

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tafamidis meglumine 20 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 20 mg de tafamidis (sous forme de meglumine)

Excipient : contient 77, 2 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Les capsules sont de couleur blanc cassé à jaune pâle, opaques, de forme oblongue (environ 21,5 mm), avec l'inscription « FX6A » à l'encre noire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Tafamidis meglumine est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyréine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour ralentir la progression de la neuropathie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié et surveillé sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans le traitement de la polyneuropathie amyloïde à transthyréine.

Posologie

La posologie recommandée de tafamidis est de 20 mg, administré par voie orale en une prise journalière, pendant ou en dehors des repas.

Tafamidis doit être ajouté au traitement habituel de la polyneuropathie amyloïde familiale transthyréine (TTR-FAP). Les médecins doivent continuer à surveiller les patients et à évaluer la nécessité d'autres thérapeutiques y compris la transplantation hépatique.

En l'absence de donnée disponible concernant l'utilisation de Tafamidis en post-transplantation, le traitement doit être interrompu chez les patients ayant subi une transplantation hépatique.

Population spéciales

Population pédiatrique

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

Population âgée

Les données sont limitées chez le sujet âgé (> 65ans) Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie pour cette population spécifique.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée (voir section 5.2).

Tafamidis n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients

Méthode d'administration

Voie orale

La capsule doit être avalée entière, sans la croquer, l'écraser ni la couper, avec ou sans nourriture.

En cas de vomissement, juste après la prise et si la capsule est identifiée, une nouvelle capsule de Tafamidis pourra être prise si cela est possible. Si la capsule ne peut être identifiée, le traitement sera poursuivi le jour suivant selon les mêmes modalités.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par tafamidis (voir section 4.6).

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Dans une étude clinique menée chez des volontaires sains, le tafamidis meglumine n'induit pas ou n'inhibe pas le cytochrome CYP450 3A4.

Les données *in vitro* montrent également que le tafamidis meglumine n'inhibe pas significativement les cytochromes P450 de type CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.

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

4.6. Grossesse et allaitement

- *Femmes susceptibles de procréer*

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

- *Grossesse*

Il n'existe pas de donnée concernant l'utilisation du tafamidis chez la femme enceinte. Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. Des signes de foetotoxicité ont été observés lors d'études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Tafamidis ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse ou chez la femme n'utilisant pas une méthode efficace de contraception.

Un programme de surveillance de suivi des grossesses sous tafamidis (TESPO) a été mis en place afin de suivre l'impact d'une exposition au tafamidis pendant la grossesse. Les médecins et les professionnels de santé sont incités à rapporter tout cas de grossesse se produisant chez des femmes traitées par tafamidis, qui doit être déclaré auprès du laboratoire Pfizer selon les modalités décrites dans le protocole d'utilisation thérapeutique.

- *Allaitement*

Des études menées chez l'animal ont montré que le tafamidis passait dans le lait maternel de rat. L'effet du tafamidis chez les nouveaux nés allaités par une femme traitée n'ayant pas été étudié, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

- *Fertilité*

Au cours des études de toxicité sur la reproduction, aucun effet indésirable du tafamidis sur la fertilité et la reproduction des rats n'a été montré (voir rubrique 5.3).

- *Fécondité*

Au cours des études de toxicité sur la reproduction, aucun effet du tafamidis sur la fécondité n'a été montré (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets du tafamidis sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

L'amylose à TTR est une maladie rare. Par conséquent, les données cliniques décrites ci après reflètent l'exposition de 127 patients atteints d'amylose à TTR traités par 20 mg de tafamidis une fois par jour, pendant en moyenne 538 jours (variant de 15 à 994 jours). Les effets indésirables étaient généralement d'intensité faible ou modérée.

Les plus fréquemment rapportés étaient des diarrhées, des céphalées, des infections urinaires, des infections vaginales.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de Systèmes d'Organes (CSO) (dictionnaire MedDRA) et par fréquence (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : ≥ 100 et $< 1/10$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant d'incidence.

Infections et infestations :

Très Fréquent : infections des voies urinaires,

Fréquent : Infection vaginale

Troubles gastro-intestinaux :

Très Fréquent : diarrhées,

Fréquent : douleurs abdominales hautes

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

La dose maximale de tafamidis administrée chez le volontaire sain a été de 120 mg en une seule prise et de 60 mg par jour pendant deux semaines. Quatre effets indésirables ont rapportés à ces doses : céphalées, somnolence, myalgie, insomnie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Tafamidis est un stabilisateur spécifique de la transthyrétine.

L'amylose à TTR est une neuropathie dégénérative axonale à multiples facettes caractérisée par des dysfonctionnements du système nerveux sensitif, moteur et autonome. La dissociation du tétramère de transthyrétine (TTR) en monomères est l'étape limitante dans la pathogénie de l'amylose à TTR aussi connue comme amylose familiale à TTR (TTR-FAP) . Les monomères subissent une dénaturation partielle pour produire alternativement des intermédiaires monomériques amyloïdogéniques. Ces intermédiaires alors se rassemblent en oligomères solubles, profilaments, filaments et fibrilles amyloïdes. Le tafamidis se lie de façon non spécifique aux deux sites de liaison de la thyroxine lors de la formation des tétramères de TTR empêchant la dissociation en monomères. En bloquant la dissociation des tétramères de TTR, le tafamidis ralentit la progression de la maladie.

Efficacité clinique

L'étude pivot du tafamidis était une étude sur 18 mois, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo évaluant la tolérance et l'efficacité d'une prise quotidienne unique de 20 mg de

tafamidis chez 128 patients souffrants de polyneuropathie amyloïde à TTR au stade 1 de la mutation (ne nécessitant pas d'aide pour marcher), avec mutation V30M de la TTR.

Les critères principaux d'évaluation étaient le score de déficience neuropathique des membres inférieurs (NIS-LL), et la qualité de vie en fonction du test de Norfolk Qualité de vie – Neuropathie diabétique (QOL-DN). Le score NIS-LL est un score standardisé, validé, permettant l'évaluation par le médecin des atteintes neurologiques au niveau moteur, sensoriel et réflexe des membres inférieurs. Le test de Norfolk QOL-DN est un test standardisé, validé, permettant l'évaluation par le patient de l'impact de la polyneuropathie sur sa qualité de vie. Les autres critères d'évaluation comprenaient des scores composites évaluant la fonction des petites et longues fibres nerveuses et l'état nutritionnel grâce à l'indice de masse corporelle (IMC) corrigé. 86 des 91 patients ayant terminé l'essai ont été inclus dans une étude en ouvert pour une période de 12 mois.

Après 18 mois de traitement, plus de patients du bras tafamidis ont répondu sur le score NIS-LL (modification du score NIS-LL de moins de 2 points par rapport à l'inclusion) par rapport au placebo :

Tafamidis versus Placebo: NIS-LL et TQOL à 18 mois (étude Fx-005)		
	Placebo	Tafamidis
Analyse en ITT	N=61	N=64
Répondeurs score NIS-LL (% Patients)	29.5%	45.3%
Différence ((tafamidis moins Placebo)	15.8%	
IC 95% de la différence (valeur p)	-0.9%, 32.5% (0.068)	
Modification score TQOL / inclusion moyenne (ES)	7.2 (2.36)	2.0 (2.31)
Différence moyenne des moindres carrés(ES)	-5.2 (3.31)	
IC 95% de la différence (valeur p)	-11.8, 1.3 (0.116)	
Analyse efficacité évaluable	N=42	N=45
Répondeurs score NIS-LL (% Patients)	38.1%	60.0%
Différence (Tafamidis moins Placebo)	21.9%	
IC 95% de la différence (valeur p)	1.4%, 42.4% (0.041)	
Modification du test TQOL / inclusion moyenne (ES)	8.9 (3.08)	0.1 (2.98)
Différence moyenne des moindres carrés(ES)	-8.8 (4.32)	
IC 95% de la différence (valeur p)	-17.4, -0.2 (0.045)	
En ITT, les patients qui arrêtaient le traitement avant les 18 mois pour transplantation hépatique étaient considérés comme non répondeurs. L'analyse sur les patients évaluables porte sur les patients ayant complété les 18 mois de l'essai.		

Les résultats des critères secondaires concernant la fonction nerveuse et l'état nutritionnel sont listés dans le tableau ci-dessous.

Evolution des critères secondaires entre l'inclusion et 18 mois (Etude Fx-005)				
	Placebo	Tafamidis	Valeur p	Tafamidis % Placebo
Modification NIS-LL / inclusion <i>Moyenne (DS)</i>	5.8 (0.96)	2.8 (0.95)	0.03	-51%
Longues fibres / inclusion <i>Moyenne (DS)</i>	3.2 (0.63)	1.5 (0.62)	0.066	-53%
Petites fibres / inclusion <i>Moyenne (DS)</i>	1.6 (0.32)	0.3 (0.31)	0.005	-81%
IMC modifié / inclusion <i>Moyenne (DS)</i>	-33.8 (11.8)	39.3 (11.5)	<0.001	NA

Bien que les données soient limitées (une étude en ouvert chez 21 patients), et en tenant compte du mécanisme d'action du tafamidis et d'une stabilisation de la TTR observée dans cette étude, Tafamidis peut être bénéfique chez les patients présentant une amylose à TTR de stade 1 due à une mutation autre que V30M.

Les effets du tafamidis sur l'évolution des maladies cardiaques n'ont pas encore été parfaitement caractérisés.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le tafamidis est bien absorbé après administration par voie orale d'une capsule molle et la concentration maximale plasmatique (C_{max}) est atteinte au bout d'une durée médiane (t_{max}) de 1,75 heure après le dosage à jeun. Le taux d'absorption est diminué par l'administration concomitante de nourriture mais pas l'étendue. Ces résultats confirment la possibilité d'administrer tafamidis avec ou sans nourriture.

Distribution

Tafamidis est hautement lié aux protéines plasmatiques (99,9%). Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est de 25,7 litres.

Métabolisation

Les données précliniques suggèrent que le tafamidis est métabolisé par glucuronidation et excrété via le système hépatobiliaire. Cette voie de métabolisation est plausible chez l'Homme car 59% de la dose administrée est retrouvée dans les fèces et 22% dans les urines.

Après administration quotidienne de 20 mg de tafamidis pendant 14 jours à des volontaires sains, la demi-vie moyenne à l'état d'équilibre était de 59 heures et la clairance moyenne totale de 0,42 l/h.

Linéarité de la dose

Les résultats de l'administration quotidienne d'une dose de 15, 30 ou 60 mg de tafamidis pendant 14 jours ont montré une augmentation dose dépendante du C_{max} et de l'AUC entre les doses 15 mg et 30 mg et moins proportionnelle à la dose entre 30 et 60 mg, indiquant la saturation du procédé d'absorption au-delà de 30 mg.

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

Les résultats de dosage une fois par jour avec tafamidis 20 mg pendant 14 jours ont démontré que l'état d'équilibre était atteint au jour 14. C_{max} (ss) et C_{min} (ss) étaient respectivement de 2,7 et 1,6 µg/ml.

Populations spécifiques

Les données de pharmacocinétique montrent une diminution de l'exposition systémique (environ 40%) et une augmentation de la clairance totale (0,52 l/h versus 0,31 l/h) du tafamidis chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée (score de Child-Pugh 7 à 9 inclus) comparativement aux sujets sains. Etant donné que les patients avec une insuffisance hépatique modérée ont des taux plus faibles en TTR que les sujets sains, l'ajustement du dosage n'est pas nécessaire car la stoechiométrie du tafamidis avec les protéines cibles TTR serait suffisante pour stabiliser les tétramères de TTR.

Le tafamidis n'a pas été spécifiquement évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale, mais l'adaptation de la posologie n'est pas considérée comme nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Sur la base des résultats de la population de pharmacocinétique, les sujets âgés de plus de 60 ans ont une clairance à l'état d'équilibre en moyenne inférieure de 19% à celle des sujets de moins de 60 ans. Cependant, cette différence de clairance n'est pas cliniquement significative et ne devrait pas résulter en des niveaux d'états d'équilibre différents comparés à ceux de sujets plus jeunes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données pré cliniques, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme en terme de génotoxicité et de carcinogénicité.

Lors d'études de toxicologie en administration répétée, l'organe cible était le foie dans les différentes espèces testées. Cet effet est apparu à des doses plus de 3 fois supérieures à celles utilisées chez l'homme.

Aucun effet indésirable du tafamidis n'a été rapporté lors des études de fertilité et de reproduction chez le rat.

Au cours d'une étude de la toxicité sur le développement réalisée sur des lapins, une légère augmentation des malformations et variations du squelette, une réduction de la survie des embryons/fœtus et une diminution du poids fœtal ont été observées à la dose équivalente ou à une dose inférieure à la dose humaine.

Au cours de l'étude du développement péri- et post-natal avec tafamidis une diminution de la survie et du poids des rats a été notée après traitement maternel pendant la gestation et la lactation à des doses de 15 et 30 mg/kg. Une diminution du poids des fœtus mâles a été associée à un retard dans la maturation sexuelle (séparation préputiale) et à une altération des performances dans un test de labyrinthe aquatique pour l'apprentissage et la mémoire. La dose sans effet indésirable observable (NOAEL) pour la viabilité et la croissance dans la génération F1 après traitement maternel par tafamidis pendant la gestation et la lactation a été de 5 mg/kg (dose équivalente à la dose humaine = 0,8 mg/kg), soit une dose environ 4,6 fois supérieure à la dose clinique prévue pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Enveloppe de la capsule :

Gélatine, glycérine, sorbitol liquide, dioxyde de titane E171, eau purifiée

Contenu de la capsule :

Macrogol 400, monooléate de sorbitane, polysorbate 80

Composition de l'encre d'impression :

(Opacode noire) :Gomme laque vernie 45% (20% estérifiée) dans l'éthanol, alcool isopropylique, oxyde de fer noir , propylène glycol, hydroxyde d'ammonium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

A conserver dans leur conditionnement original à l'abri de la lumière .

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Deux plaquettes thermoformées (PVC/aluminium), chaque plaquette contenant 15 capsules molles, dans une boîte, avec un total de 30 capsules molles par boîte.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Pfizer
23-25 avenue du Dr Lannelongue
75014 Paris

8 NUMERO D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

589 300-8

**9 DATE DE PREMIERE UTILISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORIATION
TEMPORAIRE**

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.