ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tafamidis Accord 61 mg, capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 61 mg de tafamidis micronisé.

Excipient à effet notoire

Chaque capsule molle ne contient pas plus de 25 mg de sorbitol (E 420). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsules molles de gélatine de couleur brun rougeâtre, opaques, de forme oblongue, d'approximativement 19,5 mm de longueur, portant l'inscription « 61 » sur une face de la capsule, contenant une suspension de couleur blanche à rose.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tafamidis Accord est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTRh-CM).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

Posologie

La posologie recommandée est d'une capsule de Tafamidis Accord 61 mg (tafamidis), administrée par voie orale en une prise journalière (voir rubrique 5.1).

Tafamidis Accord 61 mg (tafamidis) équivaut à 80 mg de tafamidis méglumine. Tafamidis et tafamidis méglumine n'étant pas interchangeables en mg (voir rubrique 5.2).

Tafamidis Accord doit être débuté le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie, au moment où les bénéfices cliniques sur la progression de la maladie pourraient être les plus évidents. Inversement, lorsque les lésions cardiaques liées à l'amylose sont plus avancées, comme dans la classe III de la NYHA, la décision de débuter ou de poursuivre le traitement doit être prise à la discrétion d'un médecin compétent dans la prise en charge des patients atteints d'amylose ou de cardiomyopathie (voir rubrique 5.1). Les données cliniques disponibles chez les patients de classe IV de la NYHA sont limitées.

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

Populations particulières

Sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min) sont limitées. Le tafamidis n'a pas été étudié chez les patients atteints d'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 molle doit être avalée entière et sans la croquer ni la couper (car elle contient une suspension, voir rubrique 3). Tafamidis Accord peut être pris 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 et doivent continuer à utiliser une contraception efficace pendant 1 mois après l'arrêt du traitement par tafamidis (voir rubrique 4.6).

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

Une élévation par rapport à la normale des résultats des tests de la fonction hépatique et une diminution des taux de thyroxine peuvent survenir (voir rubriques 4.5 et 4.8).

L'administration concomitante de tafamidis avec des substrats de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) peut augmenter l'exposition au substrat de la BCRP. En cas d'administration concomitante, il convient de surveiller les patients afin de détecter d'éventuels effets indésirables associés au substrat de la BCRP, et une réduction de la dose du substrat de la BCRP peut être envisagée (voir rubrique 4.5).

Ce médicament ne contient pas plus de 25 mg de sorbitol par capsule. Le sorbitol est une source de fructose.

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

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

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

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

In vitro, le tafamidis inhibe le transporteur d'efflux BCRP à la dose de 61 mg/jour de tafamidis avec une CI_{50} = 1,16 µM et peut entraîner des interactions médicamenteuses à des concentrations cliniquement pertinentes avec les substrats de ce transporteur (par ex., méthotrexate, rosuvastatine, atorvastatine, apixaban, rivaroxaban, imatinib). Dans une étude clinique menée chez des volontaires sains, l'exposition de la rosuvastatine, substrat de la BCRP, a été multipliée par 2 environ, après administration de doses quotidiennes répétées de 61 mg de tafamidis. Par conséquent, il convient de surveiller les patients afin de détecter d'éventuels effets indésirables associés au substrat de la BCRP en cas d'utilisation concomitante avec du tafamidis. Une réduction de la dose du substrat de la BCRP peut être envisagée (voir rubrique 4.4).

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

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

Anomalie des tests de laboratoire

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

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 et pendant un mois après l'arrêt du traitement, du fait de la longue demi-vie du médicament.

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

Aucune diminution de la fertilité n'a été observée dans les études précliniques (voir rubrique 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 le tafamidis 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 de sécurité reflètent l'exposition de 176 patients atteints d'ATTR-CM à 80 mg (administré comme suit : 4 x 20 mg) de tafamidis méglumine administrés une fois par jour au cours d'un essai contrôlé contre placebo de 30 mois mené chez des patients ayant reçu un diagnostic d'ATTR-CM (voir rubrique 5.1).

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

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

Les données de tolérance pour tafamidis 61 mg proviennent d'une étude d'extension en ouvert à long terme.

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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables énumérés dans le tableau ci-dessous sont issus de données cliniques cumulées chez les participants atteints d'ATTR-CM.

Classe de Système d'Organes	**Fréquent**
Affections gastro-intestinales	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash Prurit

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

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

Prise en charge

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, Code ATC : N07XX08

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

L'amylose à transthyrétine est une maladie sévèrement invalidante induite par l'accumulation dans les tissus de diverses protéines insolubles, sous forme de fibrilles amyloïdes, en quantité suffisante pour altérer leur fonctionnement normal. La dissociation du tétramère de transthyrétine (TTR) en monomères est l'étape limitante dans la pathogénie de l'amylose à transthyrétine. Les monomères subissent une dénaturation partielle entraînant la production d'intermédiaires monomériques amyloïdogéniques. Ces intermédiaires s'assemblent de façon anormale en oligomères solubles, 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 chez les patients atteints d'ATTRh-CM repose sur l'inhibition de la dissociation des tétramères de TTR.

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

Le tafamidis a stabilisé les tétramères de 14 variants de TTR dans les essais cliniques à dose quotidienne et a également stabilisé le tétramère TTR de 25 variants en *ex vivo*, démontrant ainsi la stabilisation TTR de 40 génotypes TTR amyloïdogéniques.

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité a été démontrée au cours d'une étude multicentrique, internationale, en double aveugle, randomisée, à 3 bras, contrôlée contre placebo, menée auprès de 441 patients, dont 106 atteints d'ATTRh-CM.

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

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

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

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

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

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

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

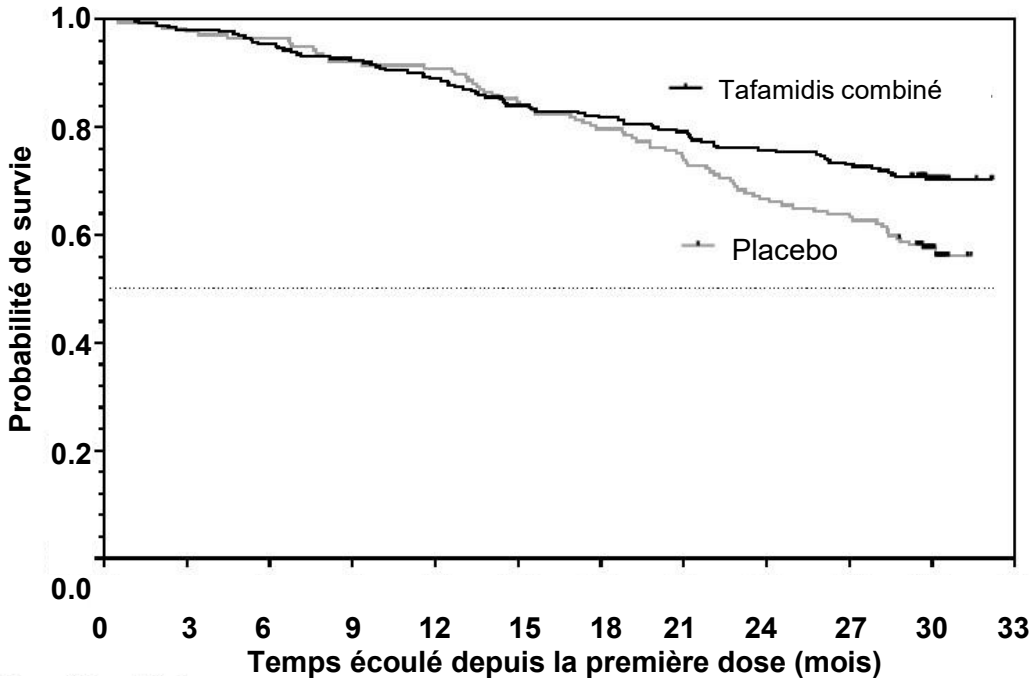
Analyse principale	**Tafamidis combiné N = 264**	**Placebo N = 177**
Nombre (%) de sujets vivants* au Mois 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Nombre moyen d'hospitalisations d'origine cardiovasculaire pendant 30 mois (par patient et par an) parmi les sujets vivants au Mois 30†	0,297	0,455
Valeur de *p* d'après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

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

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

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

Figure 1 : Mortalité toutes causes confondues*



Sujets demeurant à risque
(événements cumulés)

Tafamidis	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
Combiné	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

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

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

Tableau 3 : Fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire

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

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

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

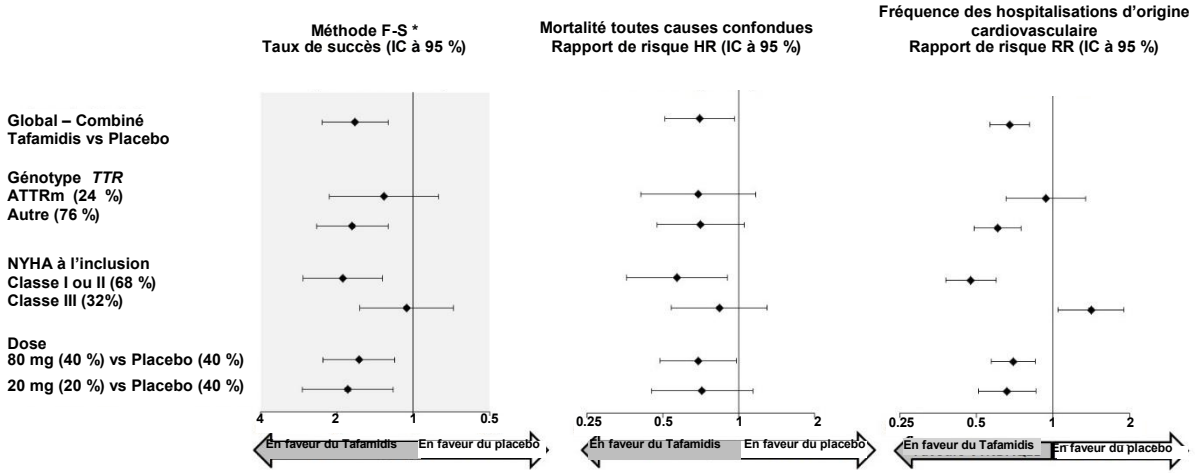
Tableau 4 : 6MWT et KCCQ-OS et scores des domaines des composantes

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

* Des valeurs plus élevées indiquent un meilleur état de santé.
Abréviations : 6MWT = test de marche de 6 minutes ; KCCQ-OS = Questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City — Résumé général ; MC = moindres carrés ; IC = intervalle de confiance ; ET = Ecart-type

Les résultats de la méthode F-S représentés par le taux de succès (win ratio) pour le critère d'évaluation combiné et ses composantes (mortalité toutes causes confondues et fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire) ont systématiquement été en faveur du tafamidis par rapport au placebo, que ce soit par dose et par sous-groupes (héréditaire, autres et classes I et II, et classe III de la NYHA) sauf pour la fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire dans la classe III de la NYHA (Figure 2), qui est plus élevée dans le groupe traité par tafamidis par rapport au groupe sous placebo (voir rubrique 4.2). Les analyses du 6MWT et du KCCQ-OS ont également privilégié tafamidis par rapport au placebo dans chaque sous-groupe.

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



Abréviations : ATTRm = amylose héréditaire à transthyrétine, F- S = Finkelstein-Schoenfeld, IC = intervalle de confiance.
* Les résultats de la méthode F-S sont présentés en utilisant le taux de succès (basé sur la mortalité toutes causes confondues et la fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire). Le taux de succès est le nombre de paires de « succès » de patients traités divisé par le nombre de paires de « succès » de patients sous placebo.
Transplantations cardiaques et dispositifs d'assistance cardiaque mécanique traités comme des décès.

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

Les données d'efficacité de tafamidis 61 mg ne sont pas disponibles car cette formulation n'a pas été évaluée dans l'étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo. La biodisponibilité relative de tafamidis 61 mg est similaire à celle de tafamidis méglumine 80 mg à l'état d'équilibre (voir rubrique 5.2).

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

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec tafamidis dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte d'amylose à transthyrétine (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

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

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. Sur la base des résultats de pharmacocinétique de population, la clairance orale apparente du tafamidis est de 0,263 L/h et la demi-vie moyenne de la population est d'environ 49 heures.

Linéarité de la dose et du temps

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

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

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

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Sujet âgé

Sur la base des résultats de la pharmacocinétique de population, les sujets ≥ 65 ans ont une clairance orale apparente à l'état d'équilibre en moyenne inférieure de 15 % à celle des sujets de moins de 65 ans. Cependant, cette différence de clairance entraîne une augmentation < 20 % de la C_{max} et de l'ASC moyennes par rapport aux sujets plus jeunes et n'est pas cliniquement significative.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

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

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Enveloppe de la capsule

Gélatine (E 441)
Glycérol (E 422)
Sorbitol, liquide partiellement déshydraté (E 420)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Eau purifiée

Contenu de la capsule

Macrogol 400 (E 1521)
Polysorbate 20 (E 432)
Povidone
Hydroxytoluène butylé (E 321)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/OPA/Alu/PVC - Papier/PET/Alu) prédécoupées en dose unitaire, chaque plaquette contenant 10 x 1 capsules molles.

Conditionnements :

Un conditionnement de 30 x 1 capsules molles
Un conditionnement multiple contenant 90 x 1 (3 boîtes de 30 x 1) capsules molles

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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 MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2065/001
EU/1/26/2065/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 septembre 2026

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE 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

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Adalvo Limited
Malta Life Science Park,
Building 1, Level 4, Sir Temi Zammit Buildings,
San Gwann SGN 3000, Malte

ou

Misom Labs Limited
Malta Life Sciences Park,
Ls2.01.06 Industrial Estate
San Gwann, SGN 3000, Malte

ou

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malte

ou

KeVaRo Group Ltd
Tzaritza Elenora Str. 9, Office 23
Sofia 1618, Bulgarie

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 DÉLIVRANCE 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 MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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 de pharmacovigilance 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.

De plus, 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**

Avant le lancement de Tafamidis Accord (tafamidis) dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM doit convenir avec l'Autorité Nationale Compétente du contenu et du format du Guide aux Professionnels de Santé, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le Guide aux Professionnel de Santé vise à sensibiliser les prescripteurs au sujet :

- De la nécessité d'informer les patients sur les précautions appropriées à prendre lors de l'utilisation de tafamidis, en particulier de veiller à éviter toute grossesse et les méthodes de contraception efficace.
- Du conseil aux patientes d'informer immédiatement leur médecin en cas d'exposition au tafamidis pendant (ou dans le mois qui précède) la grossesse pour le signalement et l'évaluation par les médecins.
- Du conseil aux patients de contacter leur médecin concernant tout événement indésirable lors de la prise de tafamidis et rappeler aux médecins et pharmaciens l'obligation de signaler les effets indésirables suspectés liés à Tafamidis Accord (tafamidis).
- Des critères cliniques pour le diagnostic d'ATTRh-CM avant de prescrire tafamidis, pour éviter l'administration à des patients non éligibles.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

Conditionnement de 30 x 1 capsules molles – AVEC BLUE BOX

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tafamidis Accord 61 mg, capsules molles
tafamidis

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

Chaque capsule molle contient 61 mg de tafamidis micronisé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

La capsule contient du sorbitol (E 420). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Capsules molles

30 x 1 capsules molles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

Pour extraire une capsule : découper une alvéole individuelle et décoller l'opercule en aluminium.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2065/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tafamidis Accord 61 mg

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

Conditionnement multiple de 90 (3 boîtes de 30 x 1) capsules molles – AVEC BLUE BOX

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tafamidis Accord 61 mg, capsules molles
tafamidis

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

Chaque capsule molle contient 61 mg de tafamidis micronisé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

La capsule contient du sorbitol (E 420). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Capsules molles

Conditionnement multiple : 90 x 1 (3 boîtes de 30 x 1) capsules molles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

Pour extraire une capsule : découper une alvéole individuelle et décoller l'opercule en aluminium.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2065/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tafamidis Accord 61 mg

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTERIEURE

Conditionnement de 30 - pour conditionnement multiple de 90 (3 boîtes de 30 x 1) capsules molles – SANS BLUE BOX

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tafamidis Accord 61 mg, capsules molles
tafamidis

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

Chaque capsule molle contient 61 mg de tafamidis micronisé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

La capsule contient du sorbitol (E 420). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Capsules molles

30 x 1 capsules molles. Composant du conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

Pour extraire une capsule : découper une alvéole individuelle et décoller l'opercule en aluminium.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2065/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tafamidis Accord 61 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

Plaquettes prédécoupées en dose unitaire de 10 x 1 capsules molles

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tafamidis Accord 61 mg, capsules molles
tafamidis

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie orale

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Tafamidis Accord 61 mg, capsules molles
tafamidis

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

1. Qu'est-ce que Tafamidis Accord et dans quels cas est-il utilisé

Tafamidis Accord contient la substance active tafamidis.

Tafamidis Accord est un médicament qui traite une maladie appelée amylose héréditaire à transthyrétine. L'amylose à transthyrétine est causée par une protéine appelée transthyrétine (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 entre les cellules de votre cœur (connus sous le nom de l'amylose cardiaque à transthyrétine ou ATTR-CM) et dans d'autres parties de votre corps. Les dépôts amyloïdes provoquent les symptômes de cette maladie. Lorsque cela se produit dans votre cœur, cela empêche votre cœur de fonctionner normalement.

Tafamidis Accord peut prévenir la coupure de la TTR et la formation de dépôts amyloïdes. Ce médicament est utilisé pour traiter les patients adultes dont le cœur a été affecté (personnes avec une cardiomyopathie symptomatique).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tafamidis Accord

Ne prenez jamais Tafamidis Accord

Si vous êtes allergique au tafamidis 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 Tafamidis Accord.

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

Enfants et adolescents

Les enfants et les adolescents ne présentent pas les symptômes de l'amylose à transthyrétine. Pour cette raison, Tafamidis Accord n'est pas utilisé chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Tafamidis Accord

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 :

- anti-inflammatoires non stéroïdiens
- diurétiques (par ex., furosémide, bumétanide)
- anticancéreux (par ex., méthotrexate, imatinib)
- statines (par ex., rosuvastatine, atorvastatine)
- anticoagulants (par ex., apixaban, rivaroxaban)
- 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 Tafamidis Accord 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 Tafamidis Accord n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Tafamidis Accord contient du sorbitol

Ce médicament ne contient pas plus de 25 mg de sorbitol par capsule. Le sorbitol est une source de fructose.

3. Comment prendre Tafamidis Accord

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 de Tafamidis Accord 61 mg (tafamidis) une fois par jour.

Si vous vomissez après avoir pris ce médicament et que vous retrouvez la capsule de Tafamidis Accord intacte, alors vous devez prendre une dose supplémentaire de Tafamidis Accord le même jour ; si vous ne

pouvez pas retrouver la capsule de Tafamidis Accord, alors vous ne devez pas prendre de dose additionnelle de Tafamidis Accord, et vous devez prendre Tafamidis Accord le jour suivant comme d'habitude.

Mode d'administration

Tafamidis Accord doit être utilisé par voie orale.
La capsule molle doit être avalée entière, sans la croquer, ni la couper (car elle contient une suspension, voir rubrique 6).
La capsule peut être prise avec ou sans nourriture.

Instruction pour ouvrir les plaquettes

- Découpez une alvéole individuelle sur la ligne perforée.
- Retirez la feuille d'aluminium.

Si vous avez pris plus de Tafamidis Accord 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 Tafamidis Accord

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 Tafamidis Accord

N'arrêtez pas de prendre Tafamidis Accord sans en avoir d'abord parlé à votre médecin. Comme Tafamidis Accord agit en stabilisant la protéine TTR, si vous arrêtez de prendre Tafamidis Accord, 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.

Fréquents : qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 sont listés ci-dessous :
- Diarrhée
- Éruption cutanée, démangeaison

Dans les études cliniques, les effets secondaires chez les patients prenant tafamidis étaient généralement similaires à ceux des patients ne prenant pas tafamidis. Des flatulences et une élévation des tests de la fonction hépatique ont été rapportées plus fréquemment chez les patients ATTR-CM traités par tafamidis.

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 Tafamidis Accord

Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C.

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.

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 Tafamidis Accord

- La substance active est tafamidis. Chaque capsule contient 61 mg de tafamidis micronisé.

- Les autres composants sont : gélatine (E 441), glycérine (E 422), sorbitol liquide partiellement déshydraté (E 420) [voir rubrique 2 « Tafamidis Accord contient du sorbitol »], oxyde de fer rouge (E 172), eau purifiée, macrogol 400 (E 1521), polysorbate 20 (E 432), povidone, hydroxytoluène butylé (E 321).

Comment se présente Tafamidis Accord et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules de gélatine molles sont de couleur brun rougeâtre, opaques, de forme oblongue, d'approximativement 19,5 mm de longueur, portant l'inscription « 61 » sur une face de la capsule, contenant une suspension de couleur blanche à rose.

Tafamidis Accord est disponible en 2 types de conditionnement de plaquettes (PVC/OPA/Alu/PVC - Papier/PET/Alu) prédécoupées en dose unitaire (chaque plaquette contenant 10 x 1 capsules molles) :
- un conditionnement de 30 x 1 capsules molles
- un conditionnement multiple de 90 x 1 capsules molles comprenant 3 boites, contenant chacune 30 x 1 capsules molles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Espagne

Fabricant
Adalvo Limited
Malta Life Science Park,
Building 1, Level 4, Sir Temi Zammit Buildings,
San Gwann SGN 3000, Malte

ou

Misom Labs Limited
Malta Life Sciences Park,
Ls2.01.06 Industrial Estate

San Gwann, SGN 3000, Malte

ou

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malte

ou

KeVaRo Group Ltd
Tzaritza Elenora Str. 9, Office 23
Sofia 1618, Bulgarie

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.