

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Talnif** **Tafamidis 61 mg** **Cápsulas Blandas**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### **FÓRMULA**

Cada Cápsula Blanda contiene: Tafamidis 61,00 mg. Excipientes: Polisorbato 55,50 mg, Povidona 12,00 mg, Butilhidroxitolueno 0,40 mg, Polietilenglicol c.s.p. 600,00 mg, Gelatina 225,1471 mg, Glicerina 54,4018 mg, Solución de Sorbitol - Sorbitán 52,3598 mg, Óxido de Hierro Rojo 1,3613 mg.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Estabilizador selectivo de la transtiretina. Código ATC: N07XX08.

#### **INDICACIONES**

**Talnif** está indicado para el tratamiento de la cardiomiopatía por amiloidosis producida por depósito de transtiretina (ATTR-CM), de tipo natural o hereditaria, en pacientes adultos, para reducir la mortalidad y las internaciones por causas cardiovasculares.

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

##### ***Acción farmacológica***

Tafamidis es un estabilizador selectivo de la transtiretina (TTR). Tafamidis se une a la TTR en los sitios de unión de la tiroxina, que estabiliza el tetrámero y ralentiza la disociación en monómeros, el paso que limita la velocidad del proceso amiloidogénico.

##### ***Propiedades farmacodinámicas***

La amiloidosis por transtiretina es una enfermedad muy debilitante inducida por la acumulación de varias proteínas fibrilares insolubles, o amiloide, dentro de los tejidos en cantidades suficientes como para afectar a la función normal. La disociación del tetrámero de transtiretina en monómeros es el paso limitante en la patogenia de la amiloidosis por transtiretina. Los monómeros plegados sufren una desnaturalización parcial para producir unos intermediarios monoméricos amiloidogénicos con un plegamiento diferente. El ensamblaje posterior incorrecto de estos productos intermedios da lugar a oligómeros solubles, profilamentos, filamentos y fibrillas de amiloide. Tafamidis se une con cooperatividad negativa a los dos sitios de unión de la tiroxina en la forma tetramérica nativa de la transtiretina y evita su disociación en monómeros. La inhibición de la disociación del tetrámero de TTR es el fundamento del uso de Tafamidis en pacientes con ATTR-CM. Se utilizó un ensayo de estabilización de la TTR como marcador farmacodinámico y se evaluó la estabilidad del tetrámero de TTR. Tafamidis estabilizó tanto el tetrámero de TTR nativa como los tetrámeros de 14 variantes de TTR probados clínicamente después de una dosis diaria de

Tafamidis. Tafamidis también estabilizó el tetrámero de TTR de 25 variantes probadas *ex vivo*, demostrando así la estabilización de la TTR de 40 genotipos de la TTR amiloidogénicos. En un estudio multicéntrico internacional se observó estabilización de la TTR en el mes 1 y se mantuvo hasta el mes 30.

Los marcadores biológicos asociados con la insuficiencia cardíaca (NT-proBNP y troponina I) favorecieron a Tafamidis Meglumina por sobre el placebo.

### **Farmacocinética**

#### ***Absorción***

Tras la administración oral de la Cápsula Blanda una vez al día, se alcanza la concentración pico máxima (C<sub>máx</sub>) en una mediana de tiempo (t<sub>máx</sub>) de 4 horas para Tafamidis 61 mg y 2 horas para Tafamidis Meglumina 80 mg (4 dosis de 20 mg) tras su administración en ayunas. La toma concomitante de una comida de alto contenido en grasas y en calorías alteró la velocidad de la absorción, pero no su magnitud. Estos resultados respaldan la administración de Tafamidis con o sin alimentos.

#### ***Distribución***

El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio de Tafamidis es de aproximadamente 18,5 litros. La unión a proteínas plasmáticas de Tafamidis es mayor al 99% *in vitro*.

La extensión de la unión de Tafamidis a las proteínas plasmáticas se ha evaluado utilizando plasma animal y humano. La afinidad de Tafamidis por la TTR es mayor que la de la albúmina. Por lo tanto, en plasma, es probable que Tafamidis se una preferentemente a la TTR a pesar de la concentración significativamente más alta de albúmina (600 mcM) en relación con la TTR (3,6 mcM).

#### ***Biotransformación y eliminación***

No hay datos explícitos de una eliminación biliar de Tafamidis en humanos. Los datos preclínicos sugieren que Tafamidis 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. Según los resultados farmacocinéticos poblacionales, el *clearance* oral aparente de Tafamidis es de 0,263 l/h y la vida media en la población estudiada es de aproximadamente 49 horas.

#### ***Linealidad con la dosis y el tiempo***

La exposición a una dosis diaria de Tafamidis Meglumina aumentó al aumentar la dosis hasta 480 mg en dosis única y en dosis múltiples hasta 80 mg/día. En general, los aumentos fueron proporcionales o casi proporcionales a la dosis y el *clearance* de Tafamidis fue estacionario con el tiempo. La biodisponibilidad relativa de Tafamidis 61 mg es similar a Tafamidis Meglumina 80 mg en estado de equilibrio. Tafamidis y Tafamidis Meglumina no son intercambiables por mg. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares tras la administración única y repetida de 20 mg de Tafamidis Meglumina, indicando que no se produce inducción ni inhibición del metabolismo de Tafamidis. Los resultados de la administración de 15 mg a 60 mg de solución oral de Tafamidis Meglumina una vez al día durante 14 días demostraron que en el día 14 se había alcanzado el estado de equilibrio.

#### ***Poblaciones especiales***

##### ***Pacientes con insuficiencia hepática***

Los datos farmacocinéticos indicaron una disminución de la exposición sistémica (aproximadamente el 40%) y un aumento del *clearance* total (0,52 l/h frente a 0,31 l/h) de Tafamidis Meglumina 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 sujetos sanos, no es necesario ajustar la dosis porque la estequiometría de Tafamidis con su proteína objetivo TTR sería suficiente para estabilizar el tetrámero de TTR. Se desconoce la exposición a Tafamidis en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Insuficiencia renal*

Tafamidis no se ha evaluado específicamente en un estudio especializado de pacientes con insuficiencia renal. La influencia del *clearance* de creatinina en la farmacocinética de Tafamidis se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con un *clearance* de creatinina superior a 18 ml/min. Las estimaciones farmacocinéticas no indicaron diferencias en el *clearance* oral aparente de Tafamidis en pacientes con un *clearance* de creatinina inferior a 80 ml/min en comparación con aquellos con un *clearance* de creatinina mayor o igual a 80 ml/min. No se considera necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

#### *Personas de edad avanzada*

En base a los resultados de farmacocinética poblacional, el *clearance* oral aparente en estado de equilibrio estimado en los sujetos de más de 65 años fue un promedio del 15% más bajo que el de los sujetos menores de 65 años. Sin embargo, la diferencia en el *clearance* da lugar a menos de 20% de aumento en la Cmax y el Área Bajo la Curva (ABC) medios, en comparación con los sujetos más jóvenes y no es clínicamente significativa.

#### **Relaciones farmacocinéticas / farmacodinámicas**

Los datos in vitro indicaron que Tafamidis no inhibe significativamente las enzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. No se prevé que Tafamidis provoque una interacción farmacológica clínicamente relevante debido a la inducción de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Los estudios in vitro indican que es poco probable que Tafamidis provoque interacciones farmacológicas a concentraciones clínicamente relevantes con sustratos de la UDP glucuroniltransferasa (UGT) sistémicamente. Tafamidis puede inhibir las actividades intestinales de la UGT1A1. Tafamidis mostró una baja capacidad para inhibir a la proteína relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MDR1) (también conocida como glucoproteína P; P-gp) sistémicamente y en el tracto gastrointestinal (GI), al transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), al transportador de extrusión de multifármacos y toxinas 1 (MATE1) y MATE2K, al polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y al OATP1B3 a concentraciones clínicamente relevantes.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, fertilidad y desarrollo embrionario temprano, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de carcinogenicidad, el hígado apareció como órgano diana para la toxicidad en las diferentes especies analizadas. Los efectos sobre el hígado se observaron en exposiciones aproximadamente iguales al ABC humano en estado de equilibrio a la dosis clínica de 61 mg de Tafamidis. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo en el conejo, se observaron un ligero aumento de malformaciones y variaciones esqueléticas, abortos en algunas hembras, una disminución de la supervivencia embrio-fetal y una reducción del peso fetal a exposiciones aproximadamente de 2,1 veces o mayores del ABC humano en estado de equilibrio, a la dosis clínica de 61 mg de Tafamidis. En el estudio de desarrollo prenatal y post-natal en rata con Tafamidis, se observó una disminución de la supervivencia y del peso de las crías tras la administración de la dosis materna durante la gestación y la lactancia en dosis de 15 y 30 mg/kg/día. El descenso del peso de las crías macho se asoció a un retraso de

la maduración sexual (separación del prepucio) a 15 mg/kg/día. Se observó una afectación del rendimiento en la prueba de aprendizaje y memoria con el laberinto de agua a 15 mg/kg/día. El nivel máximo de dosis al que no se observan reacciones adversas (NOAEL) de viabilidad y crecimiento de la descendencia de la generación F1 tras la administración de la dosis materna con Tafamidis durante la gestación y la lactancia fue de 5 mg/kg/día (dosis humana equivalente de Tafamidis de 0,8 mg/kg/día), en una dosis aproximadamente igual a la dosis clínica de 61 mg de Tafamidis.

### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis o miocardiopatía. Si hay una sospecha en pacientes que presentan antecedentes médicos específicos o signos de insuficiencia cardíaca o miocardiopatía, el diagnóstico etiológico se debe llevar a cabo por un médico con experiencia en el manejo de la amiloidosis o miocardiopatía para confirmar la ATTR-CM y excluir la amiloidosis AL antes de comenzar el tratamiento con Tafamidis, utilizando herramientas de evaluación apropiadas tales como: gammagrafía ósea y evaluación de sangre / orina, y/o evaluación histológica por biopsia y la genotipación de la transtiretina para caracterizarla como nativa o hereditaria.

Se debe iniciar el tratamiento con Tafamidis lo antes posible en el curso de la enfermedad cuando el beneficio clínico en la progresión de la enfermedad puede ser más evidente. Por el contrario, cuando el daño cardíaco relacionado con el amiloide está más avanzado, como en la clase III de la escala funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), la decisión de comenzar o mantener el tratamiento se debe tomar según el criterio de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis o miocardiopatía. Hay datos clínicos limitados en pacientes con clase IV de la NYHA.

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología habitual de orientación se aconseja: 1 Cápsula Blanda de **Talnif** por vía oral una vez al día.

**Talnif** (Tafamidis 61 mg) corresponde a 80 mg de Tafamidis Meglumina. Tafamidis y Tafamidis Meglumina no son intercambiables en base a la cantidad de mg.

#### **Poblaciones especiales**

##### ***Pacientes de edad avanzada***

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

##### ***Insuficiencia hepática y renal***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina menor o igual a 30 ml/min). No se ha estudiado Tafamidis en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda precaución en su uso.

##### ***Población pediátrica***

No está indicado el uso de Tafamidis en la población pediátrica.

#### **Modo de administración**

Las Cápsulas Blandas de **Talnif** deben tragarse enteras, sin aplastarlas ni cortarlas y pueden tomarse con o sin alimentos.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración de **Talnif** y continuar la utilización del método anticonceptivo hasta 1 mes después de terminar el tratamiento con **Talnif**.

Tafamidis se debe añadir al tratamiento estándar de los pacientes con amiloidosis por transtiretina. Como parte de este tratamiento estándar, los médicos deben hacer un seguimiento de los pacientes y continuar evaluando la necesidad de otro tratamiento, incluido el trasplante de órganos. No hay datos disponibles sobre el uso de Tafamidis en el trasplante de órganos; por lo tanto, el tratamiento con Tafamidis debe suspenderse en pacientes sometidos a un trasplante de órganos.

Pueden elevarse los valores de las determinaciones analíticas de la función hepática y disminuir los valores de la tiroxina.

#### **Sorbitol / Fructosa**

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.

Este medicamento contiene una cantidad de sorbitol no superior a 53 mg en cada cápsula. El sorbitol es una fuente de fructosa.

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos administrados de forma concomitante que contienen sorbitol (o fructosa) y la ingesta alimentaria de sorbitol (o fructosa).

El contenido de sorbitol en medicamentos por vía oral, puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En un estudio en voluntarios sanos, 20 mg de Tafamidis Meglumina no indujo ni inhibió la enzima del citocromo P450 CYP3A4.

Tafamidis inhibe in vitro el transportador de salida BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama) a la dosis de 61 mg/día de Tafamidis con una concentración inhibitoria máxima media (CI50) de 1,16 mcM y puede provocar interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de dicho transportador (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina e imatinib). En un estudio clínico en voluntarios sanos, la exposición al sustrato de BCRP, rosuvastatina, aumentó aproximadamente el doble tras la administración de múltiples dosis de 61 mg de Tafamidis al día.

De igual modo, Tafamidis inhibe los transportadores de captación OAT1 y OAT3 (transportadores de aniones orgánicos) con CI50 de 2,9 mcM y CI50 de 2,36 mcM, respectivamente, y puede provocar interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de dichos transportadores (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Según los datos in vitro, se determinó que los cambios máximos previstos en el ABC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran inferiores a 1,25 para la dosis de 61 mg de Tafamidis; por lo tanto, no se espera que la inhibición de los transportadores OAT1 u OAT3 por Tafamidis dé lugar a interacciones clínicamente significativas.

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

#### **Anomalías en las pruebas de laboratorio**

Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de tiroxina total, sin un cambio concomitante en la tiroxina libre (T4) u hormona estimulante del tiroides (TSH). Esta observación en los valores de tiroxina total probablemente sea el resultado de la reducción de la unión de la tiroxina a la TTR o al desplazamiento debido a la alta afinidad de unión que

Tafamidis tiene con el receptor de la tiroxina TTR. No se han observado hallazgos clínicos correspondientes concordantes con la disfunción tiroidea.

#### **Embarazo y lactancia**

##### ***Mujeres en edad fértil***

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con **Talnif**, y hasta un mes tras finalizar el tratamiento, debido a su prolongada vida media.

##### ***Embarazo***

No hay datos relativos al uso de Tafamidis en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para el desarrollo. No se recomienda utilizar Tafamidis durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

##### ***Lactancia***

Los datos disponibles en animales muestran que Tafamidis se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos o niños. Tafamidis no debe utilizarse durante la lactancia.

##### ***Fertilidad***

No se ha observado alteración de la fertilidad en los estudios preclínicos.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias**

Sobre la base del perfil farmacodinámico y farmacocinético, se cree que la influencia de Tafamidis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Los datos de seguridad reflejan la exposición de 176 pacientes con ATTR-CM a 80 mg (administrados como 4 dosis de 20 mg) de Tafamidis Meglumina administrados diariamente en un ensayo controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados de ATTR-CM.

La frecuencia de eventos adversos en pacientes tratados con 80 mg de Tafamidis Meglumina fue en general, similar y comparable al placebo.

Los eventos adversos siguientes se reportaron de forma más frecuente en pacientes tratados con 80 mg de Tafamidis Meglumina en comparación con placebo: flatulencia (4,5% frente 1,7%) y análisis de la función hepática alterada (3,4% frente a 1,1%). No se ha establecido una relación causal.

Se dispone de datos de seguridad de Tafamidis 61 mg procedentes de su estudio de extensión abierto a largo plazo.

Se enumeran a continuación las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y las categorías de frecuencia utilizando la convención estándar: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

##### **Trastornos gastrointestinales**

**Frecuentes:** diarrea.

##### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

**Frecuentes:** erupción, prurito.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Existen experiencias clínicas mínimas con la sobredosis. Durante los ensayos clínicos, dos pacientes ingirieron accidentalmente una dosis única de Tafamidis Meglumina de 160 mg sin eventos adversos. La dosis más alta de Tafamidis Meglumina administrada en voluntarios

sanos en un ensayo clínico fue de 480 mg como dosis única. Hubo un evento adverso leve relacionado al tratamiento que fue la formación de orzuelos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

## PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 30 Cápsulas Blandas, color rojo oscuro.

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original. No conservar en heladera.**

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **TALNIF** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454/soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Encapsulado en Polo Industrial Ezeiza, Canelones y Puente del Inca, Parcela 35. Ezeiza. Provincia de Buenos Aires.



Ética al servicio de la salud

## LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



Ética al servicio de la salud



APELLA Juan Manuel  
CUIL 20223042555



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

HRYCIUK  
CUIL 27205366208