

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

VYNDAQEL® 61mg, capsules molles

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 61 mg de tafamidis micronisé.

Excipient à effet notoire

Chaque capsule molle ne contient pas plus de 44 mg de sorbitol (E 420).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsules de couleur brun rougeâtre, opaques, de forme oblongue (environ 21 mm), avec « VYN 61 » imprimé en blanc.

INFORMATIONS CLINIQUES

• Indications thérapeutiques

VYNDAQEL est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).

• Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients présentant une amylose ou une cardiomyopathie.

En cas de suspicion chez des patients présentant des antécédents médicaux spécifiques ou des signes d'insuffisance cardiaque ou de cardiomyopathie, le diagnostic étiologique doit être posé par un médecin connaissant bien la prise en charge de l'amylose ou de la cardiomyopathie. Avant de débuter le traitement par tafamidis l'ATTR-CM devra être confirmée, avec exclusion de l'amylose AL, à l'aide des outils appropriés tels que : la scintigraphie osseuse et l'analyse biologique (sang/urine), et/ou l'évaluation histologique par biopsie, ainsi que le génotypage de la transthyrétine (TTR) pour caractériser le type sauvage ou héréditaire.

Posologie

La posologie recommandée est d'une capsule de VYNDAQEL 61 mg (tafamidis), administrée par voie orale en une prise journalière (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

VYNDAQEL 61 mg (tafamidis) équivaut à 80 mg de tafamidis méglumine. Tafamidis et tafamidis méglumine n'étant pas interchangeables en mg (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

VYNDAQEL doit être débuté le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie, au moment où les bénéfices cliniques sur la progression de la maladie pourraient être les plus évidents. Inversement, lorsque les lésions cardiaques liées à l'amylose sont plus avancées, comme dans la classe III de la NYHA, la décision de débuter ou de poursuivre le traitement doit être prise à la discrétion d'un médecin compétent dans la prise en charge des patients atteints d'amylose ou de cardiomyopathie (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). Les données cliniques disponibles chez les patients de classe IV de la NYHA sont limitées.

Si des vomissements se produisent après l'administration du médicament et que la capsule de VYNDAQEL est retrouvée intacte, une nouvelle dose de VYNDAQEL doit alors, si possible, être administrée. Si aucune capsule n'est retrouvée, aucune dose supplémentaire n'est nécessaire et la prise du médicament doit se faire normalement le lendemain.

Populations particulières

Sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min) sont limitées. Tafamidis n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. La prudence est donc recommandée chez ces patients (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Population pédiatrique

L'utilisation de tafamidis n'est pas pertinente dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Voie orale

La capsule molle doit être avalée entière et sans la croquer ni la couper. VYNDAQEL peut être pris avec ou sans nourriture

CTJ : À venir.

● **Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « liste des excipients ».

● **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lorsqu'elles sont traitées par tafamidis et doivent continuer à utiliser une contraception efficace pendant 1 mois après l'arrêt du traitement par tafamidis (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »).

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

Tafamidis doit être ajouté à la prise en charge thérapeutique standard des patients atteints d'amylose à transthyrétine. Les médecins doivent surveiller leurs patients et continuer à évaluer le besoin d'autres thérapies, notamment la nécessité d'une transplantation d'organes. Comme il n'existe pas de données disponibles en ce qui concerne l'emploi de tafamidis lors d'une transplantation d'organes, tafamidis doit être interrompu chez les patients bénéficiant d'une transplantation d'organes.

Une élévation par rapport à la normale des résultats des tests de la fonction hépatique et une diminution des taux de thyroxine peuvent survenir (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Effets indésirables »).

Ce médicament ne contient pas plus de 44 mg de sorbitol par capsule. Le sorbitol est une source de fructose.

L'effet additif de l'administration concomitante de produits contenant du sorbitol (ou du fructose) avec l'apport de sorbitol (ou de fructose) contenu dans l'alimentation doit être pris en compte.

La biodisponibilité des médicaments à usage oral peut être affectée par l'administration concomitante par voie orale de médicaments contenant du sorbitol.

• **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Dans une étude clinique menée chez des volontaires sains, 20 mg de tafamidis méglumine n'a pas induit ou inhibé l'iso-enzyme du cytochrome P450 de type CYP3A4.

In vitro, tafamidis inhibe le transporteur d'efflux BCRP (protéine de résistance au cancer du sein) à la dose de 61 mg/jour de tafamidis avec une $CI_{50} = 1,16 \mu M$ et peut entraîner des interactions médicamenteuses à des concentrations cliniquement pertinentes avec les substrats de ce transporteur (par ex., méthotrexate, rosuvastatine, imatinib) après l'administration de tafamidis à la dose de 61 mg/jour. De la même manière, tafamidis inhibe les transporteurs OAT1 et OAT3 (transporteurs d'anions organiques) avec respectivement, une $CI_{50} = 2,9 \mu M$ et une $CI_{50} = 2,36 \mu M$, et peut entraîner des interactions médicamenteuses à des concentrations cliniquement pertinentes avec les substrats de ces transporteurs (par ex., anti-inflammatoires non stéroïdiens, bumétanide, furosémide, lamivudine, méthotrexate, oseltamivir, ténofovir, ganciclovir, adéfovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine). D'après les données *in vitro*, les modifications maximales prédites de l'ASC des substrats d'OAT1 et d'OAT3 pour une dose de 61 mg de tafamidis ont été déterminées comme étant inférieures à 1,25. Par conséquent, l'inhibition des transporteurs OAT1 ou OAT3 par tafamidis ne devrait pas entraîner d'interactions cliniquement significatives.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'autres médicaments sur le tafamidis.

Anomalie des tests de laboratoire

Tafamidis peut diminuer les concentrations sériques de thyroxine totale, sans modification de la thyroxine libre (T4) ou de l'hormone thyroïdienne (TSH). Ceci résulte probablement d'une réduction de la liaison de la thyroxine à la transthyrétine (TTR) ou de la délocalisation de la thyroxine du fait de la forte affinité du tafamidis au récepteur de la TTR. Aucun résultat clinique correspondant à un dysfonctionnement thyroïdien n'a été observé.

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

• **Fertilité, grossesse et allaitement**

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par tafamidis et pendant un mois après l'arrêt du traitement, du fait de la longue demi-vie du médicament.

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de tafamidis chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité pour le développement embryonnaire (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Tafamidis n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Les données disponibles chez l'animal montrent que tafamidis est excrété dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Tafamidis ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune diminution de la fertilité n'a été observée dans les études précliniques (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

• **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sur la base des profils pharmacodynamique et pharmacocinétique, on estime que tafamidis n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

• **Effets indésirables**

Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité reflètent l'exposition de 176 patients atteints d'ATTR-CM à 80 mg (4 x 20 mg) de tafamidis méglumine administrés une fois par jour au cours d'un essai contrôlé contre placebo de 30 mois mené chez des patients ayant reçu un diagnostic d'ATTR-CM (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

La fréquence des événements indésirables chez les patients traités par 80 mg de tafamidis méglumine a été généralement similaire et comparable à celle du placebo.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés plus souvent chez les patients traités par 80 mg de tafamidis méglumine par rapport au placebo : flatulences [8 patients (4,5%) versus 3 patients (1,7%)] et élévation des tests de fonction hépatique [6 patients (3,4%) versus 2 patients (1,1%)]. Aucune relation causale n'a été établie.

Les données de tolérance pour tafamidis 61 mg ne sont pas disponibles car cette formulation n'a pas été évaluée dans l'étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

• **Surdosage**

Symptômes

Les données disponibles concernant le surdosage chez l'homme sont limitées. Au cours des essais cliniques, deux patients ayant reçu un diagnostic d'ATTR-CM ont accidentellement ingéré une dose unique de 160 mg de tafamidis méglumine sans qu'aucun événement indésirable associé ne survienne. La dose maximale de tafamidis méglumine administrée à des volontaires sains lors d'une étude clinique a été de 480 mg en prise unique. À cette dose, un orgelet bénin a été rapporté en tant qu'évènement indésirable lié au traitement.

Prise en charge

En cas de surdosage, des mesures supportives standards doivent être instaurées si nécessaire.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

• **Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux.

Code ATC : N07XX08

Mécanisme d'action

Tafamidis est un stabilisateur sélectif de la TTR. Tafamidis se lie à la TTR au niveau des sites de liaison de la thyroxine, stabilisant le tétramère et ralentissant sa dissociation en monomères, ce qui limite le processus d'amyloïdogénèse.

Effets pharmacodynamiques

L'amylose à transthyrétine est une maladie sévèrement invalidante induite par l'accumulation dans les tissus de diverses protéines insolubles, sous forme de fibrilles amyloïdes, en quantité suffisante pour altérer leur fonctionnement normal. La dissociation du tétramère de transthyrétine (TTR) en monomères est l'étape limitante dans la pathogénie de l'amylose à transthyrétine. Les monomères subissent une dénaturation partielle entraînant la production d'intermédiaires monomériques amyloïdogéniques. Ces intermédiaires s'assemblent de façon anormale en oligomères solubles, filaments, filaments et fibrilles amyloïdes. Tafamidis se lie de façon non spécifique aux deux sites de fixation de la thyroxine présents sur la forme native tétramérique de la TTR, empêchant sa dissociation en monomères. Le rationnel de l'utilisation de tafamidis chez les patients atteints d'ATTR-CM repose sur l'inhibition de la dissociation des tétramères de TTR.

Un test de stabilisation TTR a été utilisé comme marqueur pharmacodynamique et a permis d'évaluer la stabilité du tétramère TTR.

Tafamidis a stabilisé à la fois le tétramère TTR de type sauvage et les tétramères de 14 variants de TTR dans les essais cliniques à dose quotidienne et a également stabilisé le

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

tétramère TTR de 25 variants en *ex vivo*, démontrant ainsi la stabilisation TTR de 40 génotypes TTR amyloïdogéniques.

Au cours d'une étude multicentrique, internationale, en double aveugle, contrôlée contre placebo et randomisée (voir rubrique Efficacité et sécurité cliniques), la stabilisation de la TTR a été observée au Mois 1 et s'est maintenue jusqu'au Mois 30.

Les biomarqueurs associés à l'insuffisance cardiaque (NT-proBNP et Troponine I) ont privilégié VYNDAQEL par rapport au placebo.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité a été démontrée au cours d'une étude multicentrique, internationale, en double aveugle, randomisée, à 3 bras, contrôlée contre placebo, menée auprès de 441 patients atteints d'ATTR-CM de type sauvage ou héréditaire.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit tafamidis méglumine 20 mg (n = 88) ou 80 mg [administrés sous forme de quatre capsules de 20 mg de tafamidis méglumine] (n = 176) soit le placebo correspondant (n = 177) une fois par jour, en plus des traitements habituels (par exemple, diurétiques) sur une durée de 30 mois. L'attribution du traitement a été stratifiée en fonction de la présence ou de l'absence d'un génotype TTR héréditaire ainsi que de la sévérité de la maladie à l'inclusion (classe NYHA). Le tableau 1 présente les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion des patients.

Tableau 1 : Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion des patients

Caractéristique	Tafamidis combiné N = 264	Placebo N = 177
Age — années		
Moyenne (écart type)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Médiane (minimum, maximum)	75 (46 ; 88)	74 (51 ; 89)
Sexe — nombre (%)		
Hommes	241 (91,3)	157 (88,7)
Femmes	23 (8,7)	20 (11,3)
Génotype TTR — nombre (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Classe de la NYHA — nombre (%)		
Classe I de la NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Classe II de la NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Classe III de la NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Abréviations : ATTRm = amylose héréditaire à transthyrétine, ATTRwt = amylose à transthyrétine de type sauvage, NYHA = *New York Heart Association*.

L'analyse principale a utilisé une combinaison hiérarchique appliquant la méthode de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) à la mortalité toutes causes confondues et à la fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire, définie comme le nombre de fois où un sujet est hospitalisé (c'est-à-dire admis dans un hôpital) pour morbidité cardiovasculaire. La méthode a comparé chaque patient à tous les autres patients de chaque strate à l'aide d'une technique de comparaison par paire qui procède de manière hiérarchique en utilisant la mortalité toutes

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

causes confondues, suivie de la fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire lorsque les patients ne peuvent être différenciés en fonction de la mortalité.

Cette analyse a permis de démontrer une réduction significative ($p = 0,0006$) de la mortalité toutes causes confondues et de la fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire dans le groupe combiné recevant 20 mg et 80 mg de tafamidis méglumine par rapport au groupe placebo (tableau 2).

Tableau 2 : Analyse principale de la mortalité toutes causes confondues et de la fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire à l'aide de la méthode de Finkelstein-Schoenfeld (F-S)

Analyse principale	Tafamidis combiné N = 264	Placebo N = 177
Nombre (%) de sujets vivants* au Mois 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Nombre moyen d'hospitalisations d'origine cardiovasculaire pendant 30 mois (par patient et par an) parmi les sujets vivants au Mois 30 [†]	0,297	0,455
Valeur de p d'après la méthode de F-S	0,0006	

* La transplantation cardiaque et l'implantation d'un dispositif d'assistance cardiaque mécanique sont considérées comme des indicateurs de l'approche du stade terminal. Aussi, ces sujets sont traités dans l'analyse comme l'équivalent d'un décès. Par conséquent, ces sujets ne sont pas inclus dans le décompte du « nombre de sujets vivants au Mois 30 », même s'ils sont vivants d'après l'évaluation de suivi de leur statut vital à 30 mois.

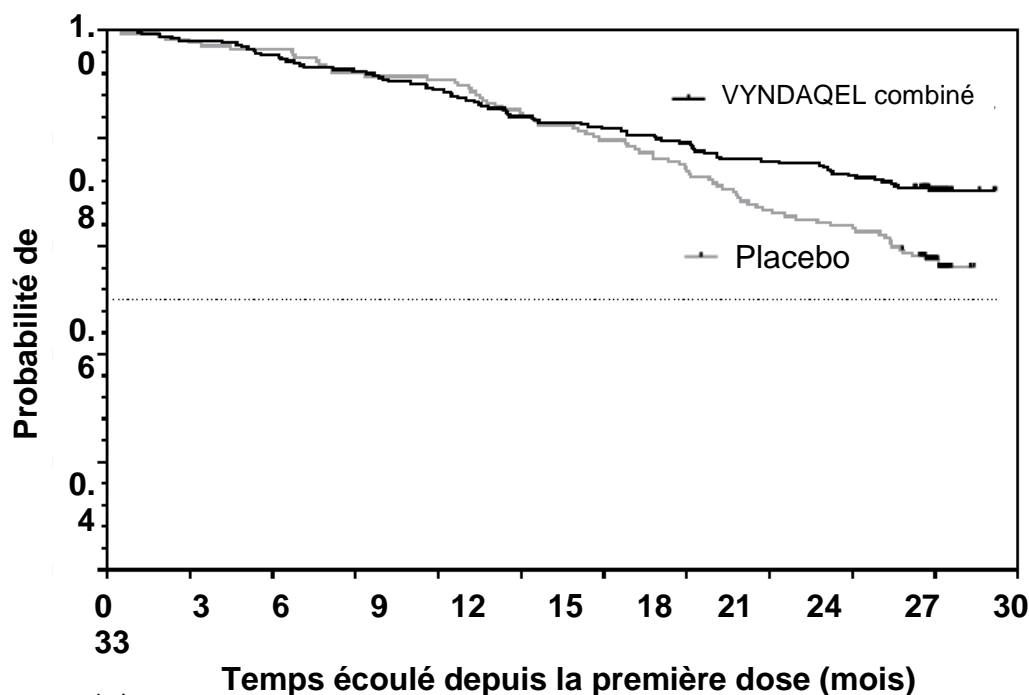
† Moyenne descriptive chez les sujets qui ont survécu aux 30 mois.

L'analyse des composantes individuelles de l'analyse principale a également permis de démontrer des réductions significatives à la fois sur la mortalité toutes causes confondues et sur les hospitalisations d'origine cardiovasculaire pour tafamidis par rapport au placebo.

Le rapport de risque (hazard ratio ou HR) de mortalité toutes causes confondues du modèle à risques proportionnels de Cox pour tafamidis combiné a été de 0,698 (IC à 95 % : 0,508 ; 0,958), soit une réduction de 30,2 % du risque de mortalité par rapport au groupe placebo ($p = 0,0259$). Une courbe de Kaplan-Meier illustrant le délai avant mortalité toutes causes confondues est présentée à la figure 1.

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

Figure 1 : Mortalité toutes causes confondues*



Sujets demeurant à risque
(événements cumulés)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
VYNDAQEL combiné	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
Placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0

* Transplantations cardiaques et dispositifs d'assistance cardiaque mécanique traités comme des décès. Rapport de risque (HR) d'après le modèle à risques proportionnels de Cox avec traitement, génotype TTR (héréditaire et type sauvage) et classification de la *New York Heart Association* (NYHA) à l'inclusion (classes I et II de la NYHA combinées et classe III de la NYHA) comme facteurs.

Un nombre significativement moindre d'hospitalisations d'origine cardiovasculaire a été rapporté avec tafamidis comparativement au placebo, avec une réduction du risque de 32,4 % (tableau 3).

Tableau 3 : Fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire

	Tafamidis combiné N = 264	Placebo N = 177
Nombre total (%) de sujets hospitalisés pour des raisons cardiovasculaires	138 (52,3)	107 (60,5)
Nombre annuel d'hospitalisations d'origine cardiovasculaire*	0,4750	0,7025
Différence entre tafamidis combiné et placebo (rapport de risque relatif - RR)*	0,6761	
Valeur de p^*	< 0,0001	

Abréviation: NYHA = *New York Heart Association*.

* Cette analyse repose sur un modèle de régression de Poisson avec traitement, génotype TTR (héréditaire et type sauvage), classification de la *New York Heart Association* (NYHA) à l'inclusion (classes I et II de la NYHA combinées et classe III de la NYHA), interaction traitement-par-génotype TTR et interaction traitement-par-classification à l'inclusion de la NYHA comme facteurs.

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

L'effet thérapeutique du tafamidis sur la capacité fonctionnelle et l'état de santé a été évalué au moyen du test de marche de 6 minutes (6MWT) et du score global du questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-OS) (composé respectivement des domaines Tableau global des symptômes, Limitations physiques, Qualité de vie et Limitations sociales). Un effet thérapeutique significatif en faveur du tafamidis a été observé pour la première fois au Mois 6 et est demeuré constant jusqu'au Mois 30, aussi bien pour la distance du 6MWT que pour le score KCCQ-OS (tableau 4).

Tableau 4 : 6MWT et KCCQ-OS et scores des domaines des composantes

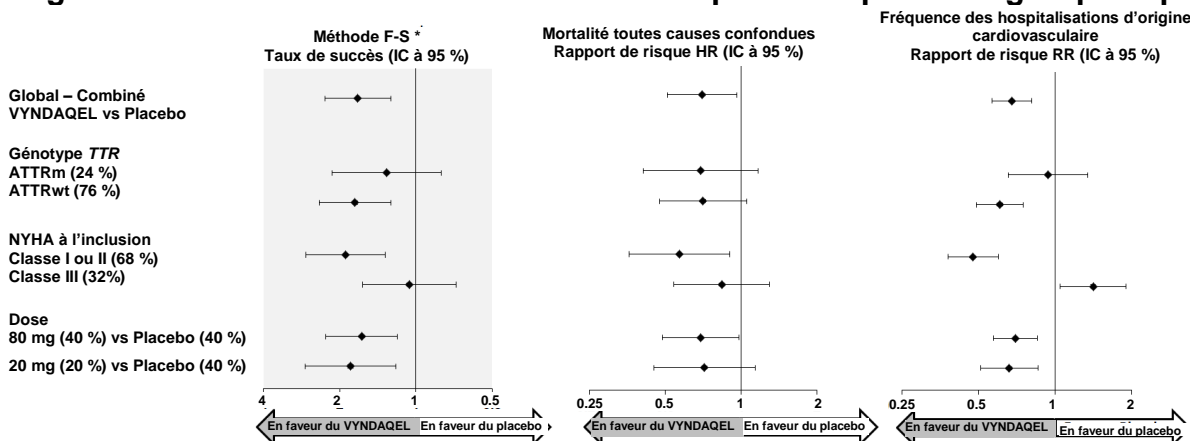
Critères d'évaluation	Moyenne à l'inclusion (ET)		Evolution de l'inclusion au Mois 30, moyenne des MC (ET)		Différence thérapeutique à partir du placebo Moyenne des MC (IC à 95 %)	Valeur de p
	Tafamidis combiné N = 264	Placebo N = 177	Tafamidis combiné	Placebo		
6MWT* (mètres)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56 ; 93,80)	p < 0,0001
KCCQ-OS*	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48 ; 17,83)	p < 0,0001

* Des valeurs plus élevées indiquent un meilleur état de santé.

Abréviations : 6MWT = test de marche de 6 minutes ; KCCQ-OS = Questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City — Résumé général ; MC = moindres carrés ; IC = intervalle de confiance ; ET = Ecart-type

Les résultats de la méthode F-S représentés par le taux de succès (win ratio) pour le critère d'évaluation combiné et ses composantes (mortalité toutes causes confondues et fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire) ont systématiquement été en faveur du tafamidis par rapport au placebo, que ce soit par dose et par sous-groupes (type sauvage, héréditaire, classes I et II, et classe III de la NYHA) sauf pour la fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire dans la classe III de la NYHA (figure 2), qui est plus élevée dans le groupe traité par tafamidis par rapport au groupe sous placebo (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Les analyses du 6MWT et du KCCQ-OS ont également privilégié tafamidis par rapport au placebo dans chaque sous-groupe.

Figure 2 : Résultats de la méthode F-S et composantes par sous-groupe et par dose



Abréviations : ATTRm = amylose héréditaire à transthyrétine, ATTRwt = amylose à transthyrétine de type sauvage, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, IC = intervalle de confiance.

MENTIONS LEGALES LONGUES

VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

* Les résultats de la méthode F-S sont présentés en utilisant le taux de succès (basé sur la mortalité toutes causes confondues et la fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire). Le taux de succès est le nombre de paires de « succès » de patients traités divisé par le nombre de paires de « succès » de patients sous placebo. Transplantations cardiaques et dispositifs d'assistance cardiaque mécanique traités comme des décès.

En appliquant la méthode F-S à chaque groupe de dose individuellement, tafamidis a réduit le critère combiné de la mortalité toutes causes confondues et de la fréquence des hospitalisations cardiovasculaires pour les doses de 80 mg et 20 mg par rapport au placebo ($p = 0,0030$ et $p = 0,0048$, respectivement). Les résultats de l'analyse primaire, du 6MWT au Mois 30 et du KCCQ OS au Mois 30 étaient statistiquement significatifs pour les doses de tafamidis méglumine 80 mg et 20 mg par rapport au placebo, avec des résultats similaires pour les deux doses.

Les données d'efficacité de tafamidis 61 mg ne sont pas disponibles car cette formulation n'a pas été évaluée dans l'étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo. La biodisponibilité relative de tafamidis 61 mg est similaire à celle de tafamidis méglumine 80 mg à l'état d'équilibre (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

L'administration d'une dose orale, unique, supra-thérapeutique de 400 mg de tafamidis méglumine en solution à des volontaires sains n'a pas montré d'allongement de l'intervalle QTc.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec tafamidis dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte d'amylose à transthyrétine (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

• Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration journalière par voie orale d'une capsule molle, le pic de concentration maximal (C_{max}) est atteint au terme d'une durée médiane (t_{max}) de 4 heures pour tafamidis 61 mg et de 2 heures pour tafamadis méglumine 80 mg (4 x 20 mg) après une prise à jeun. La vitesse d'absorption est altérée par l'administration concomitante d'un repas riche en matières grasses et en calories, mais la quantité absorbée ne l'est pas. Ces résultats confirment la possibilité d'administrer tafamidis avec ou sans nourriture.

Distribution

Tafamidis est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %). Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est de 18,5 litres.

L'étendue de la liaison du tafamidis aux protéines plasmatiques a été évaluée à l'aide de plasma animal et humain. L'affinité du tafamidis pour la TTR est supérieure à celle de l'albumine. Par conséquent, dans le plasma, tafamidis est susceptible de se lier préférentiellement à la TTR malgré la concentration significativement plus élevée d'albumine (600 μ M) par rapport à la TTR (3,6 μ M).

Biotransformation et élimination

Il n'y a aucune preuve d'une excrétion biliaire du tafamidis chez l'homme. Les données précliniques suggèrent que tafamidis est métabolisé par glucuronidation et excrété dans la bile. Cette voie de biotransformation est plausible chez l'homme, car environ 59 % de la dose

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

totale administrée se retrouve dans les fèces et environ 22 % dans les urines. Sur la base des résultats de pharmacocinétique de population, la clairance orale apparente du tafamidis est de 0,263 l/h et la demi-vie moyenne de la population est d'environ 49 heures.

Linéarité de la dose et du temps

L'exposition au tafamidis méglumine administré une fois par jour a augmenté avec l'augmentation de la dose jusqu'à 480 mg en dose unique et jusqu'à 80 mg/jour en doses multiples. En général, les augmentations ont été proportionnelles ou quasi proportionnelles à la dose et la clairance du tafamidis a été stationnaire dans le temps.

La biodisponibilité relative de tafamidis 61 mg est similaire à celle du tafamidis méglumine 80 mg à l'état d'équilibre. Tafamidis et tafamidis méglumine ne sont pas interchangeables en mg.

Les paramètres pharmacocinétiques étaient similaires après l'administration unique et l'administration répétée de 20 mg de tafamidis méglumine, indiquant l'absence d'induction ou d'inhibition du métabolisme du tafamidis.

Les résultats de l'administration d'une solution buvable de 15 mg à 60 mg de tafamidis méglumine une fois par jour pendant 14 jours ont montré que l'état d'équilibre était atteint au 14^e jour.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Du fait d'une fraction non liée de tafamidis plus importante, les données de pharmacocinétique montrent une diminution de l'exposition systémique (environ 40 %) et une augmentation de la clairance totale (0,52 l/h versus 0,31 l/h) du tafamidis méglumine chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée (score de Child-Pugh 7 à 9 inclus) comparativement aux sujets sains. Etant donné que les patients avec une insuffisance hépatique modérée ont des taux plus faibles de TTR que les sujets sains, l'ajustement du dosage n'est pas nécessaire car la stœchiométrie du tafamidis avec la protéine cible TTR reste suffisante pour stabiliser le tétramère de TTR. L'exposition au tafamidis chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas connue.

Insuffisance rénale

Tafamidis n'a pas été spécifiquement évalué dans le cadre d'une étude dédiée aux patients atteints d'insuffisance rénale. L'influence de la clairance de la créatinine sur la pharmacocinétique du tafamidis a été évaluée dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients dont la clairance de la créatinine était supérieure à 18 ml/min. Les estimations pharmacocinétiques n'ont révélé aucune différence en termes de clairance orale apparente du tafamidis chez les patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à 80 ml/min comparativement à ceux dont la clairance de la créatinine était supérieure ou égale à 80 ml/min. L'adaptation de la posologie n'est pas considérée comme nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Sujet âgé

Sur la base des résultats de la pharmacocinétique de population, les sujets ≥ 65 ans ont une clairance orale apparente à l'état d'équilibre en moyenne inférieure de 15 % à celle des sujets de moins de 65 ans. Cependant, cette différence de clairance entraîne une augmentation

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

< 20 % de la C_{max} et de l'ASC moyennes par rapport aux sujets plus jeunes et n'est pas cliniquement significative.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les données *in vitro* ont indiqué que tafamidis n'inhibe pas de façon significative les enzymes du cytochrome P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6. Tafamidis ne devrait pas provoquer d'interaction médicamenteuse cliniquement pertinente en raison de l'induction du CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

Des études *in vitro* suggèrent qu'il est peu probable que tafamidis provoque des interactions médicamenteuses à des concentrations cliniquement pertinentes avec des substrats de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) de façon systémique. Tafamidis peut inhiber les activités intestinales de l'UGT1A1.

Tafamidis a démontré un faible potentiel d'inhibition de la protéine multirésistante aux médicaments (MDR1) (également connue sous le nom de glycoprotéine P ; P-gp) de façon systémique et dans le tractus gastro-intestinal (GI), du transporteur de cations organiques 2 (OCT2), du transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines 1 (MATE1) et MATE2K, du polypeptide de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et OAT1B3, à des concentrations cliniquement pertinentes.

• **Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, fertilité et développement embryonnaire précoce, génotoxicité et cancérogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études de toxicité après administration de doses répétées et des études de cancérogénicité, le foie apparaît comme l'organe cible dans les différentes espèces testées. Les effets hépatiques sont observés à des expositions environ équivalentes à celle observée chez l'homme à l'état d'équilibre (aire sous la courbe), à la dose clinique de 61 mg de tafamidis.

Les études de toxicité du développement embryo-fœtal réalisées chez des lapins ont montré une légère augmentation des malformations et variations du squelette, des avortements chez quelques femelles, une diminution de la survie embryo-fœtale, et une diminution du poids fœtal, à des expositions environ $\geq 2,1$ fois celle observée chez l'homme à l'état d'équilibre (aire sous la courbe), à la dose clinique de 61 mg de tafamidis.

Au cours de l'étude de développement pré- et post-natal avec tafamidis, une diminution de la survie et du poids des rats a été notée après l'administration de la dose maternelle pendant la gestation et la lactation à des doses de 15 et 30 mg/kg/jour. Une diminution du poids des rats mâles a été associée à un retard de la maturation sexuelle (séparation préputiale) à 15 mg/kg/jour. Une altération des performances dans le test du labyrinthe aquatique concernant l'apprentissage et la mémoire a été observée à 15 mg/kg/jour. La NOAEL pour la viabilité et la croissance dans la génération F1 après l'administration de la dose maternelle pendant la gestation et la lactation a été de 5 mg/kg/jour (dose équivalente humaine de tafamidis = 0,8 mg/kg/jour), soit une dose environ équivalente à la dose clinique de 61 mg de tafamidis.

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

• **Liste des excipients**

Enveloppe de la capsule

Gélatine (E 441)
Glycérine (E 422)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Sorbitane
Sorbitol (E 420)
Mannitol (E 421)
Eau purifiée

Contenu de la capsule

Macrogol 400 (E 1521)
Polysorbate 20 (E 432)
Povidone (K-valeur 90)
Hydroxytoluène butylé (E 321)

Encre d'impression (Opacode blanc) :

Alcool éthylique
Alcool isopropylique
Eau purifiée
Macrogol 400 (E 1521)
Acétophtalate de polyvinyle
Propylène glycol (E 1520)
Dioxyde de titane (E 171)
Hydroxyde d'ammonium (E 527) 28 %

• **Durée de conservation**

2 ans

• **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes (PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/Papier) prédécoupées en dose unitaire.

Conditionnements : un conditionnement de 30 x 1 capsules molles et un conditionnement multiple contenant 90 (3 boîtes de 30 x 1) capsules molles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

• **Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

• **Numéro d'AMM, prix et conditions de prescription et délivrance**

VYNDAQEL 61 mg, capsules molles, plaquette (PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/Papier) - Boîte de 30 x 1 capsules (conditionnement unitaire) :

n° 34009 302 020 7 4 (Numéro d'inscription au registre communautaire des médicaments EU/1/11/717/003) - Prix : à venir. Spécialité non commercialisée.

Liste I.

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

Dossier d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités en cours d'évaluation par la commission de la transparence, publication au JO à venir.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale annuelle réservée aux cardiologues. Renouvellement non restreint.

EXPLOITANT :

PFIZER – 23-25 avenue du Dr Lannelongue – 75014 Paris – Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40.

® : marque déposée.

Date de révision du texte : 22 octobre 2020

Référence interne Pfizer : Version n° 003-10/20

Vous pouvez nous faire part de votre appréciation sur la qualité de la visite médicale à l'adresse mail suivante : pharmacienresponsable@pfizer.com

Les données personnelles vous concernant sont collectées et traitées par PFIZER, responsable de traitement, afin de gérer ses relations avec vous et remplir ses obligations légales (notamment transparence et DMOS) ou répondre à ses intérêts légitimes. Conformément à la réglementation applicable en matière de données à caractère personnel, vous disposez notamment d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et d'effacement dans certains cas, de vos données que vous pouvez exercer à l'adresse suivante :

<https://www.pfizer.fr/contact> ou par courrier à : Pfizer Direction juridique 23 -25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris, en précisant vos nom, prénom, adresse et en joignant une copie recto-verso de votre pièce d'identité. Vous pouvez consulter la notice d'information sur les données personnelles à l'intention des professionnels de santé dans l'EEE disponible à l'adresse <https://privacycenter.pfizer.com/fr/hcp> ou en demander un exemplaire papier aux adresses mentionnées ci-dessus. Vous pouvez également contacter le délégué à la protection des données de Pfizer en écrivant à privacy.officer@pfizer.com

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

MENTIONS LEGALES LONGUES
VYNDAQEL® 61 MG, CAPSULES MOLLES

PP-VYN-FRA-0233 – Décembre 2020. Pfizer, Société par actions simplifiée au capital de 47.570 €. Siège social 23-25 avenue du Docteur Lannelongue – 75014 Paris - 433 623 550 RCS Paris - Locataire-gérant de Pfizer Holding France. © Tous droits réservés.