

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr**VYNDAMAX**^{MC}

capsules de tafamidis

61 mg, pour la voie orale

Stabilisateur spécifique de la transthyrétine

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

Date d'autorisation initiale :
9 juillet 2021

Date de révision :
16 août 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 256231

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose omise.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Femmes enceintes	7
7.1.2 Femmes qui allaitent	7
7.1.3 Enfants	7
7.1.4 Personnes âgées	7
8 EFFETS INDÉSIRABLES	7
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	7
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	8
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	10
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	10
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	10
9.4 Interactions médicament-médicament.....	11

9.5	Interactions médicament-aliment	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	12
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	12
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
10.1	Mode d'action	12
10.2	Pharmacodynamie	13
10.3	Pharmacocinétique	13
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	14
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		16
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
14	ÉTUDES CLINIQUES	16
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	16
14.2	Résultats de l'étude	18
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	24
15	MICROBIOLOGIE	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	27
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VYNDAMAX (tafamidis) 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 VYNDAMAX 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

VYNDAMAX (tafamidis) 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 **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les capsules VYNDAMAX (tafamidis) et les capsules VYNDAQEL (tafamidis méglumine) sont deux préparations différentes du tafamidis, la fraction active. Pour prévenir les erreurs de posologie, il est important de préciser le type de sel et la dose prescrite sur les ordonnances de tafamidis/tafamidis méglumine. VYNDAMAX et VYNDAQEL ne sont pas interchangeables milligramme pour milligramme (*voir 10.3 Pharmacocinétique, 14.3 Études de biodisponibilité comparatives et la monographie de VYNDAQEL*).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de VYNDAMAX (tafamidis) est de 61 mg de tafamidis (administré sous forme de 1 capsule à 61 mg de tafamidis) par voie orale une fois par jour.

La posologie recommandée de VYNDAQEL (tafamidis méglumine) est de 80 mg, administrée sous forme de 4 capsules à 20 mg de tafamidis méglumine (équivalent à 48,8 mg de tafamidis) par voie orale une fois par jour.

En cas d'intolérance, la dose peut être réduite à 1 capsule à 20 mg de VYNDAQEL (tafamidis méglumine) (équivalent à 12,2 mg de tafamidis) (*voir 14 ÉTUDES CLINIQUES et la monographie de VYNDAQEL*).

Populations particulières

Femmes enceintes

VYNDAMAX ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes*).

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

Enfants (< 18 ans)

VYNDAMAX 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 reçu le tafamidis méglumine lors de 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

VYNDAMAX 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.

4.4 Administration

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

4.5 Dose omise

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. Il ne faut pas doubler la dose.

5 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule à 61 mg : Une capsule de gélatine molle (remplie d'une suspension blanche ou rose) contient 61 mg de tafamidis micronisé.	Hydroxyde d'ammonium à 28 %, hydroxytoluène butylé, gélatine, glycérine, oxyde de fer (rouge), polyéthylène glycol 400, polysorbate 20, polyvidone K-90, poly(acétate phtalate de vinyle), propylène glycol, sorbitol, dioxyde de titane.

VYNDAMAX (tafamidis) à 61 mg : Les capsules oblongues (environ 21 mm), opaques, de couleur brun-rougeâtre, portent l'inscription « VYN 61 » en blanc. Trente (30) capsules (la provision pour 1 mois) sont fournies dans une boîte contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 capsules chacune.

7 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 VYNDAMAX (tafamidis) n'ont pas été établies chez ces patients. L'emploi de VYNDAMAX n'est pas recommandé chez ces patients.

Cancérogenèse et mutagenèse

Cancérogenèse

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 tafamidis méglumine 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'aire sous la courbe (ASC) obtenue chez l'humain à la dose clinique de 61 mg de tafamidis (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Mutagenèse

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

VYNDAMAX n'a 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 reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Risque tératogène**

Les études chez l'animal ont montré des effets toxiques sur le développement. Le risque possible chez l'humain est inconnu. VYNDAMAX ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas d'études cliniques adéquates et bien contrôlées sur l'emploi de VYNDAMAX 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. VYNDAMAX ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

7.1.2 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 (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*). 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 VYNDAMAX 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, VYNDAMAX ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : VYNDAMAX n'est pas indiqué chez les enfants et ne doit pas être prescrit dans cette population.

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les essais cliniques, les effets indésirables survenus pendant le traitement (EISPT) graves signalés le plus souvent dans les groupes tafamidis méglumine à 80 mg, tafamidis méglumine à 20 mg et placebo étaient l'aggravation de l'état (22,7 %, 23,9 % et 32,8 %), l'insuffisance cardiaque (19,3 %, 19,3 % et 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 méglumine à 80 mg et tafamidis méglumine à 20 mg que dans le groupe placebo (≥ 2 fois 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 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études 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 aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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 tafamidis méglumine (VYNDAQEL) par jour pendant une durée moyenne de 24,5 mois (min.-max. : de 1 jour à 111 mois). Le tafamidis à 61 mg (VYNDAMAX) n'a pas été administré lors de cette étude déterminante. 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 à 91 ans); > 90 % étaient des hommes et environ 82 % étaient de race blanche (*voir 14.2 Résultats de l'étude, Tableau 6 – 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 le tafamidis méglumine, 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 tafamidis méglumine 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 le tafamidis méglumine 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 EISPT signalés le plus souvent (fréquence ≥ 10 %) dans les groupes tafamidis méglumine à 80 mg et/ou tafamidis méglumine à 20 mg et dont le taux était plus élevé que dans le groupe placebo étaient les suivants (tableau 2) :

Tableau 2 – EISPT les plus courants ($\geq 10\%$) dont la fréquence était plus élevée dans les groupes tafamidis méglumine à 80 mg et/ou à 20 mg que dans le groupe placebo (toutes causes confondues)

Classification par système et terme privilégié	Tafamidis à 20 mg N = 88 n (%)	Tafamidis à 80 mg N = 176 n (%)	Placebo N = 177 n (%)
Troubles cardiaques			
Fibrillation auriculaire	16 (18,2)	35 (19,9)	33 (18,6)
Insuffisance cardiaque	30 (34,1)	46 (26,1)	60 (33,9)
Insuffisance cardiaque aiguë	4 (4,5)	24 (13,6)	17 (9,6)
Insuffisance cardiaque congestive	17 (19,3)	22 (12,5)	33 (18,6)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration			
Asthénie	11 (12,5)	18 (10,2)	11 (6,2)
Œdème périphérique	17 (19,3)	30 (17,0)	31 (17,5)
Infections et infestations			
Bronchite	9 (10,2)	21 (11,9)	19 (10,7)
Pneumonie	10 (11,4)	23 (13,1)	17 (9,6)
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention			
Chute	27 (30,7)	43 (24,4)	41 (23,2)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Spasmes musculaires	10 (11,4)	15 (8,5)	14 (7,9)
Douleur aux extrémités	6 (6,8)	27 (15,3)	20 (11,3)
Troubles psychiatriques			
Insomnie	12 (13,6)	20 (11,4)	22 (12,4)
Troubles rénaux et urinaires			
Hématurie	10 (11,4)	10 (5,7)	17 (9,6)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux	16 (18,2)	21 (11,9)	30 (16,9)
Troubles vasculaires			
Hypotension	12 (13,6)	19 (10,8)	19 (10,7)

L'incidence de l'hypothyroïdie était de 6,8 %, de 5,7 % et de 5,6 % respectivement chez les patients des groupes tafamidis méglumine à 80 mg, tafamidis méglumine à 20 mg et placebo.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

La fréquence des anomalies du taux de thyroxine ($< 0,8 \times$ limite inférieure de la normale [LIN]) était plus élevée dans le groupe tafamidis méglumine à 80 mg (29,7 %) que dans les groupes tafamidis méglumine 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 taux d'hypothyroïdie signalés dans les essais cliniques sous **8.2 Effets indésirables observés lors des études cliniques**).

Le taux de cas de polynucléaires neutrophiles anormalement faibles ($< 0,8 \times$ LIN) était plus élevé dans les groupes tafamidis méglumine que dans le groupe placebo (1,9 % sous tafamidis méglumine à 80 mg, 1,2 % sous tafamidis méglumine 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 méglumine à 80 mg (3,4 %) que dans le groupe tafamidis méglumine à 20 mg (2,3 %) et le groupe placebo (1,1 %).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables survenus pendant le traitement suivants ont été observés chez des patients traités par le tafamidis à 61 mg :

Affections gastro-intestinales : malaise abdominal, douleur abdominale, constipation, diarrhée.

Atteintes cutanées ou sous-cutanées : prurit, éruption cutanée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 le transporteur 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.

Études cliniques

Systèmes des transporteurs : Le tafamidis inhibe la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Lors d'une étude clinique menée auprès de participants en bonne santé, l'exposition à la rosuvastatine, un substrat de la BCRP, a approximativement doublé à la suite de l'administration de doses quotidiennes multiples de 61 mg de tafamidis.

Lors d'une étude clinique (n = 12) menée auprès de participants en bonne santé, la clairance rénale de la rosuvastatine, un substrat de l'OAT3, n'a pas été modifiée à la suite de l'administration de doses quotidiennes multiples de 61 mg de tafamidis. Cela semble indiquer que l'inhibition de l'OAT3 par le tafamidis pourrait ne pas entraîner d'interactions significatives sur le plan clinique avec les substrats de l'OAT3.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau 3 ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom du médicament	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Substrats de la CYP3A4 (midazolam, triazolam, etc.)	Évaluation in vivo	Le tafamidis méglumine 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 méglumine 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 VYNDAMAX (tafamidis) 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 BCRP (méthotrexate, rosuvastatine, imatinib, etc.)	Évaluation in vitro, in vivo	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 VYNDAMAX 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, in vivo	Selon les données in vitro, le tafamidis est susceptible d'inhiber l'OAT1; en conséquence, il pourrait réduire l'exposition aux substrats de ce transporteur.	La prudence s'impose lors de l'administration concomitante de VYNDAMAX et de substrats de l'OAT1 et de l'OAT3. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de ces substrats. En raison des données cliniques peu nombreuses, il est difficile d'établir si l'inhibition (spécifique) de l'OAT3 par le tafamidis pourrait ne pas entraîner d'interactions significatives sur le plan clinique avec les substrats de l'OAT3.

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration de VYNDAMAX avec un repas riche en lipides et en calories a augmenté la C_{max} de 32 %, mais n'a pas eu d'effet sur l'ASC. VYNDAMAX peut être administré avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le tafamidis est un stabilisateur spécifique de la transthyrétine (TTR). Le tafamidis se lie à la 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.

10.2 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 unique quotidienne du médicament. Le tafamidis a également stabilisé le tétramère de la TTR dans 25 autres variants testés ex vivo.

La dose de 80 mg de VYNDAQEL (tafamidis méglumine) 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.

La posologie recommandée de VYNDAMAX (tafamidis) est de 61 mg par voie orale une fois par jour.

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.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du tafamidis¹ chez des volontaires en bonne santé ayant reçu une seule dose de tafamidis en capsule à 61 mg

État N, n ²	ASC _{0-168 h} (mcg.h/mL)	ASC _t (mcg.h/mL)	C _{max} (mcg/mL)	T _{max} (h)	T _½ (h)
À jeun 16, 15	210,1 (14)	225,9 (12)	3,886 (19)	4,00 (2,00-12,00)	48,60 (24)
Avec aliments 17, 14	236,7 (20)	247,9 (18)	5,125 (16)	3,00 (0,50-6,03)	49,81 (26)

1. Moyenne arithmétique (CV en %) pour tous les paramètres, sauf le T_{max} médian (min.-max.)

2. N : nombre de sujets dans le groupe de traitement; n : nombre de sujets dont le T_½ et l'ASC_t ont été calculés

Absorption

Après l'administration par voie orale de VYNDAMAX (tafamidis) 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 de VYNDAQEL (tafamidis méglumine) avec un repas riche en lipides et en calories a diminué la C_{max} de 15 %, mais n'a pas eu d'effet sur l'ASC. L'administration de VYNDAMAX (tafamidis) avec un repas riche en lipides et en calories a augmenté la C_{max} de 32 %, mais n'a pas eu d'effet sur l'ASC. VYNDAQEL et VYNDAMAX peuvent être administrés avec ou sans aliments.

VYNDAMAX et VYNDAQEL ne sont pas interchangeables milligramme pour milligramme (*voir 4.1 Considérations posologiques et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique*).

Distribution

Le tafamidis se lie fortement (> 99 %) aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est de 18,5 litres chez un adulte de 75 kg.

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 0,263 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

Origine ethnique : 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 origine 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 au tafamidis en fonction du taux de TTR suffirait à stabiliser le tétramère de la TTR chez ces patients.

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

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

Insuffisance rénale : VYNDAMAX 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 (ClCr ≤ 30 mL/min).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

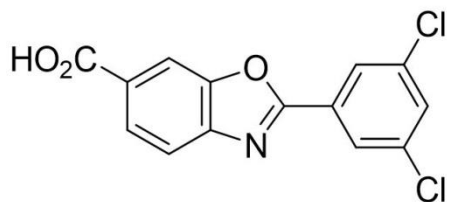
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : tafamidis

Nom chimique : acide 2-(3,5-dichlorophényl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₄H₇Cl₂NO₃; la masse moléculaire est de 308,12 g/mol.

Formule développée :



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

Hydrosolubilité du tafamidis

Solution	pH	Solubilité (mg de tafamidis/mL)
Eau	7,6	0,0175
Tampon acétate/phosphate 0,02 M	2,6	< 0,002
Tampon acétate/phosphate 0,02 M	5,3	< 0,002
Tampon acétate/phosphate 0,02 M	6,3	0,002
Tampon acétate/phosphate 0,02 M	7,0	0,0158
Tampon acétate/phosphate 0,02 M	7,8	0,0728
Tampon acétate/phosphate 0,02 M	8,0	0,140

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

L'étude déterminante a été menée avec VYNDAQEL (tafamidis méglumine). Le tafamidis à 61 mg (VYNDAMAX) n'a pas été administré lors de cette étude déterminante.

Tableau 5 – Résumé de l'étude clinique déterminante menée auprès de patients atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)
B3461028	Étude à double insu, comparative avec placebo, à répartition aléatoire	Tafamidis méglumine à 20 mg ou à 80 mg, ou un placebo, par voie orale une fois par jour pendant 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

L'efficacité du tafamidis méglumine 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 transthyrétine (TTR) décelée par analyse immunohistochimique, scintigraphie ou spectrométrie de masse.

Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir le tafamidis méglumine (VYNDAQEL) 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 6 – Données démographiques et caractéristiques initiales des patients

Caractéristique	Données groupées sur le tafamidis méglumine N = 264	Placebo N = 177
Âge – ans		
Moyenne (écart-type)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Médiane (min.-max.)	75 (46-88)	74 (51-89)
Sexe — nombre (%)		
Hommes	241 (91,3)	157 (88,7)
Femmes	23 (8,7)	20 (11,3)
Génotype de la 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 transthyrétine (m pour *mutation*); ATTRts : amyloïdose à transthyrétine de type sauvage; NYHA : New York Heart Association.

14.2 Résultats de l'étude

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, ont été utilisées 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 7).

Tableau 7 – 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 méglumine 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 le tafamidis méglumine comparativement au placebo, ce qui indique une réduction relative de 30 % du risque de mortalité comparativement au groupe placebo ($p = 0,026$).

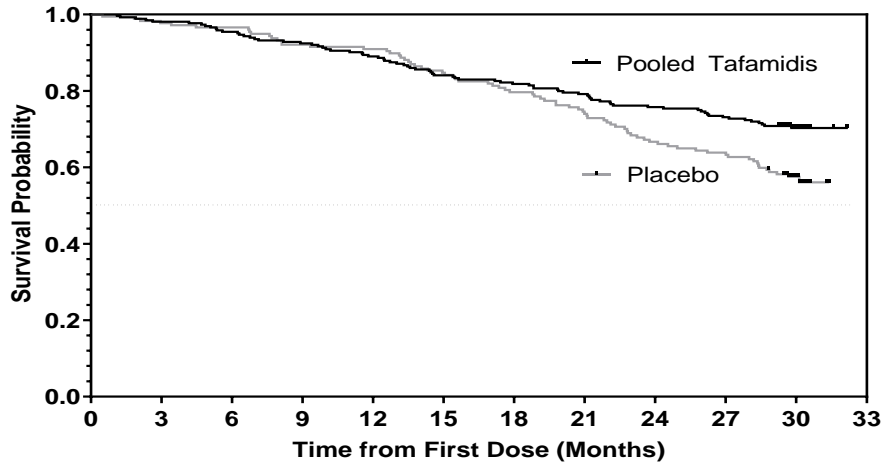
La différence entre les groupes quant aux décès était attribuable à des manifestations cardiovasculaires.

Dans l'ensemble, des décès d'origine cardiovasculaire ont été recensés chez 20,8 % des patients des deux groupes sous tafamidis méglumine 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 méglumine et chez 7,3 % 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*



Survival probability	Probabilité de survie
Pooled Tafamidis	Données groupées sur le tafamidis
Placebo	Placebo
Time from first dose (months)	Temps écoulé depuis la première dose (mois)

Sujets encore à risque (manifestations cumulatives)												
Données groupées sur le tafamidis méglumine	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
	0	5	12	20	29	42	48	55	64	71	78	78
Placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

* 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 reliées aux manifestations cardiovasculaires était significativement moins élevé avec le tafamidis méglumine qu'avec le placebo, le risque étant réduit de 32 % (tableau 8).

Tableau 8 – Fréquence des hospitalisations reliées aux manifestations cardiovasculaires

	Données groupées sur le tafamidis méglumine 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 le tafamidis méglumine et le placebo (rapport des risques relatifs)*	0,68	
Valeur p^*	< 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), classification initiale selon la NYHA (New York Heart Association; 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 méglumine 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 méglumine a d'abord été observé à 6 mois et est resté significatif jusqu'au mois 30 d'après le résultat de l'épreuve de marche 6MWT et le score KCCQ-OS.

Le score 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 le tafamidis méglumine 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 méglumine au mois 12 (83 % et 88 %, respectivement).

Les deux doses de tafamidis méglumine (80 mg et 20 mg) 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 méglumine 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

méglumine 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.

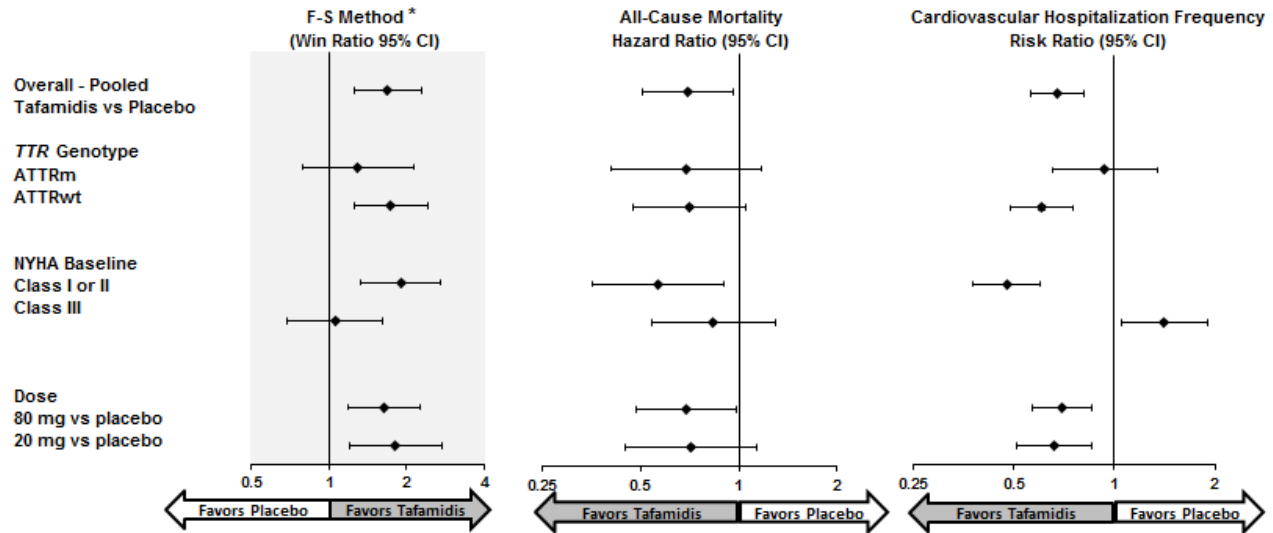
Les résultats d'analyses exploratoires a posteriori de la réduction du taux de fragment amino-terminal du pro-peptide natriurétique de type B (NT-proBNP, un marqueur cardiaque) au 30^e mois et la constatation d'une différence par rapport au placebo à une évaluation antérieure semblent indiquer des bienfaits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

Les analyses des résultats à l'épreuve de marche 6MWT et du score KCCQ-OS étaient en faveur du tafamidis méglumine 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 Tafamidis vs Placebo	Globalement – données groupées Tafamidis vs placebo
TTR Genotype	Génotype de la TTR
ATTRm	ATTRm
ATTRwt	ATTRts
NYHA Baseline	Classe initiale de la NYHA
Class I or II	Classe I ou II
Class III	Classe III
Dose	Dose
80 mg vs placebo	80 mg vs placebo
20 mg vs placebo	20 mg vs placebo
Favors placebo	En faveur du placebo
Favors tafamidis	En faveur du tafamidis
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.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Étude portant sur une dose unique

La biodisponibilité relative des capsules VYNDAMAX (tafamidis) a été comparée avec celle des capsules VYNDAQEL (tafamidis méglumine) dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative menée à l'aide d'une dose unique et quadruple permutation chez 18 hommes adultes en bonne santé. Des doses uniques consistant soit en 61 mg de tafamidis (1 capsule VYNDAMAX) soit en 48,8 mg de tafamidis (4 capsules de tafamidis méglumine à 20 mg [VYNDAQEL]) ont été administrées à jeun et avec un repas riche en lipides et en calories. Les résultats présentés aux tableaux ci-dessous font état d'une biodisponibilité comparable à jeun et après un repas.

Tableau 9 – SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Dose unique à jeun

Tafamidis (1 capsule de tafamidis à 61 mg vs tafamidis à 48,8 mg administrés sous la forme de 4 capsules de tafamidis méglumine à 20 mg) Données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹ N = 16	Substance de référence ² N = 16	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (mcg•h/mL)	150,5 148,6 (12)	144,8 146,2 (17)	103,9	98,8-109,4
ASC _{0-168 h} (mcg•h/mL)	216,1 210,1 (14)	195,1 198,6 (25)	110,8	104,2-117,7
ASC _i ^{3,4} (mcg•h/mL)	233,7 225,9 (12)	203,4 198,4 (17)	114,9	106,7-123,7
C _{max} (mcg/mL)	3,857 3,886 (19)	4,835 4,881 (19)	79,8	72,8-87,4
T _{max} ⁵ (h)	4,00 (2,00-12,0)	1,50 (0,500-4,05)		
T _{1/2} ^{3,4,6} (h)	48,60 (24)	42,62 (24)		

1. VYNDAMAX (tafamidis) en capsule à 61 mg

2. VYNDAQEL (tafamidis méglumine) en capsule à 20 mg (équivalant à 12,2 mg de tafamidis)

3. n = 15, substance à l'essai

4. n = 14, substance de référence

5. Exprimé comme médiane (min. -max.) seulement

6. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement

Tableau 10 – SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Dose unique après un repas

Tafamidis (1 capsule de tafamidis à 61 mg vs tafamidis à 48,8 mg administrés sous la forme de 4 capsules de tafamidis méglumine à 20 mg) Données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹ N = 17	Substance de référence ² N = 16	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (mcg•h/mL)	164,8 165,1 (11)	137,3 136,1 (14)	120,1	114,1-126,3
ASC _{0-168 h} (mcg•h/mL)	233,6 236,7 (20)	193,3 189,4 (18)	120,8	113,7-128,4
ASC _i ^{3,4} (mcg•h/mL)	247,9 247,9 (18)	208,1 208,1 (22)	119,2	110,5-128,5
C _{max} (mcg/mL)	5,106 5,125 (16)	4,132 4,153 (14)	123,6	112,9-135,2
T _{max} ⁵ (h)	3,00 (0,500-6,03)	3,00 (1,00-6,00)		
T _½ ^{3,4,6} (h)	49,81 (26)	47,11 (23)		

1. VYNDAMAX (tafamidis) en capsule à 61 mg

2. VYNDAQEL (tafamidis méglumine) en capsule à 20 mg (équivalent à 12,2 mg de tafamidis)

3. n = 14, substance à l'essai

4. n = 15, substance de référence

5. Exprimé comme médiane (min.-max.) seulement

6. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement

Étude portant sur des doses multiples

La biodisponibilité relative des capsules VYNDAMAX (tafamidis) a été comparée avec celle des capsules VYNDAQEL (tafamidis méglumine) dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative menée à l'aide de doses multiples et permutation double chez 30 hommes adultes en bonne santé. Les sujets ont reçu le médicament à jeun pendant 7 jours selon la posologie suivante : 61 mg de tafamidis (1 capsule de tafamidis à 61 mg [VYNDAMAX]) ou 48,8 mg de tafamidis (4 capsules de tafamidis méglumine à 20 mg [VYNDAQEL]) deux fois par jour les jours 1 et 2, puis une fois par jour les jours 3 à 7. Les résultats de l'analyse des échantillons prélevés le jour 7, présentés au tableau ci-dessous, montrent l'absence de différence significative entre les deux préparations de tafamidis en ce qui a trait à la vitesse et au degré d'absorption du tafamidis.

Tableau 11 – SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Doses multiples à jeun

Tafamidis (1 capsule de tafamidis à 61 mg vs tafamidis à 48,8 mg administrés sous la forme de 4 capsules de tafamidis méglumine à 20 mg) Données mesurées				
Moyenne géométrique ajustée Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{tau} ³ (mcg•h/mL)	170,0 174,4 (24)	166,2 169,6 (21)	102,3	98,0-106,8
C _{max} (mcg/mL)	8,553 8,778 (24)	9,087 9,241 (19)	94,1	89,1-99,4
C _{min} (mcg/mL)	5,336 5,524 (28)	4,900 5,060 (27)	108,9	103,7-114,3
T _{max} ⁴ (h)	4,00 (2,00-8,00)	2,00 (0,50-6,02)		

1. VYNDAMAX (tafamidis) en capsule à 61 mg

2. VYNDAQEL (tafamidis méglumine) en capsule à 20 mg (équivalant à 12,2 mg de tafamidis)

3. ASC_{tau} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps durant un intervalle posologique de 24 heures pour l'administration unquotidienne

4. Exprimé comme médiane (min.-max.)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 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 cancérogénicité

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 61 mg de tafamidis.

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 $\geq 2,8$ fois plus élevées que la dose clinique de 61 mg de tafamidis. 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 $\leq 2,8$ fois l'ASC₂₄ obtenue à l'état d'équilibre chez l'humain à la dose clinique de 61 mg de tafamidis.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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 5,5 fois la dose clinique de 61 mg de tafamidis.

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 méglumine 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 9,1 fois l'exposition humaine à 61 mg de tafamidis 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 61 mg de tafamidis 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 9,5 fois l'ASC obtenue chez l'humain à la dose clinique de 61 mg de tafamidis). Le niveau sans effet nocif observé (NOAEL) sur le développement embryofœtal des rats était de 15 mg/kg/jour (6,4 fois l'exposition chez l'humain à 61 mg de tafamidis 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 ratons ayant reçu 30 mg/kg/jour a entraîné l'arrêt de l'expérience pour ce groupe. De plus, la survie et le poids des ratons étaient inférieurs à la dose de 15 mg/kg/jour. À la dose de 15 mg/kg/jour, une baisse du poids des ratons 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 61 mg de tafamidis.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

VYNDAMAX^{MC}

Capsules de tafamidis

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **VYNDAMAX** 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 **VYNDAMAX** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on VYNDAMAX?

VYNDAMAX est utilisé pour le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM) sénile ou héréditaire. La cardiomyopathie est une affection du muscle du cœur l'obligeant à travailler plus fort pour pomper le sang vers le reste du corps. VYNDAMAX réduit le taux de mortalité et d'hospitalisations reliées à des problèmes de cœur.

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

Comment VYNDAMAX agit-il?

VYNDAMAX 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. VYNDAMAX 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 VYNDAMAX?

Ingrédient médicinal : tafamidis.

Ingrédients non médicinaux : hydroxyde d'ammonium à 28 %, hydroxytoluène butylé, gélatine, glycérine, oxyde de fer (rouge), polyéthylène glycol 400, polysorbate 20, polyvidone K-90, poly(acétate phtalate de vinyle), propylène glycol, sorbitol, dioxyde de titane.

VYNDAMAX se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Capsules : 61 mg

N'utilisez pas VYNDAMAX dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au tafamidis ou à tout autre ingrédient de ce médicament, y compris les ingrédients non médicinaux ou les composants du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VYNDAMAX, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec VYNDAMAX :

- 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 VYNDAMAX s'administre-t-il?

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

Dose habituelle

- Prenez une (1) capsule VYNDAMAX à 61 mg une fois par jour, avec ou sans aliments.
- Il se pourrait que votre professionnel de la santé réduise votre dose à une (1) capsule VYNDAMAX (tafamidis méglumine) à 20 mg si vous ne pouvez pas tolérer la dose habituelle de VYNDAMAX (pour les renseignements sur le tafamidis méglumine à 20 mg, voir les **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS** de la monographie de VYNDAMAX).

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de VYNDAMAX, 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 omise

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 VYNDAMAX?

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

- Chutes
- Sinusite (congestion nasale)
- Asthénie (faiblesse ou manque d'énergie)
- Perte d'équilibre en position debout ou lors de la marche
- Cataracte (perte de transparence du cristallin)
- Gêne abdominale (sensation désagréable au ventre)
- Douleur abdominale (maux de ventre)
- Constipation
- Diarrhée
- Prurit (démangeaisons ou démangeaisons de la peau)
- Éruption cutanée

VYNDAMAX peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans 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 incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être 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 secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne 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 VYNDAMAX :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.pfizer.ca, ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 16 août 2022