

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vyndaqel 20 mg, capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 20 mg de tafamidis méglumine micronisé, équivalent à 12,2 mg de tafamidis.

Excipients à effet notoire : ne contient pas plus de 44 mg de sorbitol (E420) par capsule molle.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle

Capsules de couleur jaune, opaques, de forme oblongue (environ 21 mm), avec « VYN 20 » imprimé en rouge.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Vyndaqel est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients ayant une polyneuropathie amyloïde à transthyrétine.

Posologie

La posologie recommandée est de 20 mg de tafamidis méglumine, administré par voie orale en une prise journalière.

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

Populations particulières

Sujet âgé

Les données chez les patients âgés sont très limitées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (≥ 65 ans).

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère ou modérée.
Tafamidis méglumine n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. La prudence est donc recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale

La capsule doit être avalée entière, sans la croquer, ni la couper et prise avec ou sans nourriture

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lorsqu'elles sont traitées par tafamidis méglumine et doivent continuer à utiliser une contraception efficace pendant 1 mois après l'arrêt du traitement par tafamidis méglumine (voir rubrique 4.6).

Tafamidis méglumine doit être ajouté à la prise en charge thérapeutique standard des patients atteints de polyneuropathie amyloïde familiale (TTR-FAP). Les médecins doivent surveiller leurs patients et continuer à évaluer le besoin d'autres thérapies, notamment la nécessité d'une transplantation hépatique. Comme il n'existe pas de données disponibles en ce qui concerne l'emploi de tafamidis méglumine après transplantation hépatique, tafamidis méglumine doit être interrompu chez les patients bénéficiant d'une transplantation hépatique.

Vyndaqel contient du sorbitol (E420). Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Les données *in vitro* montrent également que tafamidis méglumine n'inhibe pas significativement les iso-enzymes du cytochrome P450 de type CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.

D'après les études *in vitro* menées sur tafamidis méglumine, il est peu probable qu'à des concentrations cliniquement significatives, tafamidis méglumine entraîne des interactions médicamenteuses avec les substrats de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT), les transporteurs P-gp ou les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP1B1 et 1B3).

In vitro, tafamidis méglumine inhibe toutefois le transporteur d'efflux BCRP (protéine de résistance au cancer du sein) avec une $CI_{50} = 1,16 \mu\text{M}$ et peut entraîner des interactions médicamenteuses à des concentrations cliniquement pertinentes avec les substrats de ce transporteur (par ex., méthotrexate, rosuvastatine, imatinib). De la même manière, tafamidis méglumine inhibe les transporteurs OAT1 et OAT3 (transporteurs d'anions organiques) avec respectivement, une $CI_{50} = 2,9 \mu\text{M}$ et une $CI_{50} = 2,36 \mu\text{M}$, et peut entraîner des interactions médicamenteuses à des concentrations cliniquement

pertinentes avec les substrats de ces transporteurs (par ex., anti-inflammatoires non stéroïdiens, bumétanide, furosémide, lamivudine, méthotrexate, oseltamivir, ténofovir, ganciclovir, adéfovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine).

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de tafamidis méglumine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité pour le développement embryonnaire (voir rubrique 5.3). Tafamidis méglumine n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Les données disponibles de pharmacodynamie et de toxicologie montrent que le tafamidis est excrété dans le lait. Un risque pour les nouveaux nés/nourrissons ne peut être exclu. Tafamidis méglumine ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune diminution de la fertilité n'a été observée dans les études précliniques (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données cliniques globales reflètent l'exposition de 127 patients atteints de polyneuropathie amyloïde à TTR traités par 20 mg de tafamidis méglumine une fois par jour, pendant en moyenne 538 jours (variant de 15 à 994 jours). Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) (dictionnaire MedDRA) et par catégorie de fréquence selon la convention standard : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent (≥ 100 et $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$). Ils sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque groupe de fréquence. Les effets indésirables observés lors du programme de recherche clinique sont mentionnés dans le tableau ci-dessous et reflètent les taux auxquels ils sont survenus lors de l'étude de phase III menée en double aveugle et contrôlée contre placebo (Fx-005).

Classe de Systèmes d'Organes	Très fréquent
Infections et infestations	Infections des voies urinaires
	Infection vaginale
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhées
	Douleurs abdominales hautes

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9. Surdosage

Symptômes

Aucun cas de surdosage aigu n'a été rapporté. Lors des études cliniques chez des volontaires sains, la dose maximale de tafamidis administrée a été de 480 mg en une prise unique et de 60 mg une fois par jour pendant deux semaines. Les événements indésirables liés au traitement qui ont été rapportés étaient légers à modérés et comprenaient : maux de tête, somnolence, myalgie, insomnie, orgelet, réaction de photosensibilité et présyncope.

Prise en charge

En cas de surdosage, des mesures de soutien spécifiques doivent être instaurées si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autre médicament du système nerveux code ATC N07XX08

Mécanisme d'action

Tafamidis méglumine est un stabilisateur spécifique de la transthyréline.

Effets pharmacodynamiques

La polyneuropathie amyloïde 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 transthyréline (TTR) en monomères est l'étape limitante dans la pathogénie de la polyneuropathie amyloïde à TTR aussi connue comme polyneuropathie amyloïde familiale à TTR (TTR-FAP). Les monomères subissent une dénaturation partielle entraînant la production d'intermédiaires monomériques amyloïdogéniques. Ces intermédiaires s'assemblent de façon anormale en oligomères solubles, profilaments, filaments et fibrilles amyloïdes. Le tafamidis se lie de façon non spécifique aux deux sites de fixation de la thyroxine présents sur la forme native tétramérique de la TTR, empêchant sa dissociation en monomères. Le rationnel de l'utilisation de tafamidis pour ralentir la progression de la maladie, repose sur l'inhibition de la dissociation des tétramères de TTR.

Efficacité et sécurité clinique

L'étude pivot de tafamidis méglumine était une étude d'une durée de 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 méglumine chez 128 patients ayant une polyneuropathie amyloïde à TTR au stade 1 de la maladie (ne nécessitant pas d'assistance 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 évaluée par le test de Norfolk Qualité de vie – Neuropathie diabétique (QOL-DN). Les autres critères d'évaluation comprenaient des scores composites évaluant la fonction des grosses fibres nerveuses (conduction nerveuse, seuil vibratoire et variation de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde) et des petites fibres nerveuses (sensibilité thermoalgique et variation de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde) et l'état nutritionnel grâce à l'indice de masse corporelle corrigé (IMCm - IMC multiplié par l'albumine sérique en g/l). Quatre-vingt-six des 91 patients ayant terminé la période de traitement de 18 mois ont ensuite été inclus dans une étude d'extension en ouvert au cours de laquelle ils ont tous reçu une fois par jour 20 mg de tafamidis méglumine pendant 12 mois supplémentaires.

Après 18 mois de traitement, le nombre de patients répondeurs au score NIS-LL (variation du score de moins de 2 points) a été plus élevé dans le groupe tafamidis méglumine que dans le groupe placebo. Les résultats des analyses prédéfinies sur les principaux critères d'évaluation sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Vyndaqel versus Placebo : NIS-LL et TQOL à 18 Mois (Etude Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Analyse de la population ITT prédéfinie	N=61	N=64
Répondeurs au score NIS-LL (% Patients)	29.5%	45.3%
Différence (Vyndaqel moins Placebo)	15.8%	
IC 95% de la différence (valeur p)	-0.9%, 32.5% (0.068)	
Modification du score TQOL par rapport à l'inclusion Moyennes (ES)	7.2 (2.36)	2.0 (2.31)
Différence des moyennes (ES)	-5.2 (3.31)	
IC 95% de la différence (valeur p)	-11.8, 1.3 (0.116)	
Analyse prédéfinie de l'efficacité : population évaluable	N=42	N=45
Répondeurs au score NIS-LL (% Patients)	38.1%	60.0%
Différence (Vyndaqel moins Placebo)	21.9%	
IC 95% de la différence (valeur p)	1.4%, 42.4% (0.041)	
Modification du score TQOL par rapport à l'inclusion Moyennes (ES)	8.9 (3.08)	0.1 (2.98)
Différence des moyennes (ES)	-8.8 (4.32)	
IC 95% de la différence (valeur p)	-17.4, -0.2 (0.045)	
Pour l'analyse prédéfinie ITT des répondeurs NIS-LL, les patients ayant arrêté l'étude avant la fin de la période de 18-mois du fait d'une transplantation hépatique ont été considérés comme non - répondeurs. L'analyse prédéfinie d'efficacité sur la population évaluable a utilisé les données des patients ayant terminé les 18 mois en conformité avec le protocole.		

Les critères d'évaluation secondaires ont démontré que le traitement par tafamidis méglumine entraînait une détérioration moins importante de la fonction neurologique et une amélioration du statut nutritionnel (IMCm) comparativement au placebo tel que présenté dans le tableau ci après :

Variation des Critères d'Evaluation Secondaires de l'inclusion à 18 mois				
Moyenne (Erreur Standard) (Population en intention de traiter) (Etude Fx-005)				
	Placebo N = 61	Vyndaqel N = 64	Valeur p-	Changement en % Vyndaqel par rapport au Placebo
Variation du score NIS-LL par rapport à l'inclusion <i>Moyenne (SE)</i>	5.8 (0.96)	2.8 (0.95)	0.027	-52%
Variation des Grosses Fibres par rapport à l'inclusion <i>moyenne(SE)</i>	3.2 (0.63)	1.5 (0.62)	0.066	-53%
Variation des Petites Fibres par rapport à l'inclusion <i>Moyenne (SE)</i>	1.6 (0.32)	0.3 (0.31)	0.005	-81%
Variation de l'IMCm par rapport à l'inclusion <i>Moyenne (SE)</i>	-33.8 (11.8)	39.3 (11.5)	<0.0001	NA
IMCm (indice de masse corporelle modifié) est le produit de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) multiplié par l'albumine sérique NA=Non applicable Sur la base d'une analyse de variance à mesures répétées selon le modèle suivant : la variation par rapport aux valeurs initiales était la variable dépendante, la matrice de covariance non structurée, le traitement, le mois et le traitement par mois étaient les effets fixes, et le sujet était l'effet aléatoire.				

Dans l'étude d'extension en ouvert, le pourcentage de changement du score NIS-LL pendant les 12 mois de traitement était similaire à celui observé chez les patients randomisés et traités par tafamidis pendant la période précédente de 18 mois en double aveugle.

Bien que les données soient limitées (une étude ouverte chez 21 patients), si l'on prend en compte le mécanisme d'action du tafamidis et les résultats sur la stabilisation de la TTR , il est attendu que tafamidis méglumine apporte un bénéfice chez les patients présentant une polyneuropathie amyloïde à TTR de stade 1 due à une mutation autre que V30M,

Les effets du tafamidis sur l'évolution de l'atteinte cardiaque n'ont pas encore été parfaitement caractérisés.

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

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec tafamidis méglumine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de polyneuropathie amyloïde familiale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour .

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale d'une capsule molle, la concentration maximale plasmatique (C_{max}) est atteinte au terme d'une durée médiane (t_{max}) de 2 heures après une prise à jeun. La vitesse d'absorption est diminuée par l'administration concomitante de nourriture, mais pas la quantité absorbée. Ces résultats confirment la possibilité d'administrer tafamidis avec ou sans nourriture.

Distribution

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

Biotransformation et élimination

Il n'y a aucune preuve d'une excrétion biliaire du tafamidis chez l'homme. Les données précliniques suggèrent que tafamidis est métabolisé par glucuronidation et excrété dans la bile. Cette voie de biotransformation est plausible chez l'homme, car environ 59 % de la dose totale administrée se retrouve dans les fèces et environ 22 % dans les urines. Après administration quotidienne d'une dose de 20 mg de tafamidis méglumine pendant 14 jours à des sujets sains, la demi-vie moyenne à l'état d'équilibre a été de 59 h et la clairance totale moyenne 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 méglumine 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 une augmentation non proportionnelle 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 l'administration de 20 mg de tafamidis méglumine une fois par jour pendant 14 jours ont montré que l'état d'équilibre était atteint au 14^{ème} jour. La C_{max} (ss) et la C_{min} (ss) étaient de 2,7 et 1,6 µg/ml respectivement.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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.

Sujet âgé

Sur la base des résultats de la pharmacocinétique de population, 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 ne serait 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 non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, fertilité et développement embryonnaire précoce, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études de toxicité en doses répétées, le foie apparaît comme l'organe cible dans les différentes espèces testées. Les effets hépatiques sont observés à des expositions supérieures (>3) à l'exposition humaine et se sont généralement avérés réversibles.

Les études de toxicité pour le développement embryofœtal réalisées chez des lapins ont montré une légère augmentation des malformations et variations du squelette, des avortements chez quelques femelles et une diminution du poids fœtal, à un ratio ASC 0-24 de 3,2 sur la base de l'ASC chez l'homme à l'état d'équilibre.

Au cours de l'étude de 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 de la maturation sexuelle (séparation préputiale) et à une altération des performances dans le test du labyrinthe aquatique concernant l'apprentissage et la mémoire. La 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 humaine (HED)= 0,8 mg/kg), soit une dose environ 4,6 fois supérieure à la dose recommandée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Enveloppe de la capsule

Gélatine (E441)
Glycérine (E422)
Oxyde de fer jaune (E172)
Sorbitane
Sorbitol (E420)
Mannitol (E421)
Dioxyde de titane (E171)
Eau purifiée

Contenu de la capsule

Macrogol 400 (E1521)
Monooléate de sorbitane (E494)
Polysorbate 80 (E433)

Encre d'impression (Opacode violet) :

Alcool éthylique
Alcool isopropylique

Eau purifiée
Macrogol 400 (E1521)
Acétophtalate de polyvinyle
Propylène glycol (E1520)
Carmin (E120)
Bleu brillant FCF (E133)
Hydroxyde d'ammonium (E527) 28%

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

18 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Deux plaquettes (PVC/aluminium), chaque plaquette contenant 15 capsules molles, sont contenues dans un étui portefeuille.

Conditionnements : 30 ou 90 capsules molles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Europe MA EEIG
17 Boulevard de la Plaine
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/717/001
EU/1/11/717/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 novembre 2011
Date du dernier renouvellement : 22 juillet 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate
Tafarnaubach
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Royaume-Uni

Ou

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath,
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le feuillet destiné aux médecins doit contenir les messages clés suivants :

- La nécessité d'informer les patients sur les risques importants liés au traitement par Vyndaqel et sur les précautions appropriées à prendre lors de l'utilisation du médicament, en particulier de veiller à éviter toute grossesse et à utiliser une contraception efficace.
- La nécessité d'indiquer aux patients qu'ils doivent contacter leur médecin en cas d'effets indésirables et aux médecins/pharmaciens de signaler tout effet indésirable potentiellement lié à Vyndaqel en raison des connaissances limitées concernant sa tolérance clinique du fait de la rareté de l'amylose à transthyrétine.
- Le fait que les médecins sont encouragés à inclure leurs patients dans le registre de l'Amylose à Transthyrétine (THAOS) et que leur sont fournies les informations nécessaires à l'inclusion des patients dans ce registre international.
- L'existence et la portée du programme TESPO (Programme de suivi des grossesses sous tafamidis) et les informations nécessaires pour rapporter la survenue d'une grossesse chez une femme traitée par Vyndaqel.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, la mesure suivante:

Description	Echéance
Dans le cadre de la sous-étude post-autorisation planifiée du registre THAOS, le titulaire de l'AMM doit évaluer, chez des patients non-V30M, les effets de Vyndaqel sur la progression de la maladie et sa tolérance à long terme, comme détaillé dans le protocole accepté par le CHMP, et doit fournir une mise à jour annuelle des données collectées dans le cadre de la réévaluation annuelle	Réévaluation annuelle

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vyndaqel 20 mg, capsules molles

Tafamidis méglumine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque capsule molle contient 20 mg de tafamidis méglumine, équivalent à 12,2 mg de tafamidis.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

La capsule contient du sorbitol (E420). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 capsules molles.

90 capsules molles.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Soulever ici.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Europe MA EEIG
17 Boulevard de la Plaine
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/717/001
EU/1/11/717/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Vyndaqel

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro}
SN : {numéro}
NN : {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes de 30 x 20 mg de Vyndaqel en capsules molles

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vyndaqel 20 mg, capsules molles
Tafamidis méglumine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Europe MA EEIG (logo du titulaire d'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Pour retirer la capsule molle pousser de ce côté

Plier et refermer après avoir retiré la capsule

Tirer ici

Jour 1 à Jour 30

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Vyndaqel 20 mg capsules molles tafamidis méglumine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Vyndaqel et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vyndaqel
3. Comment prendre Vyndaqel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vyndaqel
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vyndaqel et dans quel cas est-il utilisé

Vyndaqel contient la substance active tafamidis.

Vyndaqel est un médicament qui traite une maladie appelée polyneuropathie amyloïde à transthyrétine (TTR), également connue comme polyneuropathie amyloïde familiale à TTR (TTR-FAP). La polyneuropathie amyloïde à TTR est causée par une protéine appelée TTR, qui ne fonctionne pas correctement. La TTR est une protéine qui transporte d'autres substances dans le corps comme les hormones.

Chez les patients atteints de cette maladie, la TTR se fragmente et peut former des fibres appelées amyloïdes. Ces dépôts amyloïdes se développent autour de vos nerfs et dans d'autres parties de votre corps, les empêchant de fonctionner normalement. Finalement, ces dépôts amyloïdes font apparaître les symptômes de cette maladie.

Vyndaqel, peut prévenir la coupure de la TTR et la formation de dépôts amyloïdes. Ce médicament, est utilisé pour traiter les patients adultes présentant cette maladie et dont les nerfs ont été endommagés (personnes avec une polyneuropathie symptomatique) pour retarder la progression de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vyndaqel

Ne prenez jamais Vyndaqel

Si vous êtes allergique au tafamidis méglumine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Vyndaqel.

- Les femmes qui peuvent être enceintes doivent utiliser un moyen de contraception pendant le traitement avec Vyndaqel et doivent continuer d'utiliser un moyen de contraception pendant un mois après l'arrêt du traitement par Vyndaqel. Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de Vyndaqel chez la femme enceinte.

Enfants et adolescents

Les enfants et les adolescents ne présentent pas les symptômes de la polyneuropathie amyloïde à TTR. Pour cette raison, Vyndaqel n'est pas utilisé chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Vyndaqel

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Vous devez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- les diurétiques (par ex., furosémide, bumétanide)
- les anticancéreux (par ex., méthotrexate, imatinib)
- les statines (par ex. rosuvastatine)
- les antiviraux (par ex., oseltamivir, ténofovir, ganciclovir, adéfovir, cidofovir, lamivudine, zidovudine, zalcitabine)

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- Ne prenez pas Vyndaqel si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- S'il vous est possible d'être enceinte, vous devez utiliser un moyen de contraception pendant le traitement et pendant le mois suivant l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On estime que Vyndaqel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Vyndaqel contient du sorbitol

Si vous avez été informé par votre médecin que vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Vyndaqel

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est une capsule (20 mg de tafamidis méglumine) de Vyndaqel une fois par jour, prise avec ou sans nourriture.

Si vous vomissez après avoir pris ce médicament et que vous retrouvez la capsule de Vyndaqel intacte, alors vous devez prendre une dose supplémentaire le même jour ; si vous ne pouvez pas retrouver la capsule de Vyndaqel alors vous ne devez pas prendre de dose additionnelle et vous devez prendre Vyndaqel le jour suivant comme d'habitude.

Mode d'administration

Vyndaqel doit être utilisé par voie orale.

La capsule doit être avalée entière, sans la croquer, ni la couper.

La capsule peut être prise avec ou sans nourriture.

Si vous avez pris plus de Vyndaqel que vous n'auriez dû

Vous ne devez pas prendre plus de capsules que votre médecin ne vous l'a prescrit. Si vous prenez plus de capsules que ce qui vous a été prescrit, contactez votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Vyndaqel

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez votre capsule dès que vous vous en souvenez. S'il ne reste qu'environ 6 heures avant votre prochaine prise, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Vyndaqel

N'arrêtez pas de prendre Vyndaqel sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.

Comme Vyndaqel agit en stabilisant la protéine TTR, si vous arrêtez de prendre Vyndaqel, la protéine ne sera plus stabilisée, et votre maladie pourrait progresser.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquents : qui peuvent affecter plus d'1 personne sur 10 (sont listés ci-dessous)

- Diarrhée
- Infections des voies urinaires (les symptômes peuvent inclure une douleur ou une sensation de brûlures quand vous urinez ou un besoin fréquent d'uriner)
- Infections vaginales chez les femmes
- Douleurs abdominales ou de l'estomac

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Vyndaqel

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vyndaqel

- La substance active est le tafamidis. Chaque capsule contient 20 mg de tafamidis mégлумine, équivalent à 12,2 mg de tafamidis.
- Les autres composants sont : gélatine (E441), glycérine (E422), sorbitol (E420), mannitol (E421), sorbitane, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), eau purifiée, macrogol 400 (E1521), monooléate de sorbitane (E494), polysorbate 80 (E433), alcool éthylique, alcool isopropylique, acétatophthalate de polyvinyle, propylène glycol (E1520), carmin (E120), bleu brillant FCF (E133) et hydroxyde d'ammonium (E527).

Comment se présente Vyndaqel et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules molles de Vyndaqel sont de couleur jaune, opaques, de forme oblongue (environ 21 mm), avec l'inscription « VYN 20 » en rouge. Elles sont disponibles sous forme de plaquettes de 15 capsules molles. Deux plaquettes sont contenues dans chaque étui portefeuille. Disponible en conditionnements de 30 ou de 90 capsules molles. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Pfizer Europe MA EEIG
17 Boulevard de la Plaine
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant :

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate
Tafarnaubach
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Royaume-Uni

Ou

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath,
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 -283 -004 -111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malte

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel :+356 21220174

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Irlande

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +353 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),
Τηλ: +357 22 817690

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Royaume-Uni

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {date}.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Si cette notice est difficile à lire ou à voir ou si vous souhaitez dans un autre format, merci de contacter le représentant local du titulaire de l'AMM au numéro indiqué dans cette notice.