

Vyndaqel®

Pfizer Brasil Ltda.

Cápsula Mole

20 mg



Vyndaqel[®]
tafamidis meglumina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Vyndaqel[®]

Nome genérico: tafamidis meglumina

APRESENTAÇÃO

Vyndaqel[®] 20 mg em embalagens contendo 30 ou 120 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

Dose diária de 20 mg de tafamidis meglumina

Vyndaqel[®] (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.

Dose diária de 80 mg de tafamidis meglumina (quatro cápsulas de 20 mg)

Vyndaqel[®] é indicado para o tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com cardiomiopatia de tipo selvagem ou hereditária para reduzir mortalidade por todas as causas e hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

ATTR-PN (Polineuropatia Amiloidótica Familiar associada à Transtirretina)

O estudo pivotal de Vyndaqel[®] (Estudo Fx-005) foi um estudo controlado por placebo de 18 meses, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, que avaliou a segurança e a eficácia da dose de 20 mg de tafamidis meglumina uma vez por dia em 128 pacientes com polineuropatia amiloidótica associada a transtirretina (TTR) com a mutação Val30Met. Sessenta e cinco pacientes (média de idade de 40,0 anos, 50,8% do sexo feminino) foram expostos a 20 mg de Vyndaqel[®] 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 (NIS-LL – uma avaliação médica do exame neurológico dos membros inferiores), a escala de Qualidade de Vida Norfolk - Neuropatia Diabética (Norfolk QOL-DN – com os resultados relatados pelo paciente) e o escore de Qualidade de Vida Total (TQOL).

Na análise pré-especificada por intenção de tratar (ITT) de resposta do NIS-LL, os pacientes que interromperam o uso antes dos 18 meses, devido ao transplante de fígado, foram classificados como não respondedores. A análise pré-especificada de Eficácia Avaliável (EA) utilizada 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 controlado por placebo, no Mês 18, são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 1 - Vyndaqel[®] versus placebo: NIS-LL e TQOL no Mês 18 (Estudo Fx-005)

Desfecho	Intenção de Tratar			Eficácia Avaliável		
	Placebo N = 61	Vyndaqel [®] N = 64	Valor-p	Placebo N = 42	Vyndaqel [®] N = 45	Valor-p
Respondedores NIS-LL (aumento de < 2 pontos no escore de NIS-LL) (%)	29,5	45,3	0,068	38,1	60,0	0,041
Alteração do escore TQOL a partir do valor basal médio dos LS (SE)*	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 (LS: least squares mean); erro padrão (SE: standard error)

Após 18 meses de tratamento, mais pacientes tratados com Vyndaqel[®] não demonstraram progressão da doença (NIS-LL respondedores) em comparação com os pacientes tratados com placebo. Os pacientes NIS-LL respondedores são definidos por apresentarem alterações do valor basal de NIS-LL menores que 2 pontos. Adicionalmente, após 18 meses, pacientes tratados com Vyndaqel[®] também tiveram menor redução na qualidade de vida total (TQOL) 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 - HRDB) e função da fibra nervosa



fina (limiar de dor, de calor e frio e HRDB) 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 por 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 NIS-LL Média dos LS (SE)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Alteração do valor basal da fibra grossa Média dos LS (SE)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Alteração do valor basal da fibra fina Média dos LS (SE)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Alteração do valor basal de IMCm* Média dos LS (SE)	-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 meglumina uma vez por dia por mais 12 meses. No Estudo Fx-006, a taxa de alteração no NIS-LL 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 (NIS-LL p = 0,044).

Em um estudo complementar aberto (Estudo Fx-1A-201), 21 pacientes ATTR-PN com mutações que não Val30Met 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 associada a TTR devido às mutações que não Val30Met.

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

ATTR-CM (Amiloidose Cardíaca associada a Transtirretina)

A eficácia foi demonstrada em um estudo multicêntrico, internacional, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, com 3 braços em 441 pacientes com ATTR-CM de tipo selvagem ou hereditária.

Os pacientes foram randomizados para tafamidis meglumina 20 mg (n = 88) ou 80 mg (administrado como quatro cápsulas de 20 mg de tafamidis meglumina) (n = 176) ou placebo correspondente (n = 177) uma vez ao dia, além do padrão de tratamento (por exemplo, diuréticos) por 30 meses. A designação do tratamento foi

estratificada pela presença ou ausência de um genótipo variante da TTR, bem como pela gravidade inicial da doença (Classe NYHA). A Tabela 3 descreve a demografia do paciente e as características basais.

Tabela 3: Demografia do paciente e as características basais

Características	tafamidis agrupado N=264	Placebo N=177
Idade — anos		
Média (desvio padrão)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Média (mínimo, máximo)	75 (46,88)	74 (51,89)
Sexo — número (%)		
Masculino	241 (91,3)	157 (88,7)
Feminino	23 (8,7)	20 (11,3)
Genótipo TTR — número (%)		
ATTRv	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Classe NYHA — número (%)		
Classe NYHA I	24 (9,1)	13 (7,3)
Classe NYHA II	162 (61,4)	101 (57,1)
Classe NYHA III	78 (29,5)	63 (35,6)

Abreviaturas: ATTRv = amiloidose por transtirretina do tipo variante, ATTRwt = amiloidose por transtirretina do tipo selvagem, NYHA = New York Heart Association.

A análise primária utilizou uma combinação hierárquica que aplicou o método de Finkelstein Schoenfeld (F-S) a mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalizações por doenças cardiovasculares, que é definido como o número de vezes que um indivíduo é hospitalizado (isto é, admitido em um hospital) para morbidade relacionada a doenças cardiovasculares. O método comparou cada paciente a todos os outros pacientes dentro de cada categoria de uma maneira emparelhada que procede de forma hierárquica usando mortalidade por todas as causas seguidas pela frequência de hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares quando os pacientes não podem ser diferenciados com base na mortalidade.

Esta análise demonstrou uma redução significativa ($p = 0,0006$) de mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares no grupo de dose 20 mg e 80 mg de tafamidis meglumina *versus* placebo (Tabela 4).

Tabela 4: Análise primária utilizando o método Finkelstein Schoenfeld (F-S) de mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares.

Análise Primária	tafamidis agrupado N=264	Placebo N=177
Número de indivíduos vivos (%)* no Mês 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Média de hospitalizações relacionadas com doenças cardiovasculares durante 30 meses (paciente por ano) entre aqueles vivos no Mês 30†	0,297	0,455
Valor-p do método F-S	0,0006	

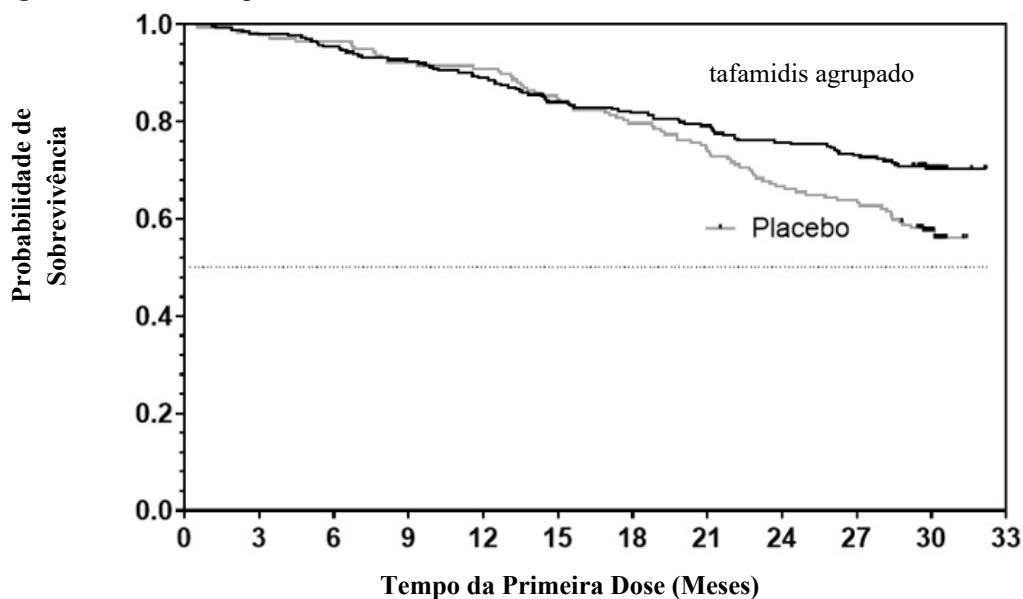
* Transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência circulatória mecânica são considerados indicadores da aproximação do estágio final. Como tal, esses assuntos são tratados na análise como equivalentes à morte. Portanto, tais indivíduos não são incluídos na contagem de "Número de indivíduos vivos no Mês 30", mesmo que tais indivíduos estejam vivos com base na avaliação de acompanhamento do estado vital de 30 meses.

† Média descritiva entre os que sobreviveram aos 30 meses.

A análise dos componentes individuais da análise primária (mortalidade por todas as causas e hospitalização relacionada com doenças cardiovasculares) também demonstrou reduções significativas para tafamidis *versus* placebo.

A razão de risco mortalidade por todas as causas do modelo de risco proporcional de Cox para tafamidis agrupado foi de 0,698 (IC 95% 0,508, 0,958), indicando uma redução de 30,2% no risco de morte em relação ao grupo placebo ($p = 0,0259$). Um gráfico de Kaplan Meier de tempo para o evento de mortalidade por todas as causas é apresentado na Figura 1.

Figura 1: Mortalidade por todas as causas *



Indivíduos que permanecem em Risco

(Eventos cumulativos)

tafamidis	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
agrupado	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

* Transplantes cardíacos e dispositivos de assistência circulatória mecânica tratados como morte. Razão de risco do modelo de riscos proporcionais de Cox com tratamento, genótipo de TTR (variante e tipo selvagem) e classificação basal da New York Heart Association (NYHA) (classes I e II da NYHA combinadas e classe III da NYHA) como fatores.

Houve significativamente menos hospitalizações relacionadas com doenças cardiovasculares em pacientes tratados com tafamidis em comparação com placebo, com uma redução no risco de 32,4% (Tabela 5).

Tabela 5: Frequência de hospitalização relacionadas com eventos cardiovasculares

	tafamidis agrupado N=264	Placebo N=177
Número total de indivíduos com hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares (%)	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizações relacionadas com doenças cardiovasculares por ano*	0,4750	0,7025
tafamidis agrupado <i>versus</i> diferença de tratamento com placebo (razão de risco relativo)*	0,6761	
Valor-p*	<0,0001	

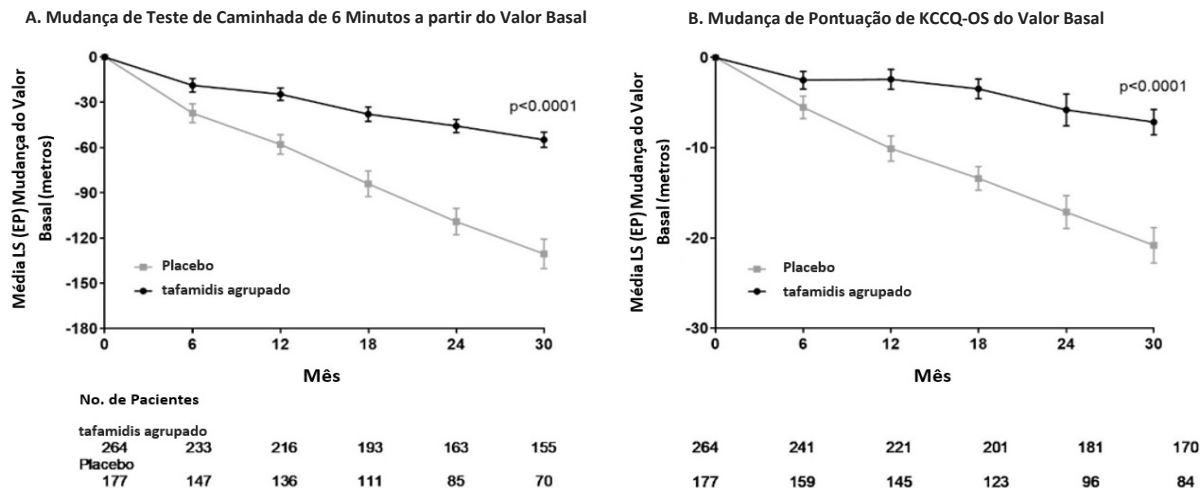
Abreviaturas: NYHA = New York Heart Association.

* Esta análise foi baseada em um modelo de regressão de Poisson com tratamento, genótipo TTR (variante e tipo selvagem), classificação basal (Classes I e II da NYHA combinadas e Classe III da NYHA) da New York Heart Association (NYHA), tratamento por interação genótipo TTR, e tratamento por termos de interação da classificação basal da NYHA como fatores.

O efeito do tratamento de tafamidis na capacidade funcional e no estado de saúde foi avaliado pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e pela pontuação do resumo geral do questionário de cardiomiopatia de Kansas (KCCQ-OS), respectivamente. Um efeito de tratamento significativo favorecendo tafamidis foi observado pela

primeira vez no Mês 6 e permaneceu consistente até o Mês 30, tanto na distância do TC6M quanto no KCCQ-OS (Figura 2 e Tabela 6).

Figura 2: Mudança do valor basal para o Mês 30 na distância de TC6M e pontuação do KCCQ-OS



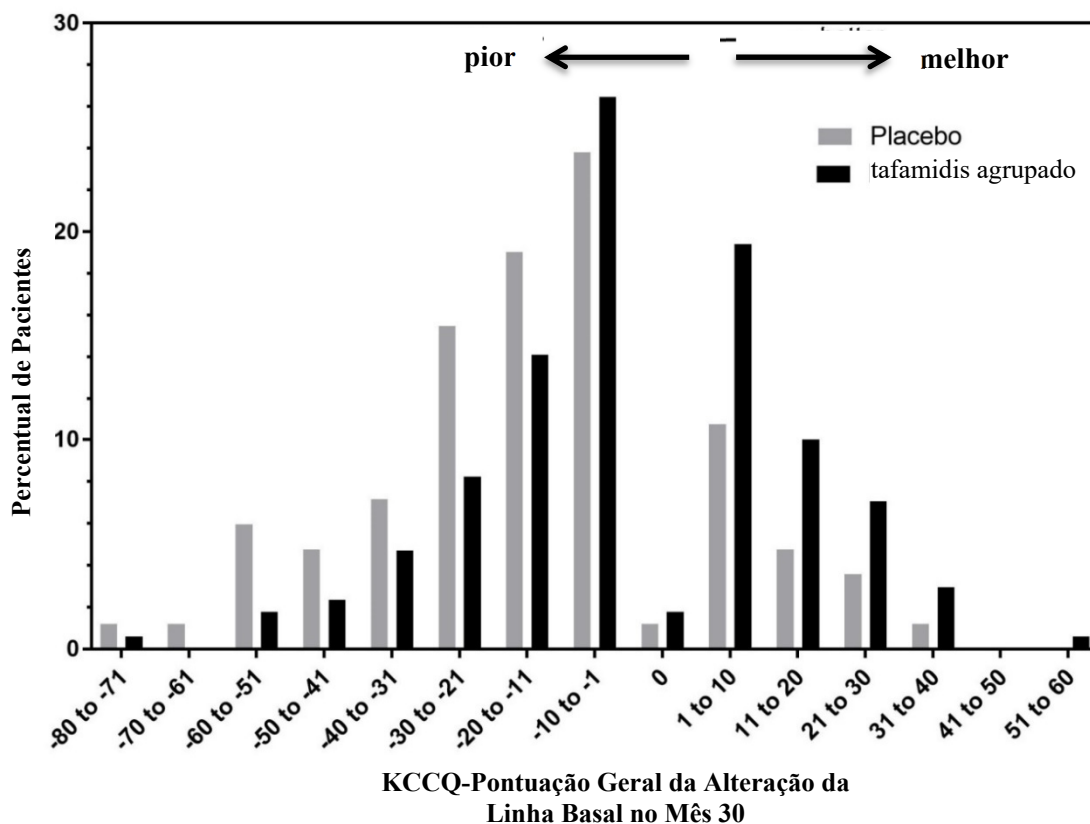
Abreviaturas: TC6M = teste de caminhada de 6 minutos, KCCQ-OS = Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City - Resumo Geral.

O painel A mostra a mudança do valor basal para o Mês 30 para tafamidis agrupado em comparação com os pacientes tratados com placebo na distância do TC6M.

O painel B mostra a mudança do valor basal para o Mês 30 para tafamidis agrupado em comparação com os pacientes tratados com placebo na pontuação do KCCQ-OS.

A pontuação do KCCQ-OS é composta por quatro domínios, incluindo Sintoma Total (Frequência dos Sintomas e Carga dos Sintomas), Limitação Física, Qualidade de Vida e Limitação Social. Todos os quatro domínios favoreceram significativamente o tafamidis em comparação com o placebo no Mês 30 (Figura 2 e Tabela 6). As pontuações do KCCQ-OS e do domínio variam de 0 a 100, com pontuações mais altas representando melhor estado de saúde. A distribuição cumulativa e a distribuição para mudança do valor basal no Mês 30 para o KCCQ-OS mostram que a proporção de pacientes com declínio nas pontuações do KCCQ-OS foi menor para o grupo tratado com tafamidis agrupado em comparação ao placebo (Figura 3).

Figura 3: Histograma de mudança do valor basal no Mês 30 no KCCQ-OS



Abreviaturas: KCCQ-OS = Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City – Resumo Geral.

Tabela 6: Componentes de pontuações nos domínios do TC6M e KCCQ-OS

Desfechos	Média do valor basal (SD)		Alteração do valor basal para o Mês 30, Média LS (SE)		Diferença de tratamento da média LS do placebo (IC 95%)	Valor-p
	tafamidis agrupado N=264	Placebo N=177	tafamidis agrupado	Placebo		
TC6M (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: TC6M = teste de caminhada de 6 minutos KCCQ-OS = Questionário da Cardiomiopatia de Kansas City - Resumo Geral; LS = mínimos quadrados; IC = intervalo de confiança; TS = Sintoma Total; SF = Frequência

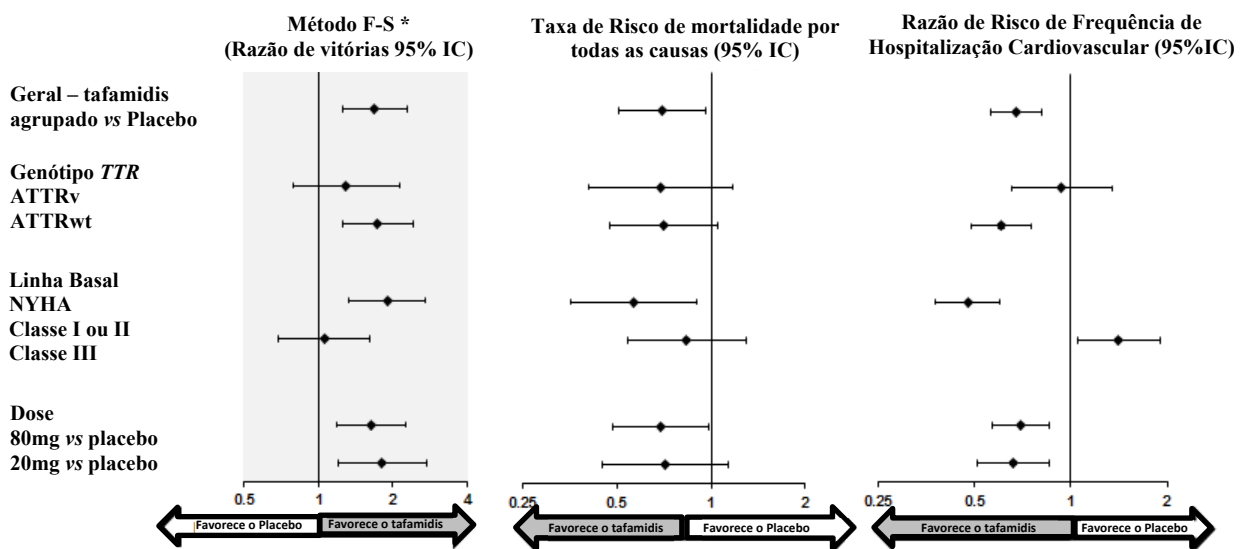
de Sintomas; SD: desvio padrão, SB = Carga dos Sintomas; PL = Limitação Física, QL = Qualidade de Vida; SL = Limitação Social.

No mês 1, uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de pacientes tratados com tafamidis agrupado [211/245 (86,1%) pacientes] demonstrou estabilização da TTR do que foi observada em pacientes no grupo placebo [6/170 (3,5%) pacientes] ($p < 0,0001$).

Os resultados do método F-S representado pela razão de vitórias para o desfecho combinado e seus componentes (mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares) consistentemente favoreceram tafamidis *versus* placebo em todos os subgrupos (tipo selvagem, variante e NYHA Classe I e II e III) exceto para frequência de hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares de NYHA Classe III (Figura 4).

Um aumento do número das hospitalizações por causas cardiovasculares foi observado no grupo tafamidis *versus* placebo entre os pacientes com NYHA classe III no período basal, o que foi atribuído, possivelmente, à maior sobrevivência dos pacientes neste estágio avançado da doença. O índice de ganhos é o número de pares de “vitórias” dos pacientes tratados com tafamidis dividido pelo número de pares de “vitórias” dos pacientes usando placebo. As análises do TC6M e do KCCQ-OS também favoreceram o tafamidis em relação ao placebo dentro de cada subgrupo.

Figura 4: Resultados do método F-S e componentes por subgrupo e dose



Abreviaturas: ATTRv = amiloidose por transtirretina do tipo variante, ATTRwt = amiloidose por transtirretina do tipo selvagem, F-S = Finkelstein Schoenfeld, IC = Intervalo de Confiança.

* Resultados F-S apresentados usando o índice de ganhos (com base em mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalização por doenças cardiovasculares).

Transplantes cardíacos e dispositivos de assistência circulatória mecânica tratados como morte.

Ao aplicar o método F-S a cada grupo de dose individualmente, o tafamidis reduziu a combinação de mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalizações relacionadas com doenças cardiovasculares com as doses de 80 mg e 20 mg em comparação com placebo ($p = 0,0030$ e $p = 0,0048$, respectivamente).

Os resultados dos componentes da análise primária, capacidade funcional e estado de saúde (TC6M e KCCQ-OS no Mês 30), mortalidade por doença cardiovascular e estabilização da TTR no Mês 1 foram analisados por doses individuais (80 mg e 20 mg) em comparação com placebo. A comparação de cada dose *versus* placebo demonstrou um efeito com tafamidis para todas as análises. Os resultados observados foram semelhantes para indivíduos tratados com as doses de 80 mg ou 20 mg de tafamidis meglumina.

Biomarcadores associados à insuficiência cardíaca (NT-proBNP e Troponina I) diferenciaram entre as doses de 80 mg e 20 mg. Para o NT-proBNP, a diferença média da LS na mudança do valor basal para o Mês 30 do placebo para 20 mg de tafamidis meglumina foi de -1.417,02 pg/mL (EP = 743,38) e para 80 mg foi de -2.587,54 pg/mL (EP = 570,25). Além disso, a diferença média de LS entre as doses de 20 mg e 80 mg foi de 1.170,51 pg/mL (EP



= 587,31) ($p = 0,0468$), favorecendo o grupo de dose de 80 mg. Resultados semelhantes foram observados para Troponina I, onde a diferença média de LS na mudança do valor basal para o Mês 30 de placebo para tafamidis meglumina 20 mg foi de $-0,06$ ng/mL (EP = 0,045) e para 80 mg foi de $-0,10$ ng/mL (EP = 0,018). A diferença média de LS entre as doses de 20 mg e 80 mg para a Troponina I foi de $0,05$ ng/mL (EP = 0,04) ($p = 0,2479$), favorecendo o grupo com dose de 80 mg.

Em uma comparação de mortalidade por todas as causas no estudo de extensão por dose, a razão de risco foi de $0,8976$ (IC 95% $0,5711, 1,4108$), indicando uma redução de 10,2% no risco de morte em pacientes recebendo 80 mg em relação aos pacientes que receberam 20 mg ($p=0,6395$).

Referências

1. Coelho, Teresa, et al. tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy A randomized, controlled trial. *Neurology* 79.8 (2012): 785-792.
2. 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.
3. 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.
4. Maurer MS, et al. tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A polineuropatia amiloidótica associada à TTR é uma neuropatia sistêmica, progressiva, axonal degenerativa caracterizada pelo comprometimento sensorial, motor e autonômico. Trata-se de uma condição gravemente debilitante induzida pelo acúmulo de proteínas fibrilares insolúveis ou amiloides, dentro dos tecidos em quantidades suficientes para prejudicar a função normal. A dissociação do tetrâmero de transtirretina em monômeros é a etapa limitante da taxa na patogênese da amiloidose associada à transtirretina, também conhecida como polineuropatia amiloidótica familiar associada à TTR (ATTR-PN).

Os monômeros enovelados sofrem desnaturação parcial para produzir intermediários monoméricos amiloidogênicos alternativamente enovelados. Estes intermediários, então, se agregam de forma incorreta em oligômeros insolúveis, profilamentos, filamentos e fibrilas amiloides.

O tafamidis é um estabilizador seletivo de TTR. O tafamidis liga-se, 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 justifica o uso de Vyndaqel® para retardar a progressão da doença em pacientes com ATTR-PN e reduzir mortalidade por todas as causas e a hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares em pacientes com ATTR-CM.

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

Vyndaqel® estabilizou tanto o tetrâmero de TTR do tipo selvagem quanto os tetrâmeros de 14 variantes de TTR testados clinicamente após a administração 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 40 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 associada a transtirretina.

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

Propriedades Farmacocinéticas



O perfil farmacocinético do Vyndaqel[®] foi determinado nos estudos de Fase I em voluntários saudáveis e pacientes com ATTR-PN ou ATTR-CM.

Absorção

Após administração oral da cápsula de Vyndaqel[®] uma vez ao dia, a concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) é atingida em um tempo médio ($t_{\text{máx}}$) dentro de 4 horas após a administração 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 Vyndaqel[®] com ou sem alimentos.

Distribuição

O tafamidis liga-se fortemente às proteínas (>99%) do plasma. O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio de tafamidis meglumina 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 μM) relativa ao TTR (3,6 μM) 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 glicuronidação 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 nas 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 tafamidis meglumina por 14 dias demonstraram que o estado de equilíbrio (ee) foi alcançado no Dia 14. $C_{\text{máx}}$ (ee) e C_{min} (ee) foram 2,7 $\mu\text{g/mL}$ e 1,6 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

Interações medicamentosas

Não foi observado efeito significativo na farmacocinética do midazolam (substrato do CYP3A4) ou na formação do respectivo metabólito ativo (1-hidroximidazolam), 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 igual ou maior a 65 anos apresentaram uma aparente depuração oral 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 glicuronidação 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 ≥ 80 mL/min. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento renal. Dados limitados estão disponíveis para pacientes com comprometimento renal grave (depuração de creatinina ≤ 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 tafamidis meglumina em pacientes com comprometimento hepático moderado (Escore 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 18 vezes e 61 vezes a AUC em humanos na dose clínica de 80 mg de tafamidis meglumina e 20 mg de tafamidis meglumina, respectivamente. 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 9,9 vezes e 33 vezes a AUC em humanos na dose clínica de 80 mg de tafamidis meglumina e 20mg de tafamidis meglumina, respectivamente. 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 ≥ 2,9 vezes e ≥ 14 vezes a dose clínica de 80 mg de tafamidis meglumina e 20 mg de tafamidis meglumina, respectivamente. Em estudos de toxicidade de dose repetida e carcinogenicidade, o fígado e/ou rim aparecem como órgãos alvo para toxicidade em diferentes espécies testadas. Efeitos no fígado foram observados a uma exposição de aproximadamente ≥ 0,7 vezes a exposição humana a uma dose de 80 mg de tafamidis meglumina e ≥ 2,5 vezes a exposição humana a uma dose de 20 mg de tafamidis meglumina. Nefrose renal foi observada somente em camundongos machos (Tg)-rasH2 com maior incidência e gravidade na dose de 90mg/kg/dia e não foi observada em ≤ 30mg/kg/dia com valores correspondentes de AUC_{24} , que foram ≤ 9,6 vezes e ≤ 2,9 vezes a AUC_{24} em humanos em estado de equilíbrio em dose clínica de 20 mg de tafamidis meglumina e 80 mg de tafamidis meglumina respectivamente.

Nos estudos de toxicidade de doses repetidas e de carcinogenicidade, o fígado apareceu como um órgão alvo de toxicidade nas diferentes espécies testadas. Os efeitos hepáticos foram observados em exposições de aproximadamente ≥ 2,5 vezes a área sob a curva humana no estado de equilíbrio com a dose clínica de 20 mg de tafamidis meglumina.

Fertilidade

Não houve 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 as



fêmeas (Dia de Gestação 7). Nenhum efeito adverso foi observado nos ratos machos em relação à toxicidade, fertilidade e comportamento de acasalamento em qualquer 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 6,9 vezes e 27 vezes a dose clínica de 80 mg de tafamidis meglumina e 20 mg de tafamidis meglumina, respectivamente.

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 uma razão de $AUC_{24} \geq 2,2$ vezes $\geq 7,2$ vezes, baseado na AUC em humanos no estado de equilíbrio em doses clínicas de 80 mg de tafamidis meglumina e 20 mg de tafamidis meglumina, respectivamente. Em um estudo de toxicidade no desenvolvimento embrionário-fetal em ratos, administração oral de tafamidis (15, 30 e 45 mg/kg/dia) do Dia da Gestação 7 a 17 resultou na diminuição do peso fetal a ≥ 30 mg/kg/dia (aproximadamente $\geq 9,7$ vezes e ≥ 32 vezes a AUC em humanos nas doses clínicas de 80 mg de tafamidis meglumina e 20 mg de tafamidis meglumina, respectivamente). Não houve efeitos na morfologia 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 15 mg/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 1,2 vezes a dose clínica de 80 mg de tafamidis meglumina e aproximadamente 4,6 vezes a dose clínica de 20 mg de tafamidis meglumina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Vyndaqel[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tafamidis meglumina ou a qualquer outro excipiente 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. Vyndaqel[®] não é recomendado durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos apropriados quando tomarem Vyndaqel[®] e continuar a usar o método contraceptivo apropriado por 1 mês após o fim do tratamento com Vyndaqel[®] (vide subitem Fertilidade, Gravidez e Lactação).

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

Em um estudo clínico de amiloidose cardíaca (ATTR-CM), observou-se aumento do número das hospitalizações por causas cardiovasculares no grupo tafamidis *versus* placebo entre os pacientes com NYHA classe III no período basal. Este achado foi atribuído, possivelmente, à maior sobrevida dos pacientes neste estágio avançado da doença. Devido a estas ocorrências, é recomendado que estes pacientes sejam avaliados com mais frequência.

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

O efeito aditivo de produtos administrados concomitantemente contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão alimentar de sorbitol (ou frutose) deve ser levado em consideração.

O conteúdo de sorbitol em medicamentos para uso oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos para uso oral administrados concomitantemente.



Fertilidade, Gravidez e Lactação

Mulheres com potencial de engravidar

As 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 médicos e profissionais de saúde 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 realizados 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 saudáveis, 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 causará interações medicamentosas em concentrações clinicamente relevantes com substratos de UDP-glucuronosiltransferase (UGT) sistemicamente. O 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). Num estudo clínico em participantes saudáveis, a exposição do substrato BCRP rosuvastatina aumentou aproximadamente 2 vezes após doses múltiplas de 61 mg de tafamidis em doses diárias.

O tafamidis pode ter o potencial de inibir os transportadores de ânions orgânicos 1 (OAT1) e pode causar interações fármaco-fármaco com substratos deste transportador (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 [$AUC_i / AUC = 1 + (C_{máx, u} / K_i)$] e a alteração máxima prevista na AUC do substrato OAT1 foi determinada como sendo inferior a 1,25 para a dose diária de 20 mg de tafamidis meglumina e dose diária de 80 mg de tafamidis meglumina, portanto, não é esperado que a inibição do transportador OAT1 por tafamidis resulte em interações clinicamente significativas.

O tafamidis não inibe o transportador de ânions orgânicos 3 (OAT3). Num estudo clínico em participantes saudáveis, a depuração renal do substrato OAT3 rosuvastatina não se alterou após doses múltiplas de 61 mg de tafamidis com doses diárias.

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 de 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 transtirretina amiloidose. Os médicos devem monitorar os pacientes e continuar a avaliar a necessidade de outra terapia, incluindo a necessidade de transplante de órgãos, como parte deste padrão de cuidados. Como não existem dados disponíveis sobre o uso de Vyndaquel® após o transplante de órgãos, Vyndaquel® deve ser descontinuado em pacientes submetidos ao transplante de órgãos.

Posologia

Cardiomiopatia amiloidótica associada a transtirretina (ATTR-CM)

A dose recomendada de Vyndaquel® é 80 mg de tafamidis meglumina (administrada como quatro cápsulas de 20 mg) uma vez ao dia.

Polineuropatia amiloidótica associada a transtirretina (ATTR-PN)

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

Vyndaquel® pode ser tomado com ou sem alimentos.

Populações especiais

Pediátrica

Vyndaquel® não deve ser prescrito à população pediátrica, uma vez que amiloidose associada à transtirretina não é uma doença presente nesta população.



Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos (≥ 65 anos) (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas - Farmacocinética em grupos especiais de pacientes).

Comprometimento renal ou hepático

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

Método de administração

Uso oral.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras e não podem ser trituradas ou cortadas. Vyndaquel® pode ser ingerido 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

ATTR-CM

Os dados dos ensaios clínicos refletem a exposição de 377 pacientes com ATTR-CM a 20 mg ou 80 mg (administrada como quatro cápsulas de 20 mg) de tafamidis meglumina diariamente por uma média de 24,5 meses (variando de 1 dia a 111 meses). A população incluiu pacientes adultos diagnosticados com ATTR-CM, a maioria (aproximadamente 90%) tinha uma classificação basal NYHA (New York Heart Association) de Classe II ou Classe III. A média de idade foi de aproximadamente 75 anos (variando de 46 anos a 91 anos de idade); a maioria era do sexo masculino ($> 90\%$) e aproximadamente 82% eram caucasianos.

Os eventos adversos foram avaliados a partir de ensaios clínicos de ATTR-CM com Vyndaquel®, incluindo um ensaio controlado por placebo de 30 meses em pacientes com diagnóstico de ATTR-CM (vide item 2. Resultados de Eficácia). A frequência de eventos adversos em pacientes tratados com 20 mg ou 80 mg de tafamidis meglumina foi semelhante e comparável ao placebo.

Uma proporção menor de pacientes tratados com Vyndaquel® em comparação com placebo foi descontinuada devido a um evento adverso no ensaio de 30 meses controlado por placebo em pacientes com diagnóstico de ATTR-CM [40 (22,7%), 16 (18,2%) e 51 (28,8%) a partir dos grupos tafamidis meglumina 80 mg (administrada como quatro cápsulas de 20 mg), tafamidis meglumina 20 mg e placebo, respectivamente].

A reação adversa diarreia foi identificada após a comercialização na população ATTR-CM e está listada a seguir pelo Sistema de Classe de Órgãos (SOC) MedDRA.

Tabela 7: 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)
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia*				

* Reação adversa a medicamentos (RAM) identificada após a comercialização.



ATTR-PN

A polineuropatia amiloidótica associada à transtirretina (ATTR-PN) é um distúrbio raro. Os dados dos estudos clínicos refletem a exposição de 127 pacientes ATTR-PN a 20 mg de tafamidis meglumina administrado diariamente por uma média de 538 dias (variando de 15 a 994 dias).

As reações adversas identificadas na população ATTR-PN 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 ATTR-PN controlado por placebo de 18 meses (Fx-005).

Tabela 8 - 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)
Infeções e infestações	Infeção do trato urinário, infecção vaginal					
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, dor abdominal superior					

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 160 mg 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.

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



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0462

Farmacêutica Responsável: Andrea T. Nichele – CRF-SP nº 44063

Registrado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Catalent Pharma Solutions, LLC

St. Petersburg - Estados Unidos

Embalado por:

AndersonBrecon, Inc.

Rockford - Estados Unidos

Importado por:

Pfizer Brasil Ltda.

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

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VYNCAP_25

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
07/06/2023		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/10/2021	4113276/21-9	11315 - Alteração de Texto de Bula por Avaliação de Dados Clínicos – GESEF	09/05/2023	<ul style="list-style-type: none"> • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • SUPERDOSE • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO? 	VP/VPS	20 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 30 20 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 120
			01/07/2021	2547640/21-8					
			01/02/2021	0414109/21-1					
12/05/2023	0482327235	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/05/2023	0482327235	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/05/2023	<ul style="list-style-type: none"> • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • REAÇÕES ADVERSAS • 	VP/VPS	20 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 30 20 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 120
08/02/2023	0132142236	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/02/2023	0132142236	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/02/2023	<ul style="list-style-type: none"> • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	20 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 30 20 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 120

25/06/2021	2469109213-	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/06/2021	2469109213	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	25/06/2021	<ul style="list-style-type: none"> • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR 	VP/VPS	20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 120
18/12/2020	4476852204	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/12/2020	4476852204	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 120
25/11/2020	4161752205	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/06/2019	0547473196	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Nova Apresentação Comercial	16/12/2019	<ul style="list-style-type: none"> • APRESENTAÇÃO 	VP/VPS	20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 120
07/01/2020	0058996209	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2020	0058996209	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • RESULTADOS DE EFICÁCIA 	VP/VPS	20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 30
			14/06/2019	0532458191	MEDICAMENTO NOVO –	16/12/2019	<ul style="list-style-type: none"> • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É 	VP/VPS	20 MG CAP MOLE CT BL AL

					Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País		<ul style="list-style-type: none"> INDICADO? • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS 		PLAS TRANS X 30
09/12/2019	3397961198	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2019	0780556190	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial)	09/09/2019	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 30
08/03/2019	0207613196	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2019	0207613196	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2019	<ul style="list-style-type: none"> • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE 	VP/VPS	20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 30



27/09/2018	0939889/18-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	0939889/18-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 30
28/07/2017	1576576/17-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2017	1576576/17-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 30
11/11/2016	2482383160	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2015	0812198154	MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO ELETRÔNICO DE MEDICAMENTO NOVO	07/11/2016	<ul style="list-style-type: none"> • IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 30