

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tafamidis Aurovitas 20 mg cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 12,2 mg de tafamidis, equivalente a 20 mg de tafamidis meglumina.

Excipiente con efecto conocido: cada cápsula contiene 42 mg de sorbitol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsula de gelatina blanda de color amarillo opaco, oblonga, de aproximadamente 21 mm, con “TFM20” impreso con tinta comestible roja, que contiene una suspensión de blanquecina a rosa pálida.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tafamidis está indicado en el tratamiento de la amiloidosis por 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 iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con polineuropatía amiloidótica por transtiretina (ATTR-PN).

Posología

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

Tafamidis y tafamidis meglumina no son intercambiables por mg.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2).

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 (aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 ml/min). No se ha estudiado tafamidis meglumina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda precaución (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de tafamidis en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas blandas se deben tragar enteras y sin aplastar ni cortar. Tafamidis se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración de tafamidis meglumina y continuar utilizándolos durante un mes tras la suspensión del tratamiento con tafamidis meglumina (ver sección 4.6).

Tafamidis meglumina se debe añadir al tratamiento estándar de los pacientes con ATTR-PN. 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 hepático. No hay datos disponibles sobre el uso de tafamidis meglumina después del trasplante hepático; por lo tanto, el tratamiento con tafamidis meglumina se debe suspender en pacientes receptores de trasplante hepático.

La administración concomitante de tafamidis meglumina con sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) puede aumentar la exposición al sustrato de BCRP. En caso de administración concomitante, se debe monitorizar a los pacientes para detectar si aparecen reacciones adversas relacionadas con el sustrato de BCRP, y se puede considerar una reducción de la dosis del sustrato de BCRP (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene una cantidad de sorbitol no superior a 42 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 en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

4.5 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 con $CI_{50}=1,16 \mu M$ y puede provocar interacciones entre medicamentos en concentraciones clínicamente relevantes con los sustratos de dicho transportador (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina, atorvastatina, apixabán, rivaroxabán 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 diarias de 61 mg de tafamidis. Por lo tanto, se debe monitorizar a los pacientes para detectar reacciones adversas relacionadas con sustratos de BCRP cuando se utilicen de forma concomitante con tafamidis. Se puede considerar una reducción de la dosis del sustrato de BCRP (ver sección 4.4).

De igual modo, tafamidis inhibe los transportadores de captación OAT1 y OAT3 (transportadores de aniones orgánicos) con $CI_{50}=2,9 \mu M$ y $CI_{50}=2,36 \mu M$, 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 AUC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran inferiores a 1,25 para la dosis de 20 mg de tafamidis meglumina; 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 meglumina.

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 transtiretina (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 con disfunción tiroidea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tafamidis meglumina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para el desarrollo (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar tafamidis meglumina 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/niños. Tafamidis meglumina no se debe utilizar 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

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos clínicos globales reflejan la exposición de 127 pacientes con ATTR-PN a 20 mg de tafamidis meglumina 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.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran 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. Las reacciones adversas notificadas mediante el programa clínico incluidas en la tabla siguiente indican las frecuencias con las que aparecieron en el estudio de fase 3, doble ciego y controlado con placebo (Fx-005).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
	Dolor abdominal alto

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Existe una experiencia clínica mínima con la sobredosis. Durante los ensayos clínicos, dos pacientes diagnosticados de miocardiopatía amiloide por transtiretina (ATTR-CM) ingirieron accidentalmente una dosis única de tafamidis meglumina de 160 mg sin que apareciera ningún acontecimiento adverso relacionado. La máxima dosis de tafamidis meglumina administrada a voluntarios sanos en un ensayo clínico fue de 480 mg como una dosis única. Hubo una reacción adversa relacionada con el tratamiento de orzuelo leve a esta dosis.

Tratamiento

En caso de sobredosis, se deben establecer medidas de apoyo estándar según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Tafamidis es un estabilizador selectivo de la TTR. Tafamidis se une a la TTR en los sitios de unión de la tiroxina, estabiliza el tetrámero y ralentiza la disociación en monómeros, el paso limitante en el proceso amiloidogénico.

Efectos farmacodinámicos

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 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 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 para retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con ATTR-PN en estadio 1.

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.

Eficacia clínica y seguridad

El estudio pivotal de tafamidis meglumina en pacientes con ATTR-PN estadio 1 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 18 meses de duración. El estudio evaluó la seguridad y la eficacia de 20 mg de tafamidis meglumina administrados una vez al día en 128 pacientes con ATTR-PN, portadores de la mutación Val30Met y principalmente en el estadio 1 de la enfermedad; 126 de los 128 pacientes no precisaron 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 meglumina una vez al día durante un periodo adicional de 12 meses.

Después de 18 meses de tratamiento, un mayor número de pacientes tratados con tafamidis meglumina fueron considerados respondedores según la escala NIS-LL (cambio inferior a 2 puntos en la escala NIS-LL). En la siguiente tabla se proporcionan los resultados de los análisis predefinidos de las variables primarias:

Tafamidis frente a Placebo: NIS-LL y TQOL en el mes 18 (Estudio Fx-005)		
	Placebo	Tafamidis
Análisis ITT predefinido	N=61	N=64
Respondedores según NIS-LL (% Pacientes)	29,5%	45,3%
Diferencia (Tafamidis 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 (Tafamidis 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 predefinido utilizó datos observados de aquellos pacientes que completaron los 18 meses de tratamiento de acuerdo con el protocolo.

Las variables secundarias demostraron que el tratamiento con tafamidis meglumina 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) (Población por intención de tratar) (Estudio Fx-005)				
	Placebo N=61	Tafamidis N=64	Valor de p	Cambio porcentual con tafamidis respecto al placebo
Cambio en la media de los mínimos cuadrados (<i>EE</i>) de NISLL respecto al basal	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
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)	<0,0001	NA

IMCm se obtuvo del producto de la albúmina sérica y el Índice de Masa Corporal.

Basados en un análisis de varianza con medidas repetidas utilizando un modelo que incluía el cambio desde el basal como variable dependiente, una matriz de covarianza no estructurada, el tratamiento, el mes y el tratamiento por mes como efectos fijos, y el sujeto como efecto aleatorio.

NA = no aplicable.

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.

Los efectos de tafamidis se han evaluado en pacientes con ATTR-PN con mutaciones distintas a Val30Met en un estudio abierto de investigación de apoyo con 21 pacientes y en un estudio observacional poscomercialización con 39 pacientes. Según los resultados de estos estudios, el mecanismo de acción de tafamidis y los resultados sobre la estabilización de la TTR, se espera que tafamidis meglumina sea beneficioso en pacientes con ATTR-PN en estadio 1 debida a otras mutaciones distintas a Val30Met.

Los efectos de tafamidis se han evaluado en un estudio doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado de 3 brazos, en 441 pacientes con amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria con miocardiopatía (ATTR-CM). El análisis primario de tafamidis meglumina (20 mg y 80 mg) agrupado frente a placebo, demostró una reducción significativa ($p=0,0006$) en la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares.

La administración a voluntarios sanos de una dosis oral única supratrapéutica de 400 mg de solución de tafamidis no mostró prolongación del intervalo QTc.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tafamidis en todos los grupos de la población pediátrica en amiloidosis por transtiretina (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

El medicamento de referencia que contiene tafamidis meglumina se ha autorizado en “circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa del medicamento de referencia. La Agencia Europea de

Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará de acuerdo a la ficha técnica del medicamento de referencia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de la cápsula blanda una vez al día, se alcanza la concentración pico máxima (C_{max}) en una mediana de tiempo (t_{max}) de 4 horas tras su administración en ayunas. La toma concomitante de una comida con 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

Tafamidis se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (>99%). El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio es de 16 litros.

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 por 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 μ M) en relación con la TTR (3,6 μ M).

Biotransformación y eliminación

No hay pruebas explícitas de una eliminación biliar de tafamidis en las personas. 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 aclaramiento oral aparente de tafamidis meglumina es de 0,228 l/h y la semivida media de la población 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 aclaramiento de tafamidis fue estacionario con el tiempo.

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

Insuficiencia hepática

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 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 voluntarios sanos, no es necesario ajustar la dosis porque la estequiometría de tafamidis con su proteína objetivo TTR sería suficiente para estabilizar el tetramero 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 aclaramiento de creatinina en la farmacocinética de tafamidis se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 18 ml/min. Las estimaciones farmacocinéticas no indicaron diferencias en el aclaramiento oral aparente de tafamidis en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 80 ml/min en comparación con aquellos con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 80 ml/min. No se considera necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Personas de edad avanzada

De acuerdo con los resultados de farmacocinética poblacional, el aclaramiento oral aparente en estado de equilibrio estimado en los sujetos ≥ 65 años fue un promedio del 15% más bajo que el de los sujetos menores de 65 años. Sin embargo, la diferencia en el aclaramiento da lugar a $<20\%$ de aumento en la C_{max} y el AUC 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 del 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.

5.3 Datos preclínicos sobre 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 a exposiciones aproximadamente $\geq 2,5$ veces el AUC humano en estado de equilibrio a la dosis clínica de 20 mg de tafamidis meglumina.

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 a exposiciones aproximadamente $\geq 7,2$ veces el AUC humano en estado de equilibrio a la dosis clínica de 20 mg de tafamidis meglumina.

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en la 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 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 0,8 mg/kg/día), en una dosis aproximadamente 4,6 veces mayor que la dosis clínica de 20 mg de tafamidis meglumina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Macrogol 400 (E1521)

Oleato de sorbitán

Polisorbato 80 (E433)

Cubierta de la cápsula

Gelatina (E441)

Glicerol (E442)

Sorbitol líquido, parcialmente deshidratado (E420)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Triglicéridos de cadena media

Alcohol isopropílico

Tinta de impresión

Alcohol SDA 35A (etanol y acetato de etilo)

Propilenglicol (E1520)

Óxido de hierro rojo (E172)

Acetato ftalato de polivinilo

Agua purificada

Alcohol isopropílico

Macrogol 400 (E1521)

Hidróxido de amonio (28%) (E527)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tafamidis Aurovitas está disponible en envase blíster precortado unidosis de PVC/PE/PVdC transparente-Papel/Poliéster/Aluminio.

Tamaños de envase:

30×1 cápsulas blandas

60×1 cápsulas blandas

90×1 cápsulas blandas

120×1 cápsulas blandas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D, 5ª planta
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.571

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

Septiembre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2026

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).