

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **VYNDAQEL**^{MC}

capsules de tafamidis méglumine

20 mg, pour voie orale

Stabilisateur spécifique de la transthyrétine

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de rédaction :
20 janvier 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 228368

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

| | | |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | INDICATIONS | 3 |
| 1.1 | Enfants | 3 |
| 1.2 | Personnes âgées | 3 |
| 2 | CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| 3 | POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 3 |
| 3.1 | Posologie recommandée et ajustement posologique..... | 3 |
| 3.2 | Administration | 4 |
| 3.3 | Dose oubliée..... | 4 |
| 4 | SURDOSAGE | 4 |
| 5 | FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 4 |
| 6 | MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 5 |
| 6.1 | Populations particulières..... | 6 |
| 6.1.1 | Femmes enceintes | 6 |
| 6.1.2 | Femmes qui allaitent | 6 |
| 6.1.3 | Enfants (< 18 ans) | 6 |
| 7 | EFFETS INDÉSIRABLES | 6 |
| 7.1 | Effets indésirables observés au cours des essais cliniques | 6 |
| 7.2 | Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives | 7 |
| 8 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 8 |
| 8.1 | Aperçu..... | 8 |
| 8.2 | Interactions médicament-médicament | 8 |
| 8.3 | Interactions médicament-aliment..... | 9 |
| 8.4 | Interactions médicament-plante médicinale | 9 |
| 9 | MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 9 |
| 9.1 | Mode d'action | 9 |
| 9.2 | Pharmacodynamie..... | 9 |
| 9.3 | Pharmacocinétique..... | 10 |
| 10 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 11 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | | 12 |
| 11 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 12 |
| 12 | ESSAIS CLINIQUES | 13 |
| 12.1 | Méthodes et données démographiques..... | 13 |
| 12.2 | Résultats de l'étude | 13 |
| 13 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 19 |
| RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS | | 22 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VYNDAQEL (tafamidis méglumine) est indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM), sénile ou héréditaire, afin de réduire la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations reliées aux manifestations cardiovasculaires.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de VYNDAQEL chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament ont été démontrées dans cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

VYNDAQEL est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de VYNDAQEL est de 80 mg de tafamidis méglumine (administré sous forme de 4 capsules à 20 mg) par voie orale une fois par jour. En cas d'intolérance, la dose peut être abaissée à 20 mg (voir ESSAIS CLINIQUES).

Populations particulières

Femmes enceintes

VYNDAQEL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les femmes en âge de procréer doivent employer une méthode contraceptive adéquate si elles prennent VYNDAQEL et continuer de l'employer pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.

Enfants (< 18 ans)

VYNDAQEL n'est pas indiqué chez les enfants.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients âgés (≥ 65 ans). Du nombre total de patients ayant participé à l'étude clinique sur l'ATTR-CM (n = 441), 90,5 % avaient 65 ans ou plus, l'âge médian étant de 75 ans.

Insuffisance rénale ou hépatique

VYNDAQEL n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère; son administration est donc déconseillée chez ces patients. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire dans les cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Il existe peu de données sur les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

3.2 Administration

Les capsules doivent être avalées entières, sans être écrasées ou coupées. VYNDAQEL peut être pris avec ou sans aliments.

3.3 Dose oubliée

Si une dose a été oubliée, le patient doit la prendre dès qu'il s'en souvient. S'il est presque le temps de prendre la dose suivante, il doit sauter la dose omise et prendre la dose suivante en suivant l'horaire habituel.

4 SURDOSAGE

L'expérience clinique sur le surdosage est limitée. Pendant les essais cliniques, deux patients ayant reçu un diagnostic d'ATTR-CM n'ont subi aucun effet indésirable après avoir avalé accidentellement une seule dose de 160 mg de tafamidis méglumine. La dose la plus élevée de tafamidis méglumine administrée à des volontaires en bonne santé dans le cadre d'un essai clinique était de 480 mg en une seule prise.

| |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région. |
|------------------------------------------------------------------------------------|

5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Formes pharmaceutiques/ teneurs/composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Orale | Capsules à 20 mg : Chaque capsule de gélatine molle (remplie d'une suspension blanche ou rose) contient 20 mg de tafamidis méglumine micronisé (équivalent à 12,2 mg de tafamidis) | Hydroxyde d'ammonium à 28 %, bleu brillant FCF, carmin, gélatine, glycérine, oxyde de fer (jaune), polyéthylèneglycol 400, polysorbate 80, poly(acétate phtalate de vinyle), propylèneglycol, monooléate de sorbitane, sorbitol, dioxyde de titane. |

VYNDAQEL à 20 mg : Les capsules oblongues (environ 21 mm), opaques, de couleur jaune, portent l'inscription « VYN 20 » en rouge. La provision pour un mois (120 capsules) est fournie dans 4 boîtes intermédiaires. Chaque boîte intermédiaire contient 3 plaquettes alvéolées de 10 capsules chacune.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Aucune étude n'a été menée auprès de patients ayant reçu une greffe d'organe. L'efficacité et l'innocuité de VYNDAQEL n'ont pas été établies chez ces patients. L'emploi du tafamidis n'est pas recommandé chez ces patients.

Carcinogenèse et mutagenèse

Carcinogenèse

Aucun signe indiquant une augmentation de la fréquence des néoplasies n'a été observé chez la souris transgénique (Tg)-rasH2 à la suite de l'administration quotidienne de doses répétées de 0, 10, 30 ou 90 mg/kg pendant 26 semaines. Aucun signe indiquant une augmentation de la fréquence des néoplasies n'a été observé lors d'une étude de carcinogenèse de 2 ans menée chez des rats ayant reçu des doses jusqu'à 18 fois l'ASC obtenue chez l'humain à la dose clinique de 80 mg de tafamidis méglumine.

Mutagenèse

Aucun signe de mutagenèse ou de clastogénicité n'a été observé in vitro, ni lors d'une étude sur la formation de micronoyaux réalisée in vivo chez le rat.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

VYNDAQEL n'a pas eu d'effet sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

VYNDAQEL n'ayant pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère; son administration est donc déconseillée chez ces patients.

Fonction rénale

Il existe peu de données sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min).

Santé sexuelle

Reproduction

Les études chez l'animal ont montré des effets toxiques sur le développement. Le risque possible chez l'humain est inconnu. VYNDAQEL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent employer une méthode contraceptive adéquate si elles prennent VYNDAQEL, et continuer de l'employer pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas d'études cliniques adéquates et bien contrôlées sur l'emploi de VYNDAQEL chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré des effets toxiques sur le développement. Le risque possible chez l'humain est inconnu. VYNDAQEL ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

6.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe aucune donnée clinique montrant la présence de tafamidis dans le lait maternel humain. Des données non cliniques indiquent que le tafamidis passe dans le lait des rates en lactation. Or, si un médicament passe dans le lait des animaux, il est probable qu'on le retrouvera aussi dans le lait maternel humain. L'effet de VYNDAQEL sur des nourrissons allaités dont la mère a reçu le médicament n'a pas été étudié. À la lumière des observations découlant d'études réalisées chez des animaux, qui laissent supposer que le nourrisson allaité pourrait subir des effets indésirables graves, VYNDAQEL ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

6.1.3 Enfants (< 18 ans)

VYNDAQEL n'est pas indiqué chez les enfants et ne doit pas être prescrit dans cette population.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données provenant d'essais cliniques portent sur 377 patients atteints d'ATTR-CM et exposés à 20 mg ou à 80 mg (dose administrée sous forme de 4 capsules de 20 mg) de VYNDAQEL par jour pendant une durée moyenne de 24,5 mois (min.-max. : de 1 jour à 111 mois). La population à l'étude comprenait des patients adultes ayant reçu un diagnostic d'ATTR-CM et présentant au départ une atteinte cardiaque de classe I, II ou III selon la classification de la NYHA (New York Heart Association) dans les proportions suivantes, respectivement : 9,1 %, 61,4 % et 29,5 % dans l'ensemble des groupes tafamidis et 7,3 %, 57,1 % et 35,6 % dans le groupe placebo. L'âge moyen des patients était d'environ 75 ans (min.-max. : de 46 ans à 91 ans); > 90 % étaient des hommes et environ 82 % étaient de race blanche (voir Résultats de l'étude, Tableau 5 – Données démographiques et caractéristiques initiales des patients).

Les effets indésirables ont été évalués dans le cadre d'essais cliniques sur l'ATTR-CM traitée par VYNDAQEL, y compris un essai comparatif avec placebo de 30 mois mené auprès de patients ayant reçu un diagnostic d'ATTR-CM. La fréquence des effets indésirables chez les

patients ayant reçu 20 mg (n = 88) ou 80 mg (n = 176; dose administrée sous forme de 4 capsules de 20 mg) de VYNDAQEL était comparable à celle obtenue avec le placebo (n = 177). Les effets indésirables toutes causes confondues signalés lors de l'étude clinique déterminante sont énumérés plus bas.

Une proportion comparable de patients traités par VYNDAQEL que de patients sous placebo ont abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable lors de l'essai comparatif avec placebo de 30 mois mené chez des patients ayant reçu un diagnostic d'ATTR-CM [12 (6,8 %), 5 (5,7 %) et 11 (6,2 %) dans les groupes tafamidis méglumine à 80 mg, tafamidis méglumine à 20 mg et placebo, respectivement].

Les effets indésirables survenus pendant le traitement (EISPT) graves signalés le plus souvent dans les groupes tafamidis à 80 mg, tafamidis à 20 mg et placebo étaient l'aggravation de l'état (22,7 %, 23,9 % et 32,8 %), l'insuffisance cardiaque (19,3 %, 18,2 % et 22,6 %), l'insuffisance cardiaque congestive (11,9 %, 15,9 % et 17,5 %), l'insuffisance cardiaque aiguë (13,1 %, 4,5 % et 9,6 %), les chutes (5,1 %, 5,7 % et 2,8 %) et la syncope (3,4 %, 0 % et 5,6 %).

Les EISPT plus fréquents dans les groupes tafamidis à 80 mg et tafamidis à 20 mg que dans le groupe placebo (plus du double de la fréquence notée dans le groupe placebo et signalés par ≥ 4 patients) étaient la cystite (3,4 %, 2,3 % et 0 %), la sinusite (5,7 %, 5,7 % et 0,6 %), l'asthénie (10,2 %, 12,5 % et 6,2 %), les troubles de l'équilibre (8,5 %, 2,3 % et 1,1 %) et les cataractes (5,1 %, 3,4 % et 1,1 %).

Les EISPT signalés le plus souvent (fréquence ≥ 10 %) dans les groupes tafamidis à 80 mg et/ou tafamidis à 20 mg et dont le taux était plus élevé que dans le groupe placebo étaient les suivants : fibrillation auriculaire (19,9 %, 18,2 % et 18,6 %), insuffisance cardiaque (26,1 %, 34,1 % et 33,9 %), insuffisance cardiaque aiguë (13,6 %, 4,5 % et 9,6 %), insuffisance cardiaque congestive (12,5 %, 19,3 % et 18,6 %), asthénie (10,2 %, 12,5 % et 6,2 %), œdème périphérique (17,0 %, 19,3 % et 17,5 %), bronchite (11,9 %, 10,2 % et 10,7 %), pneumonie (13,1 %, 11,4 % et 9,6 %), chutes (24,4 %, 30,7 % et 23,2 %), spasmes musculaires (8,5 %, 11,4 % et 7,9 %), douleur aux extrémités (15,3 %, 6,8 % et 11,3 %), insomnie (11,4 %, 13,6 % et 12,4 %), hématurie (5,7 %, 11,4 % et 9,6 %), toux (11,9 %, 18,2 % et 16,9 %) et hypotension (10,8 %, 13,6 % et 10,7 %).

Une hypothyroïdie s'est produite chez 6,8 %, 5,7 % et 5,6 % respectivement des patients des groupes tafamidis à 80 mg, tafamidis à 20 mg et placebo.

7.2 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

La fréquence des anomalies du taux de thyroxine ($< 0,8$ x limite inférieure de la normale [LIN]) était plus élevée dans le groupe tafamidis à 80 mg (29,7 %) que dans les groupes tafamidis à 20 mg (12,3 %) et placebo (4,5 %).

Aucun changement significatif sur le plan clinique n'a été observé quant aux concentrations de thyroxine libre ou de thyroïdostimuline, et aucun signe correspondant de dysfonctionnement thyroïdien n'a été observé dans l'analyse des effets indésirables survenus pendant le traitement (*voir les cas d'hypothyroïdie sous EFFETS INDÉSIRABLES*).

Le taux de cas de polynucléaires neutrophiles anormalement faibles ($< 0,8 \times$ LIN) était plus élevé dans les groupes tafamidis que dans le groupe placebo (1,9 % sous tafamidis à 80 mg, 1,2 % sous tafamidis à 20 mg et 0,6 % sous placebo).

Les résultats des épreuves d'exploration de la fonction hépatique étaient plus souvent anormaux dans le groupe tafamidis à 80 mg (3,4 %) que dans le groupe tafamidis à 20 mg (2,3 %) et le groupe placebo (1,1 %).

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Études in vitro

Enzymes du cytochrome P450 : Le tafamidis a un effet inducteur sur l'activité des enzymes CYP2B6 et CYP3A4, et n'a pas d'effet inducteur sur la CYP1A2.

Le tafamidis n'inhibe pas les enzymes CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 du cytochrome P450 et inhibe modérément la CYP2C8.

Uridine diphosphate-glucuronosyltransférases (UGT) : Le tafamidis inhibe l'activité intestinale de l'UGT1A1, mais il n'a pas d'effet inducteur ni d'effet inhibiteur sur les autres uridine diphosphate-glucuronosyltransférases (UGT) dans la circulation générale.

Systèmes des transporteurs : Le tafamidis inhibe la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Des études in vitro et des prévisions à partir de modèles montrent que le tafamidis est susceptible d'inhiber les transporteurs d'anions organiques OAT1 et OAT3 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Le tafamidis n'a pas affiché de capacité d'inhiber la protéine MDR1 associée à la multirésistance aux médicaments (MDR, pour *multidrug-resistance*), aussi appelée glycoprotéine P ou P-gp, le transporteur de cations organiques OCT2, les transporteurs d'extrusion de multiples médicaments et toxines MATE1 (MATE, pour *multidrug and toxin extrusion*) et MATE2K, et les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP, pour *organic anion transporting polypeptide*) OATP1B1 et OATP1B3.

8.2 Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Nom du médicament | Source des données | Effet | Commentaire clinique |
|-----------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Substrats de la CYP3A4 (midazolam, triazolam, etc.) | Évaluation in vivo | Le tafamidis à 20 mg n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du midazolam; l'effet de la dose de 80 mg n'a pas été étudié. | In vitro, le tafamidis est un inducteur de la CYP3A4 et peut réduire l'exposition aux substrats de cette isoenzyme à la dose de 80 mg. La prudence s'impose lors de l'administration concomitante de VYNDAQEL et de substrats de la CYP3A4. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de ces substrats. |

| Nom du médicament | Source des données | Effet | Commentaire clinique |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Substrats de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) (méthotrexate, rosuvastatine, imatinib, etc.) | Évaluation in vitro | Le tafamidis inhibe la BCRP dans la grande circulation ainsi que dans le tractus gastro-intestinal et peut accroître l'exposition aux substrats de ce transporteur. | La prudence s'impose lors de l'administration concomitante de VYNDAQEL et de substrats de la BCRP. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de ces substrats. |
| Substrats de l'OAT1 et de l'OAT3 (antirétroviraux, diurétiques, méthotrexate, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], olmésartan, pravastatine, etc.) | Évaluation in vitro | Selon les données in vitro, le tafamidis est susceptible d'inhiber l'OAT1 et l'OAT3; en conséquence, il pourrait réduire l'exposition aux substrats de ces transporteurs. | La prudence s'impose lors de l'administration concomitante de VYNDAQEL et de substrats de l'OAT1 et l'OAT3. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de ces substrats. |

Des interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées.

8.3 Interactions médicament-aliment

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée quant à la pharmacocinétique du tafamidis après l'administration d'un repas riche en lipides et en calories.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude sur les interactions entre le tafamidis et des plantes médicinales n'a été effectuée.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le tafamidis est un stabilisateur spécifique de la transthyréline. Le tafamidis se lie à la transthyréline (TTR) au niveau des sites de liaison de la thyroxine, ce qui stabilise le tétramère et ralentit la dissociation de la TTR en monomères, qui est l'étape cinétiquement limitante dans le processus amyloïdogénique.

9.2 Pharmacodynamie

Une épreuve de stabilisation de la TTR a servi de marqueur pharmacodynamique et a permis d'évaluer la stabilité du tétramère de TTR dans des conditions de dénaturation.

Le tafamidis a stabilisé le tétramère de type sauvage de la TTR ainsi que les tétramères de 14 variants de la TTR évalués en clinique après l'administration quotidienne du médicament.

Le tafamidis a également stabilisé le tétramère de la TTR dans 26 autres variants testés ex vivo.

La dose de 80 mg de tafamidis a été choisie d'après les données issues des études de pharmacocinétique sur le pourcentage maximal de stabilisation de la TTR. La pertinence clinique d'une stabilisation plus élevée de la TTR est inconnue.

Électrophysiologie cardiaque

En dose unique de 400 mg, soit environ 2,2 fois la concentration plasmatique maximale (C_{max}) à l'état d'équilibre obtenue après l'administration de la dose recommandée, le tafamidis n'entraîne pas un allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QTc.

9.3 Pharmacocinétique

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du tafamidis méglumine chez des patients atteints d'ATTR-CM

| | Tafamidis méglumine | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | T_{max}^a (h) | $t_{1/2}$ (h) | ASC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | Cl (L/h) | $Vd_{\text{éq}}$ (L) |
|-------------------------------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------|---------------|-----------------------------------------------|----------|----------------------|
| Moyenne à l'état d'équilibre ^b | 20 mg 1 f.p.j. | 3,00 | 1,75 (0,5-10,5) | 57 | 60,39 | 0,203 | 16,6 |
| | 80 mg 1 f.p.j. | 11,99 | | | 241,50 | | |

a. Valeurs médianes (5^e quantile-95^e quantile) du T_{max} obtenues après 1 000 études simulées au moyen des données de 30 patients atteints d'ATTR-CM.

b. Estimations de l'analyse pharmacocinétique populationnelle pour un poids corporel de 80 kg et un âge \geq 65 ans, après 1 000 études simulées au moyen des données de 30 patients atteints d'ATTR-CM.

Cl : clairance apparente d'une dose orale; $Vd_{\text{éq}}$: volume de distribution apparent d'une dose orale à l'état d'équilibre.

Le profil pharmacocinétique du tafamidis a été caractérisé chez des volontaires en bonne santé (n = 333) et des patients atteints d'amyloïdose à transthyrétine (n = 427). Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre ont été estimés au moyen d'une analyse pharmacocinétique populationnelle. L'âge et le poids corporel ont eu une incidence sur la clairance apparente d'une dose orale de tafamidis. Entre 57,5 et 93 kg (tranche de poids qui correspond aux valeurs du 10^e au 90^e centile des poids observés), la clairance est passée de 0,85 fois à 1,14 fois sa valeur selon le poids médian et elle a diminué de 14,5 % chez les sujets \geq 65 ans, par rapport aux sujets plus jeunes.

Absorption :

Après l'administration par voie orale de VYNDAQEL une fois par jour à des sujets à jeun, la concentration maximale (C_{max}) a été obtenue après un délai médian (t_{max}) de 4 heures.

L'administration concomitante d'un repas riche en calories et en lipides a modifié la vitesse d'absorption du médicament, mais non l'ampleur de celle-ci. Ces résultats appuient l'administration de VYNDAQEL avec ou sans aliments.

Distribution :

Le tafamidis se lie fortement (> 99 %) aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est de 16 litres.

Métabolisme :

Bien qu'il n'existe aucune donnée explicite sur l'excrétion biliaire du tafamidis chez l'humain, certaines données précliniques indiquent que le tafamidis est métabolisé par glucuronidation et excrété par la bile. Cette forme de métabolisme et cette voie d'excrétion sont probables chez l'humain puisqu'environ 59 % de la dose totale administrée se retrouve dans les selles, principalement sous forme inchangée, et qu'environ 22 % se retrouve dans l'urine principalement sous forme de glucuronide.

Élimination :

La demi-vie moyenne du tafamidis est d'environ 49 heures. La clairance orale apparente du tafamidis est de 0,228 L/h. Après plusieurs administrations quotidiennes de tafamidis, l'accumulation du médicament à l'état d'équilibre est environ 2,5 fois plus élevée que celle obtenue après la prise d'une seule dose.

Populations particulières et états pathologiques

Race : Aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée quant à la pharmacocinétique du tafamidis en fonction de la race/l'ethnicité (race blanche ou japonaise).

Enfants : L'emploi du tafamidis n'a pas été évalué chez les enfants et n'est pas indiqué dans cette population.

Insuffisance hépatique : Les données pharmacocinétiques ont indiqué une baisse de l'exposition générale (d'environ 40 %) au tafamidis méglumine et une hausse approximative de 68 % de la clairance totale (0,52 L/h vs 0,31 L/h) de ce médicament chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) comparativement aux sujets en bonne santé. Étant donné que les taux de TTR sont inférieurs chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée comparativement aux sujets en bonne santé, une exposition à VYNDAQEL en fonction du taux de TTR suffirait à stabiliser le tétramère de la TTR chez ces patients.

L'exposition à VYNDAQEL était similaire chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et les sujets en bonne santé.

La pharmacocinétique de VYNDAQEL chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) est inconnue.

Insuffisance rénale : VYNDAQEL n'a pas été évalué précisément auprès de patients atteints d'insuffisance rénale. Il existe peu de données sur les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (CICr \leq 30 mL/min).

10 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver VYNDAQEL à une température ambiante de 15 à 25 °C.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : tafamidis méglumine

Nom chimique : acide 2-(3,5-dichlorophényl)-benzoxazole-6-carboxylique–mono(1-désoxy-1-méthylamino-D-glucitol)

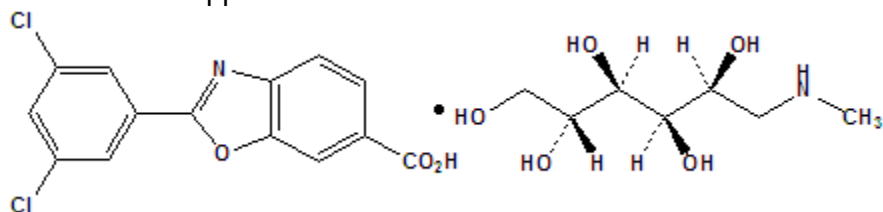
Tafamidis méglumine

La formule moléculaire est $C_{14}H_7Cl_2NO_3 \cdot C_7H_{17}NO_5$; la masse moléculaire est de 503,33 g/mol.

Tafamidis (acide libre)

La formule moléculaire est $C_{14}H_7Cl_2NO_3$; la masse moléculaire est de 308,12 g/mol.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le tafamidis méglumine est une poudre blanche à rose. Il est légèrement soluble dans l'eau et le méthanol.

Hydrosolubilité du tafamidis méglumine

| Solution | Solubilité (mg/mL) |
|----------------|--------------------|
| Eau | > 4,628 |
| 0,1 N NaOH | > 4,187 |
| Tampon, pH 6,8 | 3,121 |
| Tampon, pH 5,0 | 0,000 |
| Tampon, pH 4,5 | 0,000 |
| Tampon, pH 3,0 | 0,007 |
| 0,1 N HCl | 0,000 |

12 ESSAIS CLINIQUES

12.1 Méthodes et données démographiques

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des essais cliniques sur la cardiomyopathie

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration, durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|---------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| B3461028 | Étude à double insu, comparative avec placebo, à répartition aléatoire | Orale et 30 mois | 441 patients admis à l'étude n = 177 dans le groupe placebo n = 88 dans le groupe tafamidis méglumine à 20 mg n = 176 dans le groupe tafamidis méglumine à 80 mg | 74,5 ans (min.-max. : de 46 à 88 ans) chez les patients traités par le tafamidis 74,1 ans (min.-max. : de 51 à 89 ans) chez les patients sous placebo | Femmes et hommes |

12.2 Résultats de l'étude

L'efficacité a été démontrée lors d'une étude avec répartition aléatoire, comparative avec placebo, à double insu, internationale et multicentrique menée auprès de 441 patients atteints d'ATTR-CM sénile ou héréditaire.

Les patients admissibles étaient atteints d'une ATTR-CM confirmée par biopsie d'échantillons de tissus cardiaques et non cardiaques; chez les patients qui ne présentaient pas d'ATTRm, le diagnostic a été confirmé par la présence de la protéine précurseur de la transthyréline (TTR) décelée par analyse immunohistochimique, scintigraphie ou spectrométrie de masse.

Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir le tafamidis méglumine à 20 mg (n = 88) ou à 80 mg [sous forme de 4 capsules de tafamidis méglumine à 20 mg] (n = 176) ou un placebo apparié (n = 177) une fois par jour, en plus des soins habituels (p. ex. des diurétiques) pendant 30 mois. La répartition des traitements a été stratifiée en fonction de la présence ou de l'absence d'un génotype variant de la TTR et de la classe de la NYHA de l'atteinte cardiaque au départ. Les patients ayant reçu une greffe ont été exclus de cette étude.

Tableau 5 – Données démographiques et caractéristiques initiales des patients

| Caractéristique | Données groupées sur le tafamidis N = 264 | Placebo N = 177 |
|----------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------|
| Âge – ans | | |
| 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) |
| ATTRts | 201 (76,1) | 134 (75,7) |
| Classe 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 : variant de l'amyloïdose à transthyréine (m pour *mutation*); ATTRts : amyloïdose à transthyréine de type sauvage; NYHA : New York Heart Association.

L'analyse principale a été effectuée au moyen d'une association hiérarchique appliquant la méthode de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) à la mortalité toutes causes et à la fréquence des hospitalisations reliées aux manifestations cardiovasculaires; cette fréquence était définie comme le nombre de fois qu'un sujet est hospitalisé à cause d'une affection cardiovasculaire. Cette méthode consistait à effectuer des comparaisons par paires de chaque patient avec un autre, dans chaque strate et de façon hiérarchique; la mortalité toutes causes, suivie de la fréquence des hospitalisations reliées aux manifestations cardiovasculaires, a été utilisée lorsqu'il était impossible de différencier les patients en fonction du taux de mortalité.

Cette analyse a montré une réduction significative ($p = 0,0006$) du taux de mortalité toutes causes et de la fréquence des hospitalisations reliées aux manifestations cardiovasculaires dans l'ensemble des groupes tafamidis méglumine à 20 mg et à 80 mg par rapport au groupe placebo (tableau 6).

Tableau 6 – Analyse principale utilisant la méthode de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) pour la mortalité toutes causes et la fréquence des hospitalisations reliées aux manifestations cardiovasculaires

| Analyse principale | Données groupées sur le tafamidis N = 264 | Placebo N = 177 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|
| Nombre (%) de sujets vivants* au mois 30 | 186 (70,5) | 101 (57,1) |
| Taux moyen d'hospitalisations reliées aux manifestations cardiovasculaires pendant 30 mois (par patient et par an) parmi les sujets vivants au mois 30 | 0,297 | 0,455 |
| Valeur <i>p</i> selon la méthode de F-S | 0,0006 | |

* Une greffe cardiaque et l'implantation d'un cardiostimulateur mécanique sont considérées comme des indicateurs de la proximité du stade ultime de la maladie. Ainsi, ces cas sont comptés comme des décès dans l'analyse. En conséquence, ces sujets n'ont pas été inclus dans le « nombre de sujets vivants au mois 30 » même s'ils étaient vivants d'après l'évaluation du statut vital de suivi à 30 mois.

Le rapport des risques instantanés de mortalité toutes causes dans le modèle à risques proportionnels de Cox était de 0,70 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : de 0,51 à 0,96) dans l'ensemble des groupes traités par VYNDAQEL comparativement au placebo, ce qui indique une réduction relative de 30 % du risque de mortalité comparativement au groupe placebo ($p = 0,026$).

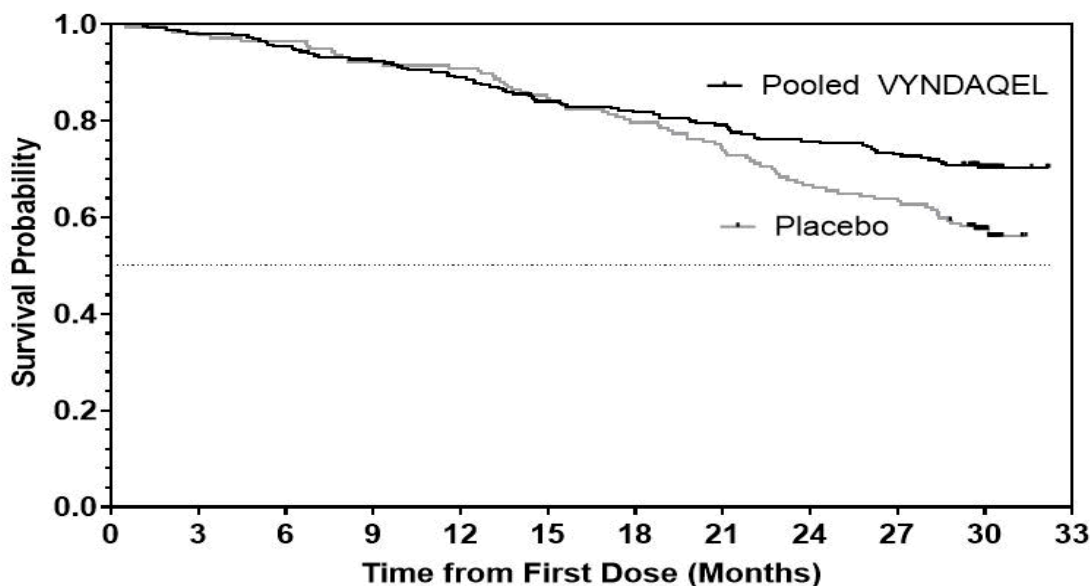
La différence entre les groupes quant aux décès était attribuable à des manifestations cardiovasculaires.

Dans l'ensemble, des décès d'origine cardiovasculaire ont été recensés chez 20,8 % des patients des deux groupes sous tafamidis et chez 33,3 % des patients du groupe placebo.

Des décès d'origine non cardiovasculaire ont été recensés chez 5,3 % des patients des deux groupes sous tafamidis et chez 4,7 % des patients du groupe placebo.

La figure 1 montre une courbe de Kaplan-Meier du délai précédant la mort toutes causes.

Figure 1 : Mortalité toutes causes*



Subjects Remaining at Risk
(Cumulative events)

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Pooled VYNDALCEL | 264 | 259 | 252 | 244 | 235 | 222 | 216 | 209 | 200 | 193 | 99 | 0 |
| Placebo | 0 | 5 | 12 | 20 | 29 | 42 | 48 | 55 | 64 | 71 | 76 | 78 |
| Pooled VYNDALCEL | 177 | 173 | 171 | 163 | 161 | 150 | 141 | 131 | 118 | 113 | 51 | 0 |
| Placebo | 0 | 4 | 6 | 14 | 16 | 27 | 36 | 46 | 59 | 64 | 75 | 76 |

| | |
|-------------------------------|---------------------------------------------|
| Survival probability | Probabilité de survie |
| Pooled VYNDALCEL | Données groupées sur VYNDALCEL |
| Placebo | Placebo |
| Time from first dose (months) | Temps écoulé depuis la première dose (mois) |
| Subjects remaining at risk | Sujets encore à risque |
| (Cumulative events) | (manifestations cumulatives) |
| Pooled VYNDALCEL | Données groupées sur VYNDALCEL |
| Placebo | Placebo |

* Les cas de greffe du cœur et d'implantation d'un cardiostimulateur mécanique sont considérés comme des cas de décès. Rapport des risques instantanés selon le modèle à risques proportionnels de Cox incluant les variables suivantes : traitement, génotype de la TTR (variant et type sauvage) et classification initiale selon la NYHA (classes I et II de la NYHA combinées et classe III de la NYHA).

Le nombre d'hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires était significativement moins élevé avec le tafamidis qu'avec le placebo, le risque étant réduit de 32 % (tableau 7).

Tableau 7 – Fréquence des hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires

| | Données groupées sur VYNDAQEL N = 264 | Placebo N = 177 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|
| Nombre total (%) de sujets ayant été hospitalisés pour une manifestation cardiovasculaire | 138 (52,3) | 107 (60,5) |
| Taux annuel d'hospitalisations pour une manifestation cardiovasculaire* | 0,48 | 0,70 |
| Données groupées sur la différence entre VYNDAQEL et le placebo (rapport des risques relatifs)* | 0,68 | |
| Valeur <i>p</i> * | < 0,0001 | |

* Cette analyse était fondée sur un modèle de régression de Poisson dont les variables étaient les suivantes : traitement, génotype de la TTR (variant et type sauvage), NYHA : New York Heart Association. Classification initiale selon la NYHA (classes I et II de la NYHA combinées et classe III de la NYHA), interaction traitement-génotype de la TTR et interaction traitement-classification initiale selon la NYHA.

L'effet du traitement par le tafamidis sur les capacités fonctionnelles et l'état de santé a été évalué au moyen de l'épreuve de marche pendant 6 minutes (6MWT pour *6-Minute Walk Test*) et du score sommaire global au questionnaire sur les cardiomyopathies de Kansas City (KCCQ-OS pour *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*), respectivement. Un effet significatif en faveur du traitement par le tafamidis a d'abord été observé à 6 mois, et il est resté significatif jusqu'au mois 30 d'après le résultat de l'épreuve de marche 6MWT et le score KCCQ-OS.

Le score sommaire global au questionnaire sur les cardiomyopathies de Kansas City (KCCQ-OS) est composé de quatre domaines : score total des symptômes (fréquence et fardeau des symptômes), limites sur le plan physique, qualité de vie et limites sur le plan social. Le score sommaire global et le score des domaines allaient de 0 à 100, les scores plus élevés représentant un meilleur état de santé. La distribution cumulative et la distribution de la variation du score KCCQ-OS entre le début et le mois 30 montrent que la proportion de patients ayant obtenu les pires scores KCCQ-OS était inférieure dans l'ensemble des groupes traités par VYNDAQEL comparativement au groupe placebo, et que la proportion de patients ayant obtenu de meilleurs scores était supérieure. Les résultats de l'analyse principale, les composantes de l'analyse principale, les capacités fonctionnelles et l'état de santé (résultats à l'épreuve de marche 6MWT et score KCCQ-OS au mois 30), la mortalité d'origine cardiovasculaire et la stabilisation de la TTR au mois 1 ont été analysés pour chaque dose (80 mg et 20 mg) comparativement au placebo.

Dans l'étude déterminante, des taux comparables de stabilisation de la TTR ont été observés aux doses de 20 et de 80 mg de tafamidis au 12^e mois (83 % et 88 %, respectivement).

Les deux doses de tafamidis méglumine semblaient d'efficacité équivalente. Toutefois, l'étude n'était pas dotée de la puissance nécessaire pour mettre en évidence une différence entre les doses. Les rapports des risques instantanés de mortalité toutes causes confondues, aux doses de 80 et de 20 mg de tafamidis par rapport au placebo, étaient de 0,69 (IC à 95 % : 0,49-0,98) et de 0,72 (IC à 95 % : 0,45-1,14), respectivement. Les rapports des risques relatifs d'hospitalisation pour une manifestation cardiovasculaire, aux doses de 80 et de 20 mg de tafamidis par rapport au placebo, étaient de 0,70 (IC à 95 % : 0,57-0,86) et de 0,66 (IC à 95 % : 0,51-0,86).

Les paramètres secondaires clés (résultat de l'épreuve de marche 6MWT et score KCCQ-OS) étaient par ailleurs comparables entre les doses.

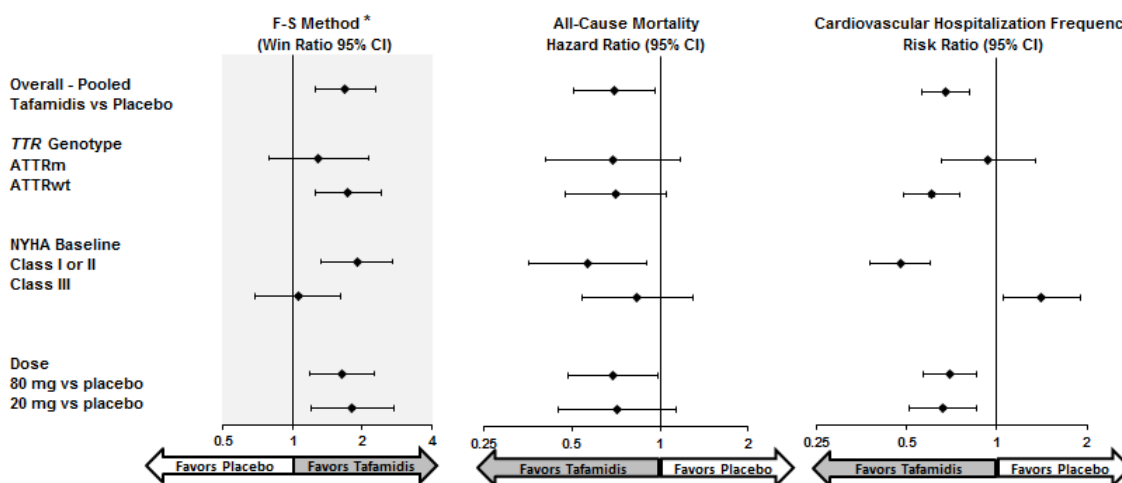
Les résultats d'analyses exploratoires a posteriori de la réduction du taux de fragment amino-terminal du pro-peptide natriurétique de type B (NT-proBNP, un marqueur cardiaque) au 30^e mois et la constatation d'une différence par rapport au placebo à une évaluation antérieure semblent indiquer des bienfaits possibles de la dose de 80 mg.

Les résultats obtenus avec la méthode de F-S et exprimés en rapport d'effet favorable excédentaire pour le paramètre combiné et ses composantes (mortalité toutes causes et fréquence des hospitalisations reliées aux manifestations CV) ont démontré l'avantage du traitement par le tafamidis par rapport au placebo dans les sous-groupes (type sauvage, variant et classes I et II de la NYHA).

Dans le sous-groupe de classe III de la NYHA, la proportion de patients hospitalisés pour une manifestation cardiovasculaire s'élevait à 76,9 % vs 58,7 %, alors que la mortalité cardiovasculaire était de 51,3 % vs 49,2 %, respectivement, dans l'ensemble des groupes tafamidis et le groupe placebo.

Les analyses des résultats à l'épreuve de marche 6MWT et du score KCCQ-OS étaient en faveur du tafamidis par rapport au placebo dans chaque sous-groupe.

Figure 2 : Résultats par sous-groupe, par dose et pour chaque composante de l'analyse principale



| | |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F-S Method* (Win ratio 95% CI) | Méthode de F-S* (rapport d'effet favorable excédentaire, IC à 95 %) |
| All-Cause mortality Hazard ratio (95% CI) | Mortalité toutes causes Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) |
| Cardiovascular hospitalization frequency Risk Ratio (95% CI) | Fréquence des hospitalisations reliées aux manifestations cardiovasculaires Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) |
| Overall – pooled VYND AQEL vs Placebo | Globalement – données groupées VYND AQEL vs placebo |
| TTR Genotype | Génotype de la TTR |
| ATTRm (24%) | ATTRm (24 %) |
| ATTRwt (76%) | ATTRts (76 %) |
| NYHA Baseline | Classe de la NYHA au début |
| Class I or II (68%) | Classe I ou II (68 %) |

| | |
|------------------------------|--------------------------------|
| Class III (32%) | Classe III (32 %) |
| Dose | Dose |
| 80 mg (40%) vs Placebo (40%) | 80 mg (40 %) vs placebo (40 %) |
| 20 mg (40%) vs Placebo (40%) | 20 mg (40 %) vs placebo (40 %) |
| Favors placebo | En faveur du placebo |
| Favors VYNDAQEL | En faveur de VYNDAQEL |
| 0.5 | 0,5 |
| 0.25 | 0,25 |

Abréviations : ATTRm : variant de l'amyloïdose à transthyréine (m pour *mutation*); ATTRts : amyloïdose à transthyréine de type sauvage; F-S : Finkelstein Schoenfeld; IC : intervalle de confiance.

* Les résultats obtenus avec la méthode de F-S sont exprimés au moyen du rapport d'effet favorable excédentaire (selon la mortalité toutes causes et la fréquence des hospitalisations reliées aux manifestations cardiovasculaires). Le rapport d'effet favorable excédentaire est le nombre de paires de patients traités ayant obtenu un effet favorable divisé par le nombre de paires de patients sous placebo ayant obtenu un effet favorable. Les cas de greffe du cœur ou d'implantation d'un cardiostimulateur mécanique sont considérés comme des cas de décès.

On ne dispose pas de données sur des patients ayant une atteinte cardiaque de classe IV de la NYHA au départ.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le programme non clinique sur le tafamidis méglumine s'est appuyé sur des études classiques de pharmacologie de l'innocuité, des études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique, des études sur la toxicité de doses répétées, la toxicité pour la reproduction et le développement, la carcinogénicité, la toxicité génétique, la phototoxicité et l'immunotoxicité. Les observations découlant d'études de toxicologie non cliniques qui sont pertinentes pour l'emploi sûr du médicament et/ou qui contribuent à la compréhension du profil toxicologique d'un médicament sont résumées ci-après.

Toxicologie générale et carcinogénicité

Lors des études sur la toxicité de doses répétées et des études sur la carcinogénicité, bien qu'aucun signe d'augmentation de l'incidence des néoplasies n'ait été observé, le foie et les reins semblaient être des organes ciblés par les effets toxiques chez les différentes espèces étudiées. Des effets sur le foie ont été observés à des expositions d'environ $\geq 0,7$ fois l'exposition chez l'humain à une dose de 80 mg de tafamidis méglumine.

D'importantes lésions non néoplasiques ont été observées dans les reins (néphrose) et le foie (hypertrophie centrolobulaire et nécrose de cellules individuelles) de souris Tg-rasH2 à des doses $\geq 2,9$ fois plus élevées que la dose clinique de 80 mg de tafamidis méglumine. La néphrose rénale n'a été notée que chez les souris (Tg)-rasH2 mâles, à une fréquence et avec une sévérité plus élevées chez les souris ayant reçu la dose de 90 mg/kg/jour; elle n'a pas été observée aux doses ≤ 30 mg/kg/jour; les valeurs correspondantes de l'ASC₂₄ équivalaient à $\leq 2,9$ fois l'ASC₂₄ obtenue à l'état d'équilibre chez l'humain à la dose clinique de 80 mg de tafamidis méglumine.

Fertilité

Le tafamidis méglumine n'a eu aucun effet sur la fertilité, la capacité reproductrice ou les comportements d'accouplement chez le rat, quelle que soit la dose administrée, jusqu'à concurrence de 30 mg/kg (dose de tafamidis méglumine équivalente chez l'humain supérieure à 4,8 mg/kg/jour). Les rats ont reçu une dose quotidienne (5, 15 et 30 mg/kg/jour) avant la cohabitation (pendant au moins 15 jours chez les femelles et 28 jours chez les mâles), pendant toute la période de cohabitation jusqu'au jour précédant l'autopsie des mâles, et jusqu'à l'implantation chez les femelles (jour 7 de gestation). Aucun effet indésirable n'a été noté chez

les rats mâles, quelle que soit la dose. Chez les femelles, on a constaté une perte pondérale statistiquement significative et une diminution de la quantité de nourriture consommée dans le groupe exposé à la dose la plus forte pendant la première semaine d'administration.

La dose de tafamidis méglumine sans effet toxique sur la reproduction chez les rats parents mâles et femelles est de 30 mg/kg/jour, soit 6,9 fois la dose clinique de 80 mg de tafamidis méglumine.

Passage dans le placenta et le lait maternel

Des rates gravides ou en lactation ont reçu des doses quotidiennes répétées de tafamidis méglumine (15 mg/kg/jour) par voie orale, puis une dose unique par gavage oral de ¹⁴C-tafamidis méglumine aux jours 4 ou 12 d'allaitement. La matière radiomarquée a été retrouvée dans le sang et les tissus fœtaux, et la distribution était vaste au moment de la première évaluation, ce qui donne à penser que la matière avait traversé la barrière placentaire de façon proportionnelle à la dose. Les concentrations dans les tissus fœtaux étaient généralement plus élevées au jour 19 de la gestation qu'au jour 15 de la gestation. On a observé des signes de radioactivité dans le lait dans l'heure suivant l'administration de la dose, et elle a augmenté par la suite. Le ratio du pic de radioactivité associée au ¹⁴C-tafamidis méglumine dans le lait (8 heures après l'administration de la dose) par rapport au plasma (1 heure après l'administration de la dose) a été d'environ 1,6 au jour 12, ce qui témoigne du passage du tafamidis dans le lait maternel à la suite de l'administration orale.

Toxicité pour le développement

Lors d'une étude de toxicité pour le développement embryofœtal menée chez le lapin, l'administration de tafamidis méglumine par voie orale (0, 0,5, 2 et 8 mg/kg/jour) pendant toute la période d'organogenèse a entraîné une hausse de la mortalité embryofœtale, une diminution du poids fœtal et une élévation de l'incidence de malformations fœtales à la dose de 8 mg/kg/jour (environ 9 fois l'exposition humaine à 80 mg de tafamidis méglumine d'après l'ASC), dose qui s'est avérée toxique pour la mère aussi. Une augmentation de l'incidence de variations dans le développement du squelette des fœtus a été observée aux doses $\geq 0,5$ mg/kg/jour (environ l'équivalent de l'exposition chez l'humain à 80 mg de tafamidis méglumine d'après l'ASC).

Lors d'une étude de toxicité pour le développement embryofœtal menée chez le rat, l'administration de tafamidis par voie orale (15, 30 et 45 mg/kg/jour) entre les jours 7 et 17 de gestation a entraîné une diminution du poids fœtal à la dose de ≥ 30 mg/kg/jour (environ $\geq 9,7$ fois l'ASC obtenue chez l'humain à la dose clinique de 80 mg de tafamidis méglumine). Le niveau sans effet nocif observé (NOAEL) sur le développement embryofœtal des rats était de 15 mg/kg/jour (6,6 fois l'exposition chez l'humain à 80 mg de tafamidis méglumine d'après l'ASC).

Lors d'une étude de l'effet du tafamidis sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, des rates gravides ont reçu par voie orale des doses de 5, 15 ou 30 mg/kg/jour de tafamidis méglumine du jour 7 de la gestation au jour 20 de la lactation. La mortalité élevée chez les rats ayant reçu 30 mg/kg/jour a entraîné l'arrêt de l'expérience pour ce groupe. De plus, la survie et le poids des rats étaient inférieurs à la dose de 15 mg/kg/jour. À la dose de 15 mg/kg/jour, une baisse du poids des rats mâles a été associée à un retard de la maturité sexuelle (séparation du prépuce). À la dose de 15 mg/kg/jour, une diminution des aptitudes a été observée au test d'apprentissage et de mémorisation du labyrinthe aquatique. Sur le plan de la viabilité et de la croissance des petits de la génération F1, le NOAEL après l'administration du tafamidis pendant la gestation et la lactation, était de 5 mg/kg/jour (dose de

tafamidis équivalente chez l'humain : 0,8 mg/kg/jour), soit environ l'équivalent de la dose clinique de 80 mg de tafamidis méglumine.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT.**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VYNDAQEL Capsules de tafamidis méglumine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **VYNDAQEL** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **VYNDAQEL** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on VYNDAQEL?

VYNDAQEL est un médicament sur ordonnance utilisé pour le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM) sénile ou héréditaire, pour réduire le taux de mortalité et d'hospitalisations reliées à des problèmes de cœur.

VYNDAQEL ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

Comment VYNDAQEL agit-il?

VYNDAQEL est utilisé pour traiter une maladie appelée « cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine » (ou ATTR-CM). En cas d'ATTR-CM, une protéine appelée « transthyrétine » (TTR) se dégrade et peut former des fibrilles dites « amyloïdes » pouvant s'accumuler entre les cellules du cœur. Cela peut empêcher le cœur de fonctionner normalement, ce qui cause des symptômes et des problèmes cardiaques. VYNDAQEL est utilisé pour empêcher la TTR de se dégrader et pour ralentir la formation de dépôts de fibrilles amyloïdes dans le cœur.

Quels sont les ingrédients de VYNDAQEL?

Ingrédient médicamenteux : tafamidis méglumine

Ingrédients non médicinaux : hydroxyde d'ammonium à 28 %, bleu brillant FCF, carmin, gélatine, glycérine, oxyde de fer (jaune), polyéthylèneglycol 400, polysorbate 80, poly(acétate phtalate de vinyle), propylèneglycol, monooléate de sorbitane, sorbitol, dioxyde de titane.

Sous quelle forme se présente VYNDAQEL?

Capsules : 20 mg

VYNDAQEL ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au tafamidis méglumine ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre VYNDAQEL. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des problèmes de foie;
- avez des problèmes sévères aux reins;
- avez eu une transplantation d'organe;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir; VYNDAQEL pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître. Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte ou si vous croyez l'être pendant le traitement par VYNDAQEL. Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez employer une méthode contraceptive adéquate pendant le traitement par VYNDAQEL ainsi que durant 1 mois après la fin de ce traitement;
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ignore si VYNDAQEL ou VYNDAQEL passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par VYNDAQEL. Consultez un professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement par VYNDAQEL.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec VYNDAQEL :

- le midazolam et le triazolam (des sédatifs);
- le méthotrexate et l'imatinib (utilisés contre le cancer);
- la rosuvastatine et la pravastatine (utilisées pour abaisser le taux de cholestérol);
- l'olmésartan (utilisé pour traiter la haute pression sanguine [hypertension]);
- l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, le naproxène et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens;
- les médicaments contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)/sida;
- les diurétiques ou médicaments pour éliminer l'eau (utilisés pour traiter l'hypertension).

Comment prendre VYNDAQEL ?

Prenez VYNDAQEL exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Les capsules VYNDAQEL doivent être avalées entières sans être écrasées ni coupées.

Dose habituelle :

Prenez 4 capsules VYNDAQEL à 20 mg (dose totale de 80 mg de VYNDAQEL) une fois par jour, avec ou sans aliments.

Il se pourrait que votre dose soit abaissée à 20 mg une fois par jour si vous ne pouvez pas tolérer la dose habituelle.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de VYNDAQEL, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez sauté une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque le temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante selon l'horaire habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VYNDAQEL?

Lorsque vous prenez VYNDAQEL, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Chutes
- Congestion nasale
- Faiblesse ou manque d'énergie
- Perte d'équilibre en position debout ou lors de la marche
- Cataracte (perte de transparence du cristallin)

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Cas sévères seulement | Tous les cas | |
| Fréquent | | | |
| Cystite (infection de la vessie) : besoin plus fréquent d'uriner, douleur dans le bas-ventre ou le bas du dos, besoin fréquent d'uriner la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, sensation de brûlure en urinant. | | x | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez à la température ambiante (entre 15 et 25 °C).

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur VYNDAQEL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site du fabricant (www.pfizer.ca), ou encore en composant le 1-800-463-6001 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 20 janvier 2020