



Vyndaqel[®]
tafamidis meglumina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Vyndaqel[®]

Nome genérico: tafamidis meglumina

APRESENTAÇÃO

Vyndaqel[®] 20 mg em embalagens contendo 30 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Vyndaqel[®] contém 20 mg de tafamidis meglumina equivalente a 12,2 mg do ativo tafamidis como ácido livre.

Excipientes: macrogol, monooleato de sorbitana e polissorbato 80.

Cápsula: gelatina, mistura de glicerina especial e sorbitol, óxido férrico amarelo, dióxido de titânio e tinta roxa Opacode[®].



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Vyndaquel® (tafamidis meglumina) é indicado para o tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática, em estágio inicial ou intermediário, para atrasar o comprometimento neurológico periférico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

O estudo pivotal de Vyndaquel® (Estudo Fx-005) foi um estudo placebo-controlado de 18 meses, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, que avaliou a segurança e a eficácia da dose de 20 mg de tafamidis uma vez por dia em 128 pacientes com polineuropatia amiloidótica TTR (transtirretina) com a mutação V30M. Sessenta e cinco pacientes (média de idade de 40,0 anos, 50,8% do sexo feminino) foram expostos a 20 mg de Vyndaquel® uma vez por dia por 18 meses, em comparação com 63 pacientes (média de idade de 38,1 anos, 58,7% do sexo feminino) tratados com placebo. As medidas de resposta primária foram o Escore de Comprometimento Neuropático dos Membros Inferiores (ECN-MI – uma avaliação médica do exame neurológico dos membros inferiores) e a Qualidade de Vida Norfolk - Neuropatia Diabética (Norfolk QV-ND – um relatório com os resultados do paciente) escore da Qualidade de Vida Total (QVT).

Na análise de resposta ECN-MI pré-especificada com intenção de tratar (ITT), os pacientes que interromperam o uso antes do ponto de tempo de 18 meses, devido ao transplante de fígado, foram classificados como não respondentes. A análise pré-especificada da Eficácia Avaliável (EA) usada observou os dados daqueles pacientes que completaram o tratamento de 18 meses por protocolo.

Os resultados das análises pré-especificadas de ITT e EA dos desfechos primários do estudo placebo-controlado, no Mês 18, são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 1 - Vyndaquel® versus placebo: ECN-MI e QVT no Mês 18 (Estudo Fx-005)

Desfecho	Intenção de Tratar			Eficácia Avaliável		
	Placebo N = 61	Vyndaquel® N = 64	Valor-p	Placebo N = 42	Vyndaquel® N = 45	Valor-p
Respondente ECN-MI (aumento de < 2 pontos no escore ECN-MI) (%)	29,5	45,3	0,068	38,1	60,0	0,041
Alteração de QVT a partir do valor basal médio dos LS (EP)*	7,2 (2,4)	2,0 (2,3)	0,116	8,9 (3,1)	0,1 (3,0)	0,045

* Valor basal médio dos quadrados mínimos (erro padrão)

Após 18 meses de tratamento, mais pacientes tratados com Vyndaquel® não demonstraram progressão da doença (Respondente ECN-MI) em comparação com os pacientes tratados com placebo. Respondente ECN-MI é definido por ter alterações do valor basal de ECN-MI menores que 2 pontos. Adicionalmente, após 18 meses, pacientes tratados com Vyndaquel® também tiveram menor redução na qualidade de vida total (QVT) em comparação com os pacientes tratados com placebo.

Outras medidas de resposta incluíram escores compostos da função da fibra nervosa grossa (condução do nervo, limiar da vibração, e resposta da frequência cardíaca a respiração profunda - RFCRP) e função de fibra nervosa fina (limiar de dor de calor e frio e RFCRP) e avaliações nutricionais utilizando o índice de massa corpórea modificado (IMCm – IMC multiplicado por albumina sérica em g/L para compensar o edema periférico).

Os desfechos secundários são apresentados na tabela a seguir.



Tabela 2 - Alterações nos desfechos secundários do valor basal ao Mês 18 médio dos quadrados mínimos (erro padrão) (população com Intenção de Tratar) (Estudo Fx-005)

	Placebo N = 61	Vyndaquel [®] N = 64	Valor-p	% alteração de Vyndaquel [®] relativa ao placebo
Alteração do valor basal de ECN-MI Média dos LS (EP)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Alteração do valor basal da fibra grossa Média dos LS (EP)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Alteração do valor basal da fibra fina Média dos LS (EP)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Alteração do valor basal de IMCm* Média dos LS (EP)	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NA

* O IMCm foi calculado multiplicando o índice de massa corpórea pelo nível de albumina sérica (g/L).

NA = Não aplicável

Baseado em análises repetidas de medida de variância com alteração do valor basal como variável dependente, uma matriz de covariância não estruturada, tratamento, mês e tratamento por mês como efeitos fixos, e indivíduo como efeito aleatório no modelo.

Oitenta e seis dos 91 pacientes (95%) que completaram o período de tratamento de 18 meses foram incluídos posteriormente em um estudo de extensão aberto (Estudo Fx-006), onde receberam 20 mg de tafamidis uma vez por dia por mais 12 meses. No Estudo Fx-006, a taxa de alteração no ECN-MI durante os 12 meses adicionais de tratamento foi similar ao observado nesses pacientes randomizados e tratados com tafamidis no período duplo-cego anterior de 18 meses.

Dos 85 pacientes que receberam o medicamento no Estudo Fx-006, 63 pacientes foram incluídos em análises completas. Trinta e três pacientes do braço do Estudo Fx-005 recebendo Vyndaquel[®] completaram o Estudo Fx-006 totalizando 30 meses de tratamento com tafamidis. Trinta pacientes do braço do Estudo Fx-005 recebendo placebo completaram o Estudo Fx-006, totalizando 12 meses de tratamento com tafamidis. Pacientes tratados com Vyndaquel[®] por 30 meses (18 meses de estudo duplo-cego mais 12 meses de estudo aberto) mantiveram a função neurológica melhor do que aqueles pacientes que iniciaram a terapia com Vyndaquel[®] 18 meses mais tarde (ECN-MI p = 0,044).

Em um estudo de suporte aberto (Estudo Fx-1A-201), 21 pacientes -PAF-TTR (polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina) com mutações que não são V30M foram tratados com 20 mg de Vyndaquel[®] por até 12 meses e; 18 dos 19 pacientes testados (95%) tiveram demonstração de estabilização de TTR com tafamidis. Com base neste estudo aberto e levando em consideração o mecanismo de ação do tafamidis e os resultados da estabilização de TTR, espera-se que Vyndaquel[®] tenha efeito benéfico nos pacientes com polineuropatia amiloidótica TTR devido às mutações que não são V30M.

Os efeitos do tafamidis na progressão da doença cardíaca ainda não foram caracterizados adequadamente.

Uma dose supraterapêutica única e oral de 400 mg de solução de tafamidis em voluntários saudáveis não demonstrou efeito no intervalo QTc.

Referências

Coelho, Teresa, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy A randomized, controlled trial. *Neurology* 79.8 (2012): 785-792.

Coelho, Teresa, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of neurology* 260.11 (2013): 2802-2814.

Merlini, Giampaolo, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *Journal of cardiovascular translational research* 6.6 (2013): 1011-1020.



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A polineuropatia amiloide associada à TTR é uma neuropatia sistêmica, progressiva, axonal degenerativa caracterizada pelo comprometimento sensorial, motor e autonômico. A dissociação do tetrâmero de transtirretina em monômeros é o passo limitante da taxa na patogênese de polineuropatia amiloide associada à TTR, também conhecida como polineuropatia amiloidótica familiar associada à TTR (FAP-TTR) PAF-TTR. Os monômeros enovelados sofrem denaturação parcial para produzir intermediários monoméricos amiloidogênicos alternativamente enovelados. Estes intermediários, então, formam erroneamente em oligômeros solúveis, profilamentos, filamentos e fibrilas amiloides.

O tafamidis é um novo estabilizador seletivo de transtirretina (TTR). O tafamidis se liga, com cooperatividade negativa, aos dois sítios de ligação da tiroxina na forma tetrâmera nativa de TTR prevenindo a dissociação em monômeros, que é a etapa limitante da velocidade no processo amiloidogênico. A inibição da dissociação do tetrâmero da TTR forma a justificativa para o uso de Vyndaquel® para diminuir a progressão da doença na amiloidose de TTR e especificamente na polineuropatia amiloidótica familiar TTR (TTR-PAF)

Um ensaio de estabilização de TTR foi utilizado como marcador farmacodinâmico e avaliou a estabilidade do tetrâmero de TTR sob condições de desnaturação.

Vyndaquel® estabilizou tanto o tetrâmero de TTR do tipo selvagem quanto os tetrâmeros de 10 variantes de TTR testados clinicamente após a dosagem de 20 mg de Vyndaquel® uma vez por dia. O tafamidis também estabilizou o tetrâmero de TTR para 25 variantes adicionais testadas *ex vivo*, demonstrando assim uma estabilização TTR de 35 genótipos de TTR amiloidogênicas.

Uma análise populacional farmacocinética/farmacodinâmica foi conduzida com um banco de dados contendo 3662 observações de 102 indivíduos saudáveis e 558 pacientes com amiloidose transtirretina.

Nenhum dos seguintes parâmetros modificou a resposta farmacodinâmica do Vyndaquel®: raça (não-Japonesa vs. Japonesa), tipo de paciente (voluntário saudável, ATTR-PN), ou genótipo.

Propriedades Farmacocinéticas

O perfil farmacocinético do Vyndaquel® foi determinado nos estudos de Fase I em voluntários saudáveis e pacientes com ATTR-PN.

Absorção

Após administração oral da cápsula de Vyndaquel® uma vez ao dia, a concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) é atingida em um tempo médio ($t_{máx}$) dentro de 4 horas após a dosagem em estado de jejum. A administração concomitante de uma refeição rica em gorduras e com alto teor calórico alterou a taxa de absorção, mas não a extensão da absorção. Estes resultados suportam a administração do Vyndaquel® com ou sem alimentos.

Distribuição

O tafamidis liga-se fortemente às proteínas (>99,9%) do plasma. O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio é 16 litros.

A extensão do tafamidis ligado às proteínas plasmáticas foi avaliada utilizando plasma animal e humano. A afinidade do tafamidis para TTR é 1000 vezes maior que para albumina. Portanto, tafamidis liga-se preferencialmente a TTR, apesar da concentração significativamente alta de albumina (600 μ M) relativa ao TTR (3,6 μ M) no plasma.

Metabolismo e excreção

Enquanto não há evidência explícita da excreção biliar de tafamidis em humanos, com base nos dados pré-clínicos, sugere-se que tafamidis é metabolizado por glucoronidação e excretado pela bile. Esta via de metabolismo e excreção é provável em humanos, uma vez que aproximadamente 59% do total da dose administrada é recuperada em fezes, na maioria das vezes como fármaco inalterado, e aproximadamente 22% é recuperada na urina, na maioria das vezes como o metabólito glicuronídeo. Com base nos resultados farmacocinéticos da população, a depuração oral aparente de tafamidis meglumina é de 0,228 L/h e a meia-vida média da população é de aproximadamente 49 horas.



Linearidade do tempo e dose

A exposição de uma vez ao dia a doses de tafamidis meglumina aumentou com doses crescentes até 480 mg em dose única e doses múltiplas até 80 mg por dia. Em geral, os aumentos foram proporcionais ou quase proporcionais à dose.

A meia-vida e depuração oral médias foram muito similares após administrações únicas e repetidas de doses de 20 mg de tafamidis meglumina, indicando uma falta de indução ou inibição do metabolismo de tafamidis.

Os resultados da dose da solução oral de 15 mg a 60 mg uma vez por dia com Vyndaquel[®] por 14 dias demonstraram que o estado de equilíbrio (ee) foi alcançado no Dia 14. C_{\max} (ee) e C_{\min} (ee) foram 2,7 µg/mL e 1,6 µg/mL, respectivamente.

Interações medicamentosas

Não foi observado efeito significativo na farmacocinética do midazolam (substrato do CYP3A4) ou na formação do respectivo metabólito ativo (1-hidroimidazolam), quando uma dose única de 7,5 mg de midazolam foi administrada antes e após um regime de 14 dias de tafamidis meglumina 20 mg, uma vez ao dia. A exposição sistêmica geral ($ASC_{0-\infty}$) e a depuração total (CL/F) do midazolam mostraram ser equivalentes. Além disso, tafamidis não induziu atividade CYP3A4 nos pacientes masculinos e femininos.

Farmacocinética em grupos especiais de pacientes

Pacientes idosos: Com base nos resultados da farmacocinética populacional, os pacientes com idade acima de 65 anos apresentaram uma depuração estimada em estado de equilíbrio 15% mais baixa, em comparação com os pacientes abaixo de 65 anos. Entretanto, a diferença na depuração resulta em aumentos <20% na média da C_{\max} e da AUC em comparação com indivíduos mais jovens e não é clinicamente significativa.

Pacientes com comprometimento renal: Vyndaquel[®] não foi avaliado especificamente em pacientes com comprometimento renal. O tafamidis é metabolizado primariamente por glucoronidação e é provavelmente excretado pela via hepatobiliar. A influência da depuração de creatinina na farmacocinética do tafamidis foi avaliada na análise farmacocinética populacional em pacientes com depuração de creatinina > 18 mL/min. As estimativas de farmacocinética não indicaram diferenças na aparente depuração oral do tafamidis em pacientes com depuração de creatinina < 80 mL/min, em comparação com aqueles com depuração de creatinina \geq 80 mL/min. Nenhum ajuste de dosagem é necessário em pacientes com comprometimento renal. Dados limitados estão disponíveis para pacientes com comprometimento renal grave (depuração de creatinina \leq 30 mL/min).

Pacientes com insuficiência hepática: Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. Dados farmacocinéticos indicam diminuição na exposição sistêmica (aproximadamente 40%) e aumento na depuração total (0,52 L/h versus 0,31 L/h) de Vyndaquel[®] em pacientes com comprometimento hepático moderado (Score Child-Pugh de 7-9 incluso) comparado aos indivíduos saudáveis. Como os níveis TTR são mais baixos em pacientes com comprometimento hepático moderado do que em indivíduos saudáveis, a exposição de Vyndaquel[®] relativa à quantidade de TTR seria suficiente para a estabilização do tetrâmero de TTR nesses pacientes. A exposição ao Vyndaquel[®] foi similar entre os indivíduos com comprometimento hepático leve e indivíduos saudáveis.

A exposição ao Vyndaquel[®] nos pacientes com comprometimento hepático grave é desconhecida.

Dados de Segurança não-clínicos

Dados não clínicos não demonstraram perigo para humanos com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida em ratos e cachorros, fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce, genotoxicidade e potencial carcinogênico. Não houve evidência de incidência aumentada de neoplasia em estudo de 2 anos de carcinogenicidade em ratos a uma exposição de até 61 vezes a AUC em humanos na dose clínica de 20 mg de tafamidis meglumina. Não houve evidência de um aumento da incidência de neoplasia no camundongo transgênico (Tg)-rasH2 após administrações diárias repetidas por 26 semanas a exposição de até 33 vezes a AUC em humanos na dose clínica de 20mg de tafamidis meglumina. Neste estudo, lesões não neoplásticas significantes foram observadas nos rins (nefrose) e fígado (hipertrofia centrolobular e necrose celular) nos camundongos Tg-rasH2 em níveis de dose \geq 14 vezes a dose clínica de 20 mg de tafamidis meglumina. Em estudos de carcinogenicidade e toxicidade de dose repetida, o fígado e/ou rim aparecem como órgãos alvo para toxicidade em diferentes espécies testadas. Os efeitos no fígado foram observados a uma exposição de aproximadamente \geq 2.5 vezes a exposição humana a uma dose de 20mg de tafamidis meglumina. Nefrose renal foi observada somente em camundongos machos (Tg)-rasH2 com maior



incidência e severidade na dose de 90mg/Kg/dia e não foi observada em $\leq 30\text{mg/Kg/dia}$ com valores correspondentes de $\text{AUC}_{24} \leq 9.6$ vezes a AUC_{24} em humanos em estado estável em dose clínica de 20 mg de tafamidis meglumina.

Nos estudos de toxicidade de doses repetidas o fígado apareceu como um órgão-alvo para a toxicidade nas diferentes espécies testadas. Os efeitos no fígado foram observados em doses acima da exposição humana (> 3) e, geralmente, se mostraram reversíveis.

Fertilidade

Não houveram efeitos de tafamidis meglumina na fertilidade, desempenho reprodutivo ou comportamento de acasalamento no rato em qualquer dose. Ratos receberam doses diárias (5, 15 e 30 mg/kg/dia) antes da coabitação (por pelo menos 15 dias para as fêmeas e 28 dias para os machos), durante todo o período de convivência até um dia antes da finalização do período para os machos e até o período de implantação para fêmeas (Dia de Gestação 7). Nenhum efeito adverso foi observado nos ratos machos em relação à toxicidade, fertilidade e comportamento de acasalamento em nenhuma dose. Como não ocorreram efeitos reprodutivos na dose mais elevada testada, o nível de efeito não observável paterno e materno para a toxicidade reprodutiva de tafamidis meglumina é superior a 30 mg/kg/dia (dose equivalente humana de tafamidis meglumina superior a 4,8 mg/kg/dia) e é superior a 27 vezes a dose clínica de 20 mg de tafamidis meglumina..

Toxicidade de desenvolvimento

Em um estudo de toxicidade de desenvolvimento embrionário fetal em coelhos, um leve aumento em malformações e variações esqueléticas, sobrevivência reduzida do embrião/feto e redução nos pesos corporais fetais foram observados a um raio de $\text{AUC}_{24} \geq 7.2$ vezes, baseado na AUC_{24} em humanos em estado estável em dose clínica de 20 mg de tafamidis meglumina. Em um estudo de toxicidade de desenvolvimento embrionário-fetal em ratos, administração oral de tafamidis (15,30, e 45mg/kg/dia) do Dia da Gestação 7 a 17 resultou na diminuição do peso fetal a $\geq 30\text{mg/kg/dia}$ (aproximadamente ≥ 32 vezes a AUC em humanos na dose clínica de 20 mg de tafamidis meglumina). Não houve efeitos na morfologia do fetal..

No estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal com tafamidis em rato, as ratas grávidas receberam tafamidis meglumina por via oral em doses de 5,15 ou 30 mg/kg/dia desde o Dia 7 de Gestação até o Dia 20 de Lactação. A diminuição na sobrevivência dos filhotes e redução nos pesos dos filhotes foram observadas em doses de 15 e 30 mg/kg/dia. Diminuição nos pesos dos filhotes machos foi associada com o atraso da maturação sexual (separação prepucial) a 15mg/kg/dia. Desempenho prejudicado no teste do labirinto-aquático para o aprendizado e a memória foi observado a 15 mg/kg/dia. O nível de efeito adverso não observável (NOAEL) para viabilidade e crescimento na geração F1 de filhotes após a administração da dose materna durante a gravidez e lactação com tafamidis foi de 5 mg/kg/dia (dose equivalente humana de tafamidis = 0,8 mg/kg/dia), uma dose aproximadamente 4,6 vezes a dose clínica de 20 mg de tafamidis meglumina..

4. CONTRAINDICAÇÕES

Vyndaquel[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tafamidis ou a qualquer outro componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Estudos em animais mostraram toxicidade no desenvolvimento (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Não-Clínicos). O risco potencial para humanos é desconhecido. Vyndaquel[®] não é recomendado durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos apropriados ao utilizarem Vyndaquel[®] e continuar a usar o método contraceptivo apropriado por 1 mês após o fim do tratamento com Vyndaquel[®] (vide Fertilidade, Gravidez e Lactação).

Não foram realizados estudos com pacientes pós-transplante de fígado. A eficácia e segurança de Vyndaquel[®] em pacientes pós-transplante de fígado não foram estabelecidas.

Portadores de Intolerância à frutose

Vyndaquel[®] contém sorbitol (E420). Doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Fertilidade, Gravidez e Lactação



Mulheres com potencial de engravidar

Mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Vyndaquel[®], e durante um mês após o tratamento, devido à meia-vida prolongada.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Vyndaquel[®] em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade de desenvolvimento. Vyndaquel[®] não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Para monitorar os resultados de mulheres grávidas expostas ao Vyndaquel[®], o programa Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes (TESPO) foi estabelecido. Se uma mulher em tratamento com Vyndaquel[®] engravidar, os profissionais de saúde e médicos são encorajados a relatar a gravidez à empresa detentora do registro do produto.

Vyndaquel[®] é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de tafamidis no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Vyndaquel[®] não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não houve efeitos de tafamidis na fertilidade, no desempenho reprodutivo ou no comportamento de acasalamento em rato em qualquer dose (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Não-Clínicos).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram feitos estudos sobre o efeito de Vyndaquel[®] na habilidade para dirigir e operar máquinas.

Este medicamento contém glicerol que pode causar um teste positivo para doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em um estudo clínico com voluntários sadios, tafamidis não induziu ou inibiu a enzima CYP3A4 do citocromo P450. Dados *in vitro* também indicaram que tafamidis não inibe significativamente as enzimas CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e CYP2D6 do citocromo P450. Além disso, o tafamidis não induziu a CYP1A2, mas induziu a CYP2B6 *in vitro*, no entanto, com base nos resultados clínicos negativos da indução da CYP3A4, pode-se concluir que a probabilidade de indução clínica da CYP2B6 é baixa.

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

O tafamidis demonstrou um baixo potencial para inibir a Proteína Multirresistente a Medicamentos (MDR1) (também conhecida como glicoproteína P; P-gp) sistemicamente e no trato gastrointestinal (GI), transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2), transportador de múltiplas drogas e extrusão de toxinas 1 (MATE1) e MATE2K, o polipeptídeo de transporte de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3 em concentrações clinicamente relevantes.

O tafamidis tem o potencial de inibir o transportador de efluxo BCRP (proteína resistente ao câncer da mama) e pode aumentar a exposição sistêmica dos substratos deste transportador (p. ex. metotrexato, rosuvastatina e imatinibe) após uma dose diária de 20 mg de tafamidis meglumina.



O tafamidis pode ter o potencial de inibir os transportadores de ânions orgânicos 1 (OAT1) e OAT3 e pode causar interações fármaco-fármaco com substratos destes transportadores (p. ex., medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Contudo, foram realizadas avaliações de risco adicionais baseadas no modelo do valor R [$AUC_i / AUC = 1 + (C_{max, u} / K_i)$] e as alterações máximas previstas na AUC dos substratos OAT1 e OAT3 foram determinadas como sendo inferiores a 1,25 para os 20 mg dose diária de tafamidis meglumine, portanto, não é esperado que a inibição dos transportadores OAT1 ou OAT3 por tafamidis resulte em interações clinicamente significativas.

Nenhum estudo de interação foi realizado avaliando o efeito de outros medicamentos sobre tafamidis.

Anormalidade de teste de laboratório

O tafamidis pode diminuir as concentrações séricas de tiroxina total, sem uma alteração concomitante na tiroxina livre (T4) ou no hormônio estimulante da tireoide (TSH). Esta observação em valores totais de tiroxina pode provavelmente ser o resultado de ligação reduzida de tiroxina ou deslocamento de transtirretina (TTR) devido a elevada afinidade de ligação que tafamidis tem ao receptor de tiroxina de TTR. Não foram observados achados clínicos correspondentes consistentes com disfunção tiroideana.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Vyndaquel[®] deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 a 8°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: cápsula gelatinosa mole, oblonga tamanho 9,5, opaca e amarela preenchida com uma suspensão de cor branca a rosa. A cápsula é impressa com "VYN 20" em vermelho.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vyndaquel[®] deve ser adicionado ao padrão de cuidados para o tratamento de pacientes com polineuropatia amiloide familiar associada à transtirretina (–PAF-TTR). Os médicos devem monitorar os pacientes e continuar a avaliar a necessidade de outra terapia, incluindo a realização de transplante de fígado, como parte deste padrão de cuidados. Como não existem dados disponíveis sobre o uso de Vyndaquel[®] após o transplante hepático, Vyndaquel[®] deve ser descontinuado em pacientes submetidos ao transplante de fígado.

Posologia

A dose recomendada de Vyndaquel[®] é 20 mg por via oral, uma vez por dia, ingerida com ou sem alimentos.

Populações especiais

Pediátrica

Vyndaquel[®] não deve ser prescrito à população pediátrica, uma vez que polineuropatia amiloide associada à transtirretina (TTR) não é uma doença presente nesta população.

Idosos

Dados sobre os idosos são bastante limitados.

Nenhum ajuste na dosagem é necessário para pacientes idosos (≥ 65 anos) (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Comprometimento renal ou hepático

Nenhum ajuste na dose é necessário para pacientes com comprometimento renal, ou comprometimento hepático leve ou moderado. O tafamidis não foi estudado em pacientes com disfunção hepática grave e é recomendada precaução.

Método de administração



Uso oral.

A cápsula deve ser engolida inteira, não pode ser triturada ou cortada e pode ser ingerida com ou sem alimentos.

Caso uma dose seja esquecida, o paciente deve tomar a dose assim que se lembrar. Se já estiver perto do horário da próxima dose, o paciente deve pular a dose esquecida e tomar a próxima dose no horário programado. Não se deve tomar a dose dobrada.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (TTR-PAF) é um distúrbio raro. Os dados dos estudos clínicos refletem a exposição de 127 pacientes TTR-PAF a 20 mg de Vyndaqel[®] administrado diariamente por uma média de 538 dias (variando de 15 a 994 dias).

As reações adversas estão listadas a seguir pelo Sistema de Classe de Órgãos (SOC) MedDRA e por frequência (muito comuns: $\geq 1/10$; comuns: $\geq 1/100$ a $< 1/10$) observadas no estudo placebo-controlado de 18 meses (Fx-005).

Tabela 3 - Tabela de reações adversas

Sistema de classe de órgãos	Muito comuns $\geq 1/10$	Comuns $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomuns $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações	Infecção do trato urinário, infecção vaginal					
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, dor abdominal superior					

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Existe experiência clínica mínima com superdose. Durante ensaios clínicos, dois pacientes diagnosticados com ATTR-CM acidentalmente ingeriram uma dose única de tafamidis meglumina 160mg sem a ocorrência de quaisquer eventos adversos associados. A dose mais elevada de tafamidis meglumina administrada a voluntários saudáveis num ensaio clínico foi de 480 mg em dose única. Houve um evento adverso relacionado ao tratamento relatado de hordéolo leve nesta dose. Os eventos adversos relacionados ao tratamento relatados foram leves a moderados e incluíram: dor de cabeça, sonolência, mialgia, insônia, hordéolo, reação de fotossensibilidade e pré-síncope.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0242

Farmacêutica Responsável: Adriana L. N. Heloany - CRF-SP Nº 21250

Registrado e Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, Km 32,5

CEP 06696-000 - Itapevi - SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

Fabricado por:

Catalent Pharma Solutions, LLC

St. Petersburg - Estados Unidos

Embalado por:

AndersonBrecon, Inc.

Rockford - Estados Unidos

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/03/2019.

VYNCAP_10

