neoplásicas significativas en los riñones (nefrosis) y en el hígado (hipertrofia centrolobulillar y necrosis en células individuales) de ratones T-rasH2 con niveles de dosis ≥ 2.8 veces la dosis clínica del tafamidis 61 mg. En los estudios de toxicidad y carcinogenicidad de dosis repetidas, el hígado y/o el riñón aparecieron como órganos afectados por la toxicidad en las diferentes especies analizadas. Se observaron efectos en el hígado a exposiciones aproximadamente ≥ 0.7 veces la exposición en humanos a dosis de tafamidis 61 mg. Se detectó nefrosis renal solamente en ratones (Tg)-rasH2 machos con una incidencia y severidad más altas a 90 mg/kg/día y no se observaron en ≤ 30 mg/kg/día, con valores del ABC₂₄ correspondiente, que fue ≤ 2.8 veces el ABC₂₄ en humanos en estado de equilibrio en las dosis clínicas de tafamidis 61 mg.

Fertilidad

No hubo efectos del tafamidis meglumina en la fertilidad, rendimiento reproductivo ni en las conductas de apareamiento en ratas, en ninguna de las dosis administradas. Las ratas recibieron dosis diarias (5, 15 y 30 mg/kg/día) antes del apareamiento (durante al menos 15 días para las hembras y 28 días para los machos), durante el periodo de apareamiento y hasta el día anterior a la finalización de los machos y hasta la implantación de las hembras (Día de gestación 7). No se observaron efectos adversos en ratas macho respecto a la toxicidad, la fertilidad y la conducta de apareamiento en ninguna de las dosis. Debido a que no ocurrieron efectos reproductivos durante la prueba de las dosis más altas, el nivel de efecto paternal y maternal que no se observó en la toxicidad reproductiva del tafamidis meglumina es >30 mg/kg/día (dosis equivalente para humanos del tafamidis meglumina >4.8 mg/kg/día) y es >5.5 veces, la dosis clínica del tafamidis 61 mg.

Toxicidad del Desarrollo

En un estudio de toxicidad del desarrollo embrionario en conejos, se observó un leve incremento en las malformaciones y variaciones esqueléticas, se redujo la supervivencia embrionaria y también redujo los pesos del cuerpo del feto en el cociente del ABC₂₄ con ≥ 2.1 veces, con base en el ABC en humanos en estado de equilibrio con la dosis clínica de tafamidis 61 mg. En un estudio de toxicidad del desarrollo embrionario en ratas, la administración oral del tafamidis (15, 30 y 45 mg/kg/día) desde el día de gestación 7 hasta el día 17 resultó en una disminución de los pesos de los fetos en ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 9.5 veces en el ABC en humanos en la dosis clínica del tafamidis 61 mg). No hubo efectos sobre la morfología del feto.

En un estudio durante el desarrollo pre y posnatal de ratas con el tafamidis, se les administró oralmente a las ratas preñadas el tafamidis meglumina en dosis de 5, 15 o 30 mg/kg/día desde el día de gestación 7 hasta el día de lactancia 20. Se detectó una reducción en la supervivencia de las crías y una reducción en el peso de las crías con dosis de 15 y 30 mg/kg/día. Se asoció la reducción del peso de las crías macho con la maduración sexual tardía (separación del prepucio) en 15 mg/kg/día. Se observó un deterioro del desempeño en la prueba del laberinto acuático para el aprendizaje y la memoria en 15 mg/kg/día. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL por sus siglas en inglés) en la viabilidad y el crecimiento en las crías de la generación F1 con administración de dosis maternal durante la preñez y la lactancia con el tafamidis fue de 5 mg/kg/día (dosis equivalente para humanos de tafamidis=0.8 mg/kg/día), una dosis aproximadamente 0.92 veces la dosis clínica del tafamidis 61 mg.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

Cardiomiopatía amiloidea por transtiretina (ATTR-CM)

La dosis recomendada de Vyndamax® es 61 mg de tafamidis una vez al día por vía oral (consulte la Sección Farmacocinética y farmacodinamia). Vyndamax® se puede consumir con o sin alimentos.

Una sola cápsula de tafamidis 61 mg es bioequivalente al tafamidis meglumina 80 mg (cuatro cápsulas de tafamidis meglumina 20 mg) y no se puede intercambiar sobre la base de un mg (consulte la Sección Farmacocinética y Farmacodinámica).

Poblaciones Especiales

Pediátricas

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (≥65 años) (consulte Sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Insuficiencia Renal o Hepática

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada. Vyndamax® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Método de Administración

Administración oral.

La cápsula debe tragarse completa y no debe aplastarse ni cortarse. Vyndamax® se puede consumir acompañada o no de alimentos.

Si se olvidó una dosis, el paciente debe tomarla tan pronto lo recuerde. Si casi es tiempo de la próxima dosis, el paciente debe saltarse la dosis que olvidó y tomar la próxima dosis de manera regular. No se debe duplicar la dosis.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Existen experiencias clínicas mínimas con la sobredosis. Durante los ensayos clínicos, dos pacientes diagnosticados con ATTR-CM ingirieron accidentalmente una dosis única del tafamidis meglumina de 160 mg sin la aparición de algún evento adverso que se pudiera relacionar. La dosis más alta del tafamidis meglumina administrada en voluntarios sanos en un ensayo clínico fue de 480 mg como dosis única. Hubo un único evento adverso relacionado con el tratamiento de orzuelo leve con esta dosis.

13. PRESENTACIONES

Caja con 30 cápsulas e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Vía de administración: oral.

Léase instructivo anexo.

Consérvese a no más de 25°C.

Su venta requiere receta médica.

Este medicamento deberá ser recetado únicamente por médicos especialistas.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com o a la línea telefónica de Pfizer: 800 401 2002

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	03May23
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	25-May-23
Médico que revisó:	Martha Pastrana
Fecha de revisión:	17May23
Referencia:	CDSv11.0 (13Apr23)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en la sección: 9. Reacciones secundarias y adversas