

Vynkella[®]

Pfizer Brasil Ltda.

cápsulas

61 mg



Vynkella[®]
tafamidis

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Vynkella[®]

Nome genérico: tafamidis

APRESENTAÇÃO

Vynkella[®] 61 mg em embalagens contendo 30 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Vynkella[®] contém 61 mg de tafamidis.

Excipientes: macrogol, polissorbato 20, povidona, butil-hidroxitolueno, gelatina* (sorbitol e glicerol), óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, tinta branca Opacode[®].

*Cada cápsula contém não mais que 44 mg de sorbitol.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

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. O tafamidis meglumina 80 mg é bioequivalente ao tafamidis 61 mg (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas). 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 1 descreve as características demográficas e basais dos pacientes.

Tabela 1: Características demográficas e basais dos pacientes

| 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 todas as causas de mortalidade e frequência de hospitalizações por doenças cardiovasculares, que é definido como o número de vezes que um indivíduo é hospitalizado (isto é, internado 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 de forma hierárquica usando todas as causas de mortalidade 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 versus placebo (Tabela 2).

Tabela 2: Análise primária utilizando o método *Finkelstein Schoenfeld (F-S)* para mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalização relacionada com 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 | |

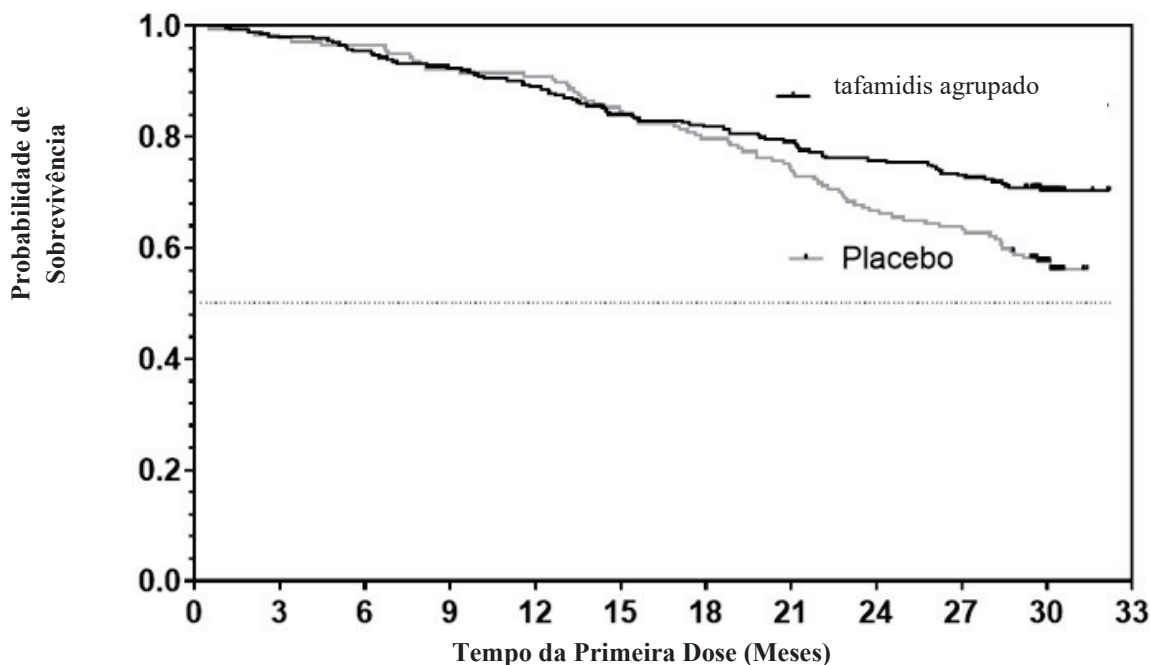
*Transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência circulatória mecânica são considerados indicadores da aproximação do estágio final. Como tal, essas ocorrências são tratadas na análise como equivalentes à morte. Portanto, tais indivíduos não são incluídos na contagem de "Número de indivíduos 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 avaliação 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 da 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 da 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 3).

Tabela 3: Frequência de hospitalização relacionadas com eventos cardiovasculares

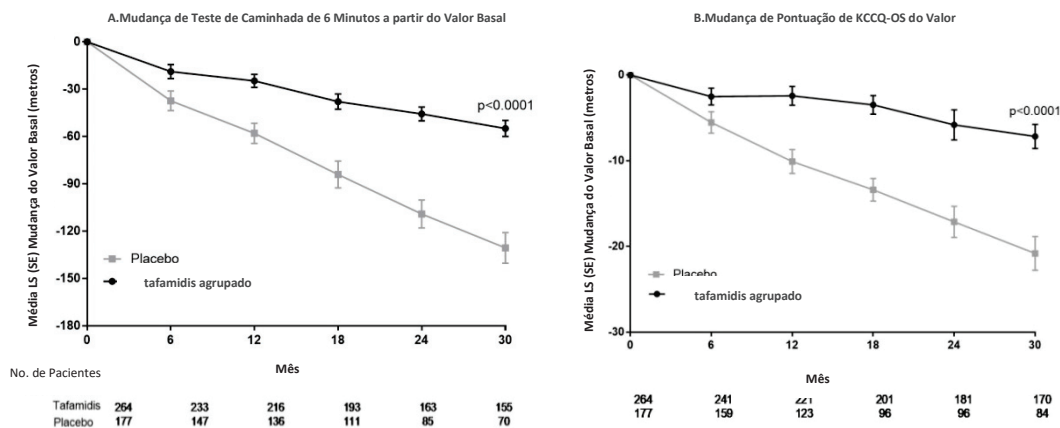
| | tafamidis agrupado N=264 | Placebo N=177 |
|--|-----------------------------|------------------|
| Número total de indivíduos com hospitalizações relacionadas com doenças cardiovasculares (%) | 138 (52,3) | 107 (60,5) |
| Hospitalizações relacionadas com doenças cardiovasculares por ano* | 0,4750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

Abreviação: NYHA = New York Heart Association.

* Esta análise foi baseada em um modelo de regressão de Poisson com tratamento, genótipo TTR (hereditária 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 4).

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.

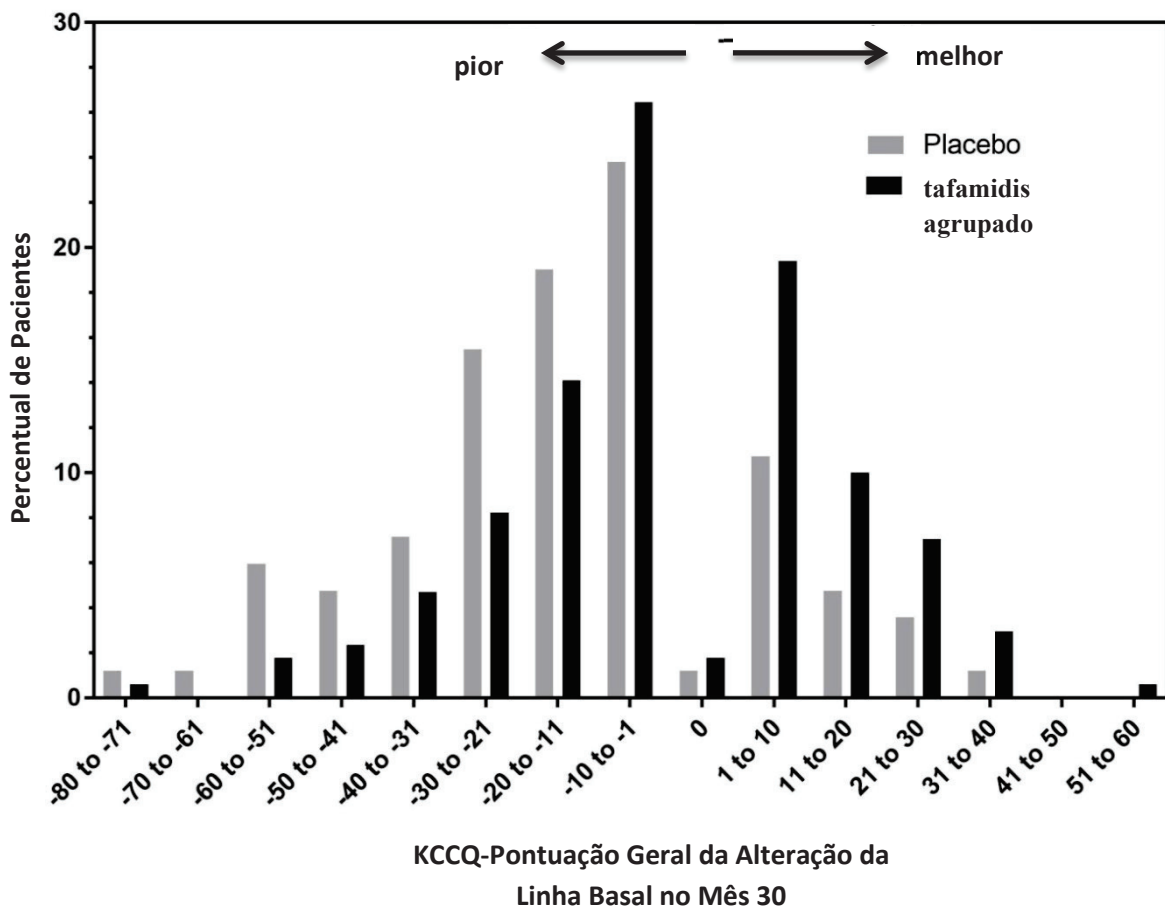
O painel A mostra a mudança do valor basal para o Mês 30 para tafamidis agrupado em comparação com os pacientes tratados com placebo na distância do TC6M.

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 4).

Os escores 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 nos escores do KCCQ-OS foi menor para o grupo tratado com tafamidis em comparação ao placebo (Figura 3).

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



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

Tabela 4: Componentes de domínio dos escores do TC6M e KCCQ-OS

| Desfecho | Média do valor basal (SD) | | Alteração do valor basal para o Mês 30, Média LS (SE) | | Diferença de tratamento da média LS do placebo (CI 95%) | Valor p |
|----------------------|----------------------------------|--------------------|---|-------------------|---|------------------|
| | tafamidis agrupado n N=264 | | tafamidis agrupado | | | |
| TC6M (metros) | 350,55 (121,30) | 353,26 (125,98) | -54,87 (5,07) | -130,55 (9,80) | 75,68 (57,56, 93,80) | <i>p</i> <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) | <i>p</i> <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) | <i>p</i> <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) | <i>p</i> <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) | <i>p</i> <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) | <i>p</i> <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) | <i>p</i> <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) | <i>p</i> <0,0001 |

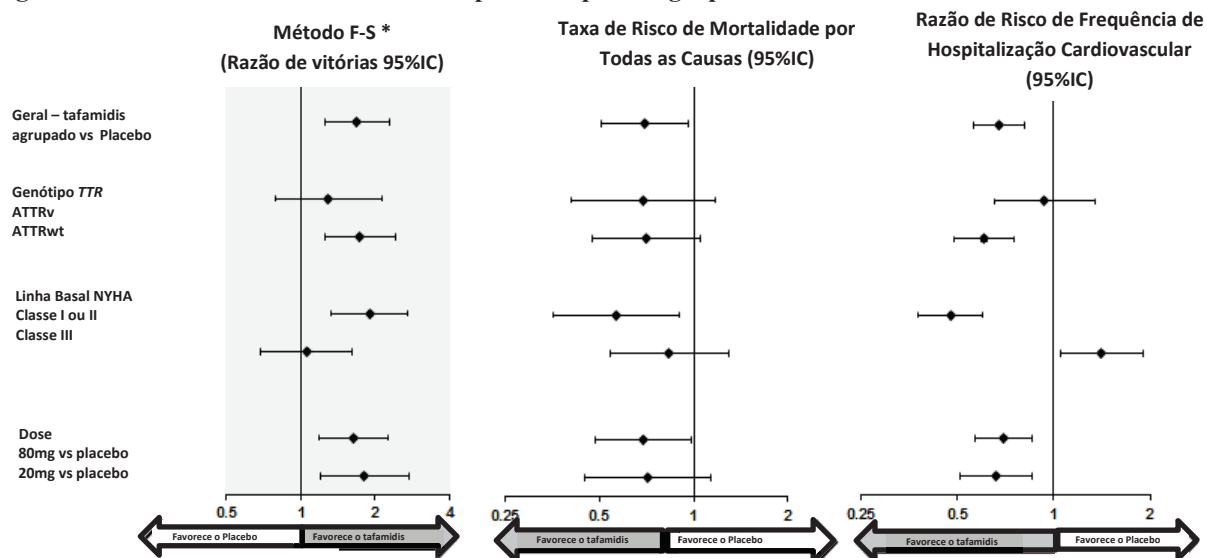
Abreviaturas: TC6M = teste de caminhada de 6 minutos; KCCQ-OS = Questionário da Cardiomiopatia de Kansas City - Resumo Geral; LS = mínimos quadrados; CI = Intervalo de Confiança; TS = Sintoma Total; SF = Frequência de Sintomas; SB = Carga dos Sintomas; PL = Limitação Física, QL = Qualidade de Vida; SL = Limitação Social.

No mês 1, uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de pacientes tratados com tafamidis (211/245 [86,1%] pacientes) demonstrou estabilização da TTR do que foi observada para 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, hereditária e NYHA Classe I e II e III) exceto para frequência de hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares de NYHA Classe III (Figura 4).

O índice de ganhos é o número de pares de “vitórias” dos pacientes tratados dividido pelo número de pares de “vitórias” dos pacientes tratados com 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, CI = Intervalo de Confiança.

* Resultados F-S apresentados usando o índice de ganhos (com base em todas as causas de mortalidade 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 todas as causas de mortalidade 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 (SE = 743,38) e para 80 mg foi de $-2.587,54$ pg/mL (SE = 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 (SE = 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 (SE = 0,045) e para 80 mg foi de $-0,10$ ng/mL (SE = 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 (SE = 0,04) ($p = 0,2479$), favorecendo o grupo com dose de 80 mg.

Em uma comparação de todas as causas de mortalidade 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- 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

O tafamidis é um estabilizador seletivo de 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 Vynkella® para reduzir a 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.

Vynkella® 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 Vynkella®: raça (não-Japonesa vs. Japonesa), tipo de paciente (voluntário saudável, paciente com Polineuropatia Amiloidótica Familiar associada a transtirretina (ATTR-PN), ATTR-CM), ou genótipo.

Propriedades Farmacocinéticas

O perfil farmacocinético do Vynkella® 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 Vynkella® 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 Vynkella® 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 de tafamidis é 18,5 litros.

A extensão do tafamidis ligado às proteínas plasmáticas foi avaliada utilizando plasma animal e humano. A afinidade do tafamidis para a 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 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 é de 0,263 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.

O tafamidis 61 mg fornece exposições em estado de equilíbrio ($C_{\text{máx}}$ e AUC) equivalentes a 80 mg de tafamidis meglumina (administradas com quatro cápsulas de 20 mg), quando foi administrado a pacientes com ATTR-CM no estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (Tabela 5) (vide item 2. Resultados de Eficácia - Estudos clínicos).

Tabela 5: Farmacocinética comparativa de tafamidis cápsula 61 mg com tafamidis meglumina administrado com quatro cápsulas de 20 mg

| Parâmetros (unidades) | Comparação (teste versus referência) | Médias geométricas ajustadas | | Teste versus referência | |
|------------------------------|---|------------------------------|------------|---|--------------------------------|
| | | Teste | Referência | Razão (%) ^a (teste/referência) | 90% IC ^a para razão |
| | | | | | |
| AUC ₂₄ (µg.hr/mL) | tafamidis cápsula de 61 mg (teste) versus tafamidis meglumina quatro cápsulas de 20 mg (referência) | 170,0 | 166,2 | 102,28 | (97,99; 06,76) |
| C _{máx} (µg/mL) | | 8,553 | 9,087 | 94,12 | (89,09; 99,42) |

Abreviações: IC= Intervalo de Confiança; mg = miligrama; µg = micrograma; mL= mililitro; AUC₂₄ = área sob a curva de intervalo entre as doses durante 24 horas; C_{máx} = concentração plasmática máxima. ^a As razões e os ICs de 90% são expressos como porcentagens.

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.

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 (AUC_{0-∞}) 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_{máx} e da AUC em comparação com indivíduos mais jovens e não é clinicamente significativa.

Pacientes com comprometimento renal: Vynkella® 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 de TTR são mais baixos em pacientes com comprometimento hepático moderado do que em indivíduos saudáveis, a exposição de Vynkella® relativa à quantidade de TTR seria suficiente para a estabilização do tetrâmero de TTR nesses pacientes. A exposição ao Vynkella® foi similar entre os indivíduos com comprometimento hepático leve e indivíduos saudáveis.



A exposição ao Vynkella® 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, 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 a AUC em humanos na dose clínica de 61 mg de tafamidis. 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 9,6 vezes a AUC em humanos na dose clínica de 61 mg de tafamidis. 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 $\geq 2,8$ vezes a dose clínica de 61 mg de tafamidis. 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 $\geq 0,7$ vezes a exposição humana a uma dose de 61 mg de tafamidis. 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 ≤ 30 mg/Kg/dia com valores correspondentes de AUC₂₄, que foram ≤ 2.8 vezes a AUC₂₄ em humanos em estado estável em dose clínica de 61 mg de tafamidis.

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 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 5,5 vezes a dose clínica de 61 mg de tafamidis.

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 AUC₂₄ $\geq 2,1$ vezes, baseado na AUC em humanos em estado estável em doses clínicas de 61 mg de tafamidis. 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 ≥ 30 mg/kg/dia (aproximadamente $\geq 9,5$ vezes a AUC em humanos nas doses clínicas de 61 mg de tafamidis). 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 0,92 vezes a dose clínica de 61 mg de tafamidis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Vynkella® 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. Vynkella® não é recomendado durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos apropriados ao utilizarem Vynkella® e continuar a usar o método contraceptivo apropriado por 1 mês após o fim do tratamento com Vynkella® (vide Fertilidade, Gravidez e Lactação).

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

Vynkella® deve ser adicionado ao padrão de cuidados para o tratamento da amiloidose cardíaca associada a transtirretina. O(a) médico(a) deve realizar o monitoramento e continuar avaliando a necessidade de outra terapia, incluindo a realização de transplante de órgãos, como parte padrão dos cuidados. Como não existem dados disponíveis sobre o uso do Vynkella® após o transplante de órgãos, Vynkella® deve ser interrompido em pacientes submetidos a este tipo de procedimento.

Vynkella® deve ser iniciado o mais cedo possível no curso da doença, quando o benefício clínico na progressão da doença puder ser mais evidente.

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. Existem dados clínicos limitados em pacientes com Classe IV da NYHA.

Pode ocorrer aumento nos testes de função hepática.

Portadores de Intolerância à frutose

Vynkella® contém sorbitol. Doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento não contém mais do que 44 mg de sorbitol em cada cápsula. O efeito aditivo de medicamentos 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

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

Vynkella® não é recomendado para mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Vynkella® em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade de desenvolvimento (vide item 3. Características farmacológicas - Dados de Segurança não-clínicos).

O risco potencial para humanos é desconhecido. Vynkella® não é recomendado durante a gravidez.

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

Vynkella® 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

O efeito de Vynkella® em lactentes após administração na mãe não foi estudado. No entanto, dados não clínicos demonstraram que tafamidis é secretado no leite de ratos lactantes. Não existem dados clínicos disponíveis para suportar a presença de tafamidis no leite materno humano. Um risco para os recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. O Vynkella® não deve ser usado 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 Vynkella® 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 cause 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 (TGI), 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). Em um 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 [$AUC_i / AUC = 1 + (C_{max, u} / K_i)$] e a alteração máxima prevista na AUC do substrato OAT1 foi determinada como sendo inferior a 1,25 para a dose diária de 61 mg de tafamidis, 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). Em um 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

Vynkella® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) 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, marrom avermelhada, opaca e oblonga, impressa com "VYN 61" em branco.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de pacientes com amiloidose ou cardiomiopatia. Quando há suspeita de pacientes com história médica específica ou sinais de insuficiência cardíaca ou cardiomiopatia, o diagnóstico etiológico deve ser feito por um médico com conhecimento no manejo de amiloidose ou cardiomiopatia para confirmar ATTR-CM e excluir amiloidose AL antes de iniciar Vynkella®, usando ferramentas de avaliação adequadas.

Amiloidose cardíaca associada a transtirretina (ATTR-CM)

A dose recomendada de Vynkella® é 61 mg de tafamidis por via oral, uma vez ao dia.

Vynkella® pode ser tomado com ou sem alimentos (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas).

Cada cápsula de 61 mg de tafamidis é bioequivalente a 80 mg de tafamidis meglumina (quatro cápsulas de 20 mg de tafamidis meglumina) e não é intercambiável por mg (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas e Propriedades Farmacocinéticas).

Populações especiais

Pediátrica

Vynkella® não deve ser prescrito à população pediátrica, uma vez que amiloidose associada à transtirretina não é uma doença que se manifesta nesta população.

Idosos

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

Comprometimento renal ou hepático

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal, ou comprometimento hepático leve ou moderado. Dados limitados estão disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina menor ou igual a 30 ml/min). Vynkella® não foi estudado em pacientes com disfunção hepática grave e é recomendada precaução (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Método de administração

Uso oral.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras e não podem ser trituradas ou cortadas. Vynkella® pode ser ingerido com ou sem alimentos.



Se ocorrer vômito após a administração e a cápsula intacta de Vynkella® for identificada, uma dose adicional de Vynkella® deve ser administrada, se possível. Se nenhuma cápsula for identificada, nenhuma dose adicional é necessária, com retomada da dose no dia seguinte, como de costume.

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 tafamidis meglumina incluindo um ensaio controlado com placebo de 30 meses em pacientes com diagnóstico de ATTR-CM (vide item 2. Resultados de Eficácia - Estudos clínicos). 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 tafamidis meglumina 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].

Uma reação adversa de diarreia foi identificada pós-comercialização na população ATTR-CM e está listada abaixo por classe de sistema de órgãos MedDRA (SOC).

Tabela 6: RAMs por SOCs e CIOMS Categoria de Frequência Listada por Gravidade Médica Decrescente ou Importância Clínica dentro de cada Categoria de Frequência e SOC, identificadas na população ATTR-CM

| Classe de Sistema de Órgãos | Muito frequentes ≥ 1/10 | Comum ≥ 1/100 até < 1/10 | Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100 | Raro ≥ 1/10.000 até < 1/1.000 | Muito Raros < 1/10.000 | Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir do dado disponível) |
|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------|--|
| Doenças gastrointestinais | | Diarreia* | | | | |

*Reação Adversa a Medicamento (RAM) identificada pós-comercialização.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração 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 – 1.2110.0489

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

VYKCAP_04

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 |
| 17/11/2023 | | 10451 MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 17/11/2023 | | 10451 MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 61 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 30 |
| 08/11/2023 | 1231256/23-1 | 10458 MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 30/04/2020 | 1340293/20-5 | 11318 MEDICAMENTO INOVADOR - REGISTRO DE MEDICAMENTO COM INOVAÇÃO DIVERSA | 16/11/2022 | <ul style="list-style-type: none"> • VERSÃO INICIAL | VP/VPS | 61 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 30 |