

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 20 mg de tafamidis (en forma de meglumina).

Excipientes: cada cápsula contiene 77,2 mg de sorbitol (E420).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsula de color blanquecino a amarillo pálido, opaca, oblonga (de aproximadamente 21,5 mm), que lleva impreso "FX 6A" en tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vyndaqel está indicado en el tratamiento de la amiloidosis transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y permanecer bajo supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con polineuropatía amiloidótica transtiretina.

Posología

La dosis recomendada de Vyndaqel es de 20 mg por vía oral una vez al día.

Vyndaqel debe ser añadido al tratamiento estándar de los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar transtiretina (PAF-TTR). Como parte de este tratamiento estándar, los médicos deben hacer seguimiento de los pacientes y continuar evaluando la necesidad de otro tratamiento, incluido el trasplante hepático. No hay datos disponibles sobre el uso de Vyndaqel después del trasplante hepático, por lo tanto el tratamiento con Vyndaqel debe suspenderse en pacientes receptores de trasplante hepático.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Tafamidis no debe utilizarse en la población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

Los datos en pacientes de edad avanzada son muy escasos.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Pacientes con insuficiencia hepática y renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado tafamidis en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda precaución (ver sección 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas blandas deben tragarse enteras, sin aplastarlas ni cortarlas, y pueden ser tomadas con o sin alimentos.

Si el paciente vomita poco después de la administración y se identifica la cápsula de Vyndaqel, deberá administrarse una dosis adicional de Vyndaqel siempre que sea posible. Si no se identifica la cápsula, no es necesaria una dosis adicional, sino que se reanudará la administración de Vyndaqel al día siguiente de forma habitual.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración de Vyndaqel (ver sección 4.6).

Vyndaqel contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un estudio en voluntarios sanos, tafamidis no indujo ni inhibió la enzima CYP3A4.

Los datos *in vitro* también indican que tafamidis no inhibe significativamente las enzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6.

No se han realizado estudios de interacciones que evalúen el efecto de otros medicamentos sobre tafamidis.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Vyndaqel, y hasta un mes tras finalizar el tratamiento, debido a su prolongada semivida.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Vyndaqel en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Vyndaqel durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tafamidis se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Vyndaqel no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha observado alteración de la fertilidad en los estudios preclínicos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de la influencia de tafamidis sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La polineuropatía amiloidótica TTR es una enfermedad rara. En consecuencia, los datos clínicos que se describen a continuación reflejan la exposición de 127 pacientes con polineuropatía amiloidótica TTR a 20 mg de tafamidis administrados diariamente durante un promedio de 538 días (intervalo entre 15 y 994 días). Las reacciones adversas fueron en general de intensidad leve o moderada.

Se enumeran a continuación las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infección del tracto urinario

Frecuentes: Infección vaginal

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea

Frecuentes: Dolor abdominal alto

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis aguda. En los ensayos clínicos con voluntarios sanos, la máxima dosis de tafamidis administrada fue de 120 mg en una dosis única y 60 mg una vez al día durante dos semanas. Con estos niveles de dosis en voluntarios sanos, se notificaron cuatro reacciones adversas relacionadas con el tratamiento: cefalea (leve), somnolencia (leve), mialgia (moderada), e insomnio (leve).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX08

Tafamidis es un nuevo estabilizador específico de la transtiretina.

La polineuropatía amiloidótica TTR es una neuropatía degenerativa axonal, progresiva y heterogénea, caracterizada por una alteración sensitiva, motora y neurovegetativa. La disociación del tetrámero transtiretina en monómeros es el paso limitante en la patogenia de la polineuropatía amiloidótica TTR, también conocida como polineuropatía amiloidótica familiar TTR (PAF-TTR). Los monómeros plegados sufren una desnaturalización parcial para producir unos amiloidógenos monoméricos intermedios con un plegamiento diferente. El mal ensamblaje posterior de estos productos intermedios da lugar a oligómeros

solubles, profilamentos, filamentos y fibrillas de amiloide. Tafamidis se une de forma no cooperativa a los dos sitios de unión de la tiroxina en la forma tetramérica natural de la transtiretina y evita su disociación en monómeros. La inhibición de la disociación del tetrámero transtiretina es el fundamento del uso de tafamidis para retardar la progresión de la enfermedad.

Eficacia clínica

El estudio pivotal de Vyndaqel fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 18 meses de duración, que evaluó la seguridad y la eficacia de 20 mg de tafamidis administrados una vez al día en 128 pacientes con polineuropatía amiloidótica TTR, portadores de la mutación V30M y principalmente en el estadio 1 de la enfermedad (no precisan ayuda constante para deambular). Los principales criterios de valoración fueron la puntuación de la escala de insuficiencia neuropática de miembros inferiores (NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb*, una valoración por el médico del examen neurológico de los miembros inferiores) y el cuestionario Norfolk de calidad de vida en neuropatía diabética (Norfolk QOL-DN, *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*, un resultado comunicado por el paciente con puntuación de calidad de vida total [TQOL, por sus siglas en inglés]). Otros criterios de valoración fueron la puntuación compuesta de la función de las fibras nerviosas largas (conducción nerviosa, umbral de vibración y respuesta del ritmo cardíaco a la respiración profunda; HRDB, por sus siglas en inglés) y fibras nerviosas cortas (umbrales de dolor por calor y frío y HRDB) y evaluaciones nutricionales mediante el índice de masa corporal modificado (IMCm, es decir, el IMC multiplicado por la albúmina sérica en g/L). De los 91 pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 18 meses, 86 entraron posteriormente en un estudio abierto de extensión en el que todos recibieron 20 mg de tafamidis una vez al día durante un periodo adicional de 12 meses.

Después de 18 meses de tratamiento, un mayor número de pacientes tratados con Vyndaqel fueron considerados respondedores según la escala NIS-LL en comparación con los que recibieron placebo. En la siguiente tabla se proporcionan los resultados de los análisis predefinidos de las variables primarias:

Vyndaqel frente a Placebo: NIS-LL yTQOL en el mes 18 (Estudio Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Análisis ITT predefinido	N=61	N=64
Respondedores según NIS-LL (% Pacientes)	29.5%	45.3%
Diferencia (Vyndaqel menos Placebo)	15.8%	
IC 95% de la diferencia (valor p)	-0.9%, 32.5% (0.068)	
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (EE) de la TQOL respecto al basal	7.2 (2.36)	2.0 (2.31)
Diferencia en LSMeans (EE)	-5.2 (3.31)	
IC 95% de la diferencia (valor p)	-11.8, 1.3 (0.116)	
Análisis de Eficacia Evaluable predefinida	N=42	N=45
Respondedores según NIS-LL (% Pacientes)	38.1%	60.0%
Diferencia (Vyndaqel menos Placebo)	21.9%	
IC 95% de la diferencia (valor p)	1.4%, 42.4% (0.041)	
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (EE) de la TQOL respecto al basal	8.9 (3.08)	0.1 (2.98)
Diferencia en LSMeans (EE)	-8.8 (4.32)	
IC 95% de la diferencia (valor p)	-17.4, -0.2 (0.045)	
En el análisis por ITT de los respondedores según la escala NIS-LL, los pacientes que antes de los 18 meses interrumpieron el tratamiento por someterse a un trasplante hepático, fueron clasificados como no respondedores. El análisis de Eficacia Evaluable pre-definido utilizó datos observados de aquellos pacientes que completaron los 18 meses de tratamiento de acuerdo al protocolo.		

Las variables secundarias demostraron que el tratamiento con Vyndaqel resultó en un menor deterioro de la función neurológica y mejoró la situación nutricional (IMCm) en comparación con el placebo, tal y como se muestra en la siguiente tabla.

Cambios en la media de los mínimos cuadrados de las variables secundarias desde el basal hasta el Mes 18 (Error estándar) (Casos observados) (Estudio Fx-005)				
	Placebo	Vyndaqel	Valor de <i>p</i>	Cambio porcentual con Vyndaqel respecto al placebo
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (<i>EE</i>) de NIS-LL respecto al basal	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-51%
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (<i>EE</i>) de “fibras largas” respecto al) basal	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (<i>EE</i>) de “fibras cortas” respecto al basal	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (<i>EE</i>) de IMCm respecto al basal	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,001	NA
IMCm se obtuvo del producto de la albúmina sérica y el Índice de Masa Corporal.				
NA = no aplica				

En el estudio abierto de extensión, la tasa de cambio en NIS-LL durante los 12 meses del tratamiento fue similar a la observada en los pacientes aleatorizados y tratados con tafamidis en el estudio doble ciego y de 18 meses de duración anterior.

Aunque los datos son escasos (un estudio abierto con 21 pacientes), teniendo en cuenta el mecanismo de acción de tafamidis y los resultados sobre la estabilización TTR, se espera que Vyndaqel sea beneficioso en pacientes con polineuropatía amiloidótica TTR en estadio 1 debida a otras mutaciones distintas a V30M.

Todavía no se han caracterizado adecuadamente los efectos de tafamidis sobre la progresión de la cardiopatía.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Vyndaqel en los diferentes grupos de la población pediátrica con polineuropatía amiloidótica heredofamiliar neuropática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Este medicamento ha sido autorizado en “Circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad, no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de la cápsula blanda, se alcanza la concentración plasmática máxima (C_{max}) en una mediana de tiempo (t_{max}) de 1,75 horas en su administración en ayunas. La toma concomitante de

alimentos disminuyó la velocidad de la absorción, pero no su magnitud. Estos resultados respaldan la administración de tafamidis con o sin alimentos.

Distribución

Tafamidis se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (99,9%). El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio es de 25,7 litros.

Biotransformación

No hay pruebas explícitas de una eliminación biliar de tafamidis en las personas. Los datos preclínicos sugieren que Vyndaqel se metaboliza por glucuronidación y se elimina por vía biliar. Esta vía de biotransformación es verosímil en el ser humano, ya que aproximadamente el 59% de la dosis administrada total se recupera en las heces, y aproximadamente el 22%, en la orina. Tras la administración diaria de una dosis de 20 mg de tafamidis durante 14 días a voluntarios sanos, la semivida media en estado de equilibrio fue de 59 horas, con un aclaramiento medio total de 0,42 l/h.

Linealidad con la dosis y el tiempo

Los resultados de la administración de 15, 30 o 60 mg de tafamidis una vez al día durante 14 días demostraron un aumento dependiente de la dosis de los valores de C_{max} y AUC entre las dosis de 15 mg y 30 mg, y por debajo de la proporcionalidad con la dosis entre 30 mg y 60 mg, lo que indica que el proceso de absorción se satura al superarse los 30 mg.

Los parámetros farmacocinéticos fueron similares tras la administración única y repetida de una dosis de 20 mg, indicando que no se produce inducción ni inhibición del metabolismo de tafamidis.

Los resultados de la administración de 20 mg de tafamidis una vez al día durante 14 días demostraron que en el día 14 se había alcanzado el estado de equilibrio. Los valores de $C_{max(ss)}$ y $C_{min(ss)}$ fueron de 2,7 y 1,6 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Poblaciones especiales

Los datos farmacocinéticos indicaron una disminución de la exposición sistémica (aproximadamente el 40%) y un aumento del aclaramiento total (0,52 l/h frente a 0,31 l/h) de tafamidis en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9, ambos extremos incluidos) en comparación con los voluntarios sanos, debido a una mayor fracción no unida de tafamidis. Puesto que los pacientes con insuficiencia hepática moderada presentan unas concentraciones menores de TTR que los voluntarios sanos, no es necesario ajustar la dosis porque la estequiometría de tafamidis con su proteína objetivo TTR sería suficiente para estabilizar el tetrámero TTR.

Aunque no se ha evaluado tafamidis específicamente en pacientes con insuficiencia renal, no se considera necesario ajustar la dosis en estos pacientes. En base a los resultados de farmacocinética poblacional, el aclaramiento en estado de equilibrio estimado en los sujetos mayores de 60 años fue un promedio del 19% más bajo que el de los sujetos menores de 60 años. Sin embargo, la diferencia en el aclaramiento no sería clínicamente significativa y no se traduciría en unas diferencias de los niveles en estado de equilibrio clínicamente importantes en comparación con los sujetos más jóvenes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas, el hígado apareció como órgano diana para la toxicidad en las diferentes especies analizadas. Los efectos sobre el hígado se observaron en dosis por encima (>3) de la exposición humana y en general se ha observado que son reversibles.

Ningún nivel de dosis mostró indicios de reacciones adversas de tafamidis sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo o el comportamiento de apareamiento en la rata.

En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo en el conejo, se observaron un ligero aumento de malformaciones y variaciones esqueléticas, una disminución de la supervivencia embriofetal y una reducción del peso fetal con un cociente de AUC_{0-24} 3,2 veces mayor que el AUC humano en estado de equilibrio.

En el estudio de desarrollo perinatal y posnatal en la rata con tafamidis, se observó una disminución de la supervivencia y del peso de las crías tras el tratamiento materno durante la gestación y la lactancia en dosis de 15 y 30 mg/kg. El descenso del peso fetal de los machos se asoció a un retraso de la maduración sexual (separación del prepucio) y a una afectación del rendimiento en la prueba de aprendizaje y memoria con el laberinto de agua. El NOAEL de viabilidad y crecimiento de la descendencia de la generación F1 tras el tratamiento materno con tafamidis durante la gestación y la lactancia fue de 5 mg/kg (dosis humana equivalente de 0,8 mg/kg), en una dosis aproximadamente 4,6 veces mayor que la dosis clínica humana prevista.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Glicerina

Sorbitol líquido (E420)

Dióxido de titanio (E171)

Agua purificada

Contenido de la cápsula

Macrogol

Monooleato de sorbitán

Polisorbato 80

Tinta de impresión (Opacode negro)

Barniz de goma laca al 45% (20% esterificado) en etanol

Alcohol isopropílico

Óxido de hierro negro (E 172)

Propilenglicol

Hidróxido de amonio al 28%

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Dos blísteres de cloruro de polivinilo/aluminio con 15 cápsulas blandas cada uno, en un estuche, con un total de 30 cápsulas blandas por estuche.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Specialty UK Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP2 3AA
United Kingdom

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que podría afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos) A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

<IPSs>

El ciclo de IPS para el medicamento debe seguir los requerimientos estándar, hasta que se acuerde algo distinto por el CHMP.

• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Antes de la comercialización del medicamento, el Titular de la Autorización de Comercialización acordará con las Autoridades Nacionales Competentes el formato y contenido del prospecto con información dirigida a los médicos.

El Titular de la Autorización de Comercialización deberá asegurar que todos los médicos susceptibles de prescribir o utilizar Vyndaqel reciben el programa educacional que deberá contener lo siguientes elementos:

- Ficha técnica o resumen de las características del producto.
- Prospecto con información dirigida a los médicos.

El Prospecto con Información dirigida a los médicos deberá contener los siguientes mensajes clave:

- La necesidad de informar a los pacientes sobre los riesgos importantes asociados con el tratamiento con Vyndaqel y precauciones apropiadas durante la utilización del medicamento, especialmente la prevención del embarazo y la necesidad de medidas anticonceptivas efectivas.
- Los pacientes deberán ser informados de que deberán contactar con su médico en relación a las reacciones adversas y que los médicos / farmacéuticos deberán reportar las sospechas de reacciones adversas de Vyndaqel ya que hay un conocimiento limitado sobre la seguridad clínica debido a la naturaleza rara de la amiloidosis transtiretina.
- Que los médicos deberán ser animados a incluir pacientes en la encuesta THAOS (del inglés *Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey*) y proporcionar información en detalle sobre como incluir pacientes en este registro internacional de la enfermedad.
- La existencia y objeto del programa TESPO (del inglés *Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes*) y los detalles relativos a como reportar embarazos en mujeres que están siendo tratadas con Vyndaqel.
- **OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE REALIZAR MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Dentro del planificado sub-estudio post-autorización sobre el registro THAOS, el TAC deberá evaluar en pacientes no-V30M los efectos de Vyndaqel sobre la progresión de la enfermedad y la seguridad a largo plazo tal y como se detalla en el protocolo acordado por el CHMP, y deberá proporcionar actualizaciones anuales sobre los datos recogidos dentro de la re-evaluación anual.	Re-evaluación anual

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas
Tafamidis

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula blanda contiene 20 mg de tafamidis (como meglumina)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

La cápsula contiene sorbitol (E420). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Specialty UK Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
United Kingdom

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

Abrir por aquí

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vyndaqel

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister sellado por calor con 30 cápsulas blandas de 20mg de tafamidis

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas
Tafamidis

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Specialty UK Limited (logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Para extraer la cápsula presione desde este lado

Una vez extraída la cápsula, doble y cierre de nuevo

Abrir por aquí

Día 1 a Día 30

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

VYNDAQEL 20 mg cápsulas blandas tafamidis

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Vyndaqel y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Vyndaqel
3. Cómo tomar Vyndaqel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vyndaqel
6. Información adicional

1. QUÉ ES VYNDAQEL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Vyndaqel contiene el principio activo tafamidis.

Vyndaqel es un medicamento para tratar una enfermedad llamada polineuropatía amiloidótica transtiretina (TTR), conocida también como polineuropatía amiloidótica familiar TTR (PAF-TTR). La polineuropatía amiloidótica TTR se debe a que no funciona adecuadamente una proteína llamada TTR. Esta es una importante proteína que transporta otras sustancias, como hormonas, por el organismo.

En los pacientes con esta enfermedad, la TTR se descompone y puede formar unas fibras llamadas amiloide. El amiloide puede acumularse alrededor de los nervios y otros lugares del organismo, impidiendo que funcionen con normalidad. Con el tiempo, provoca los síntomas de esta enfermedad.

Vyndaqel, puede evitar que se descomponga la TTR y forme depósitos de amiloide. Este medicamento se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos que padecen esta enfermedad y presentan afectación de los nervios (personas con polineuropatía sintomática).

2. ANTES DE TOMAR VYNDAQEL

No tome Vyndaqel

Si es alérgico (hipersensible) a tafamidis o a cualquiera de los demás componentes de Vyndaqel que se enumeran en la sección 6 al final de este prospecto.

Tenga especial cuidado con Vyndaqel

- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo mientras están tomando Vyndaqel y deberán seguir utilizándolo durante un mes después de interrumpir el tratamiento con Vyndaqel.

Niños y adolescentes

Los niños y adolescentes no tienen síntomas de polineuropatía amiloidótica TTR. Por tanto, Vyndaqel no se utiliza en niños y adolescentes.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

- No debe tomar Vyndaqel si está embarazada o en periodo de lactancia. Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada, cree que pueda estarlo o tiene previsto quedarse embarazada.
- Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y durante un mes después de interrumpirlo.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Vyndaqel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Vyndaqel

Vyndaqel contiene sorbitol. Si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR VYNDAQEL

Siga exactamente las instrucciones de administración de Vyndaqel indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal es una cápsula (20 mg) de Vyndaqel una vez al día, tomada con o sin alimentos.

La cápsula debe tragarse entera, sin aplastarla ni cortarla.

Si vomita poco después de tomar el medicamento y puede reconocer la cápsula de Vyndaqel, deberá tomar otra dosis de Vyndaqel ese mismo día, siempre y cuando el estómago se lo permita; si no puede ver la cápsula de Vyndaqel, entonces no es necesario tomar otra dosis de Vyndaqel, sino que puede tomar la medicación el día siguiente de forma habitual.

Si toma más Vyndaqel del que debiera

No debe tomar más cápsulas de las que le indique su médico. Si toma más cápsulas de las indicadas, consulte a su médico.

Si olvidó tomar Vyndaqel

Tómese la cápsula en cuanto se acuerde. Si ya es casi la hora de la siguiente dosis, sátese la olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Vyndaqel

No deje de tomar Vyndaqel sin consultar antes con su médico. Puesto que Vyndaqel actúa estabilizando la proteína, si deja de tomar Vyndaqel, ya no se estabilizará la proteína y su enfermedad puede empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Vyndaqel puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes, que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Infección del tracto urinario (los síntomas pueden incluir: dolor o sensación de quemazón al orinar o necesidad de orinar con frecuencia)
- Diarrea

Efectos adversos frecuentes, que pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 personas:

- Dolor de estómago o dolor abdominal
- Infección vaginal en las mujeres

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VYNDAQEL

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Vyndaqel después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el estuche. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Vyndaqel

- El principio activo es tafamidis. Cada cápsula contiene 20 mg de tafamidis (en forma de meglumina).
- Los demás componentes son: gelatina, glicerina, sorbitol líquido, dióxido de titanio, agua purificada, macrogol, monooleato de sorbitán, polisorbato 80, barniz de goma laca, alcohol isopropílico, óxido de hierro negro, propilenglicol e hidróxido de amonio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas blandas de Vyndaqel son de color blanquecino a amarillo pálido, opacas y oblongas (de aproximadamente 21,5 mm) y llevan impreso “FX 6A” en tinta negra. Se suministran en un blíster con 15 cápsulas blandas. Cada caja contiene 2 blísteres, con un total de 30 cápsulas blandas por caja.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Pfizer Specialty UK Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

Responsable de la fabricación:

Penn Pharmaceuticals Services, Ltd.
23-24 Tarfarnauback Industrial Estate
Tredegar
Gwent
South Wales NP22, 3AA
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel :+356 21220174

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.A.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 5500

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +353 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD.
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Si le resulta difícil ver o leer este prospecto o si lo desea en un formato diferente, póngase en contacto con el número de la sede local del titular de la autorización de comercialización que figura en este prospecto.

<-----

ANEXO

**CONCLUSIONES SOBRE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN
CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES Y PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE
MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de Comercialización en circunstancias excepcionales**

El CHMP una vez considerada la solicitud es de la opinión que el balance beneficio-riesgo es favorable para recomendar la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales tal y como se explica con más detalle en el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR, European Public Assessment Report).