

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тафамидис Accord 61 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 61 mg микронизиран тафамидис (tafamidis).

Помощно вещество с известно действие

Всяка мека капсула съдържа не повече от 25 mg сорбитол (E 420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула

Червеникавокафяви, непрозрачни, продълговати меки желатинови капсули, с дължина приблизително 19,5 mm, с маркировка „61“ от едната страна на капсулите, съдържащи бяла до розово оцветена суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тафамидис Accord е показан за лечение на наследствена транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти с кардиомиопатия (ATTRh-CM).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с амилоидоза или кардиомиопатия.

При съмнение при пациенти със специфична анамнеза или признаци на сърдечна недостатъчност или кардиомиопатия, преди започване на тафамидис етиологичната диагноза трябва да бъде поставена от лекар с опит в лечението на амилоидоза или кардиомиопатия, за да се потвърди ATTRh-CM и да се изключи лековерижна амилоидоза (AL амилоидоза), като се използват подходящи диагностични методи, като например: костна сцинтиграфия и изследване на кръв/урина и/или хистологична оценка чрез биопсия, както и генотипизиране за транстиретин (TTR), за да се характеризира като наследствена.

Дозировка

Препоръчителната доза е една капсула Тафамидис Accord 61 mg (тафамидис) перорално един път дневно (вж. точка 5.1).

Тафамидис Accord 61 mg (тафамидис) съответства на 80 mg тафамидис меглумин. Тафамидис и тафамидис меглумин не са взаимнозаменяеми на база mg (вж. точка 5.2).

Тафамидис Accord трябва да се започне възможно най-рано в хода на заболяването, когато клиничната полза по отношение на прогресията на заболяването може да бъде по-изразена. Обратно, когато свързаното с амилоид сърдечно увреждане е по-напреднало, като например при клас III по NYHA, решението за започване или продължаване на лечението трябва да се

вземе по преценка на лекар с опит в лечението на пациенти с амилоидоза или кардиомиопатия (вж. точка 5.1). Клиничните данни при пациенти с клас IV по NYHA са ограничени .

В случай на повръщане след прием, при което е повърната цяла капсула Тафамидис Accord, трябва да се приеме допълнителна доза Тафамидис Accord, ако е възможно. Ако не се открива цяла капсула, не е необходима допълнителна доза, като лечението продължава с обичайния прием на следващия ден.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно или с лека и умерена степен на чернодробно увреждане. Наличните данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс под или равен на 30 ml/min) са ограничени. Тафамидис не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане и се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на тафамидис в педиатричната популация.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Меките капсули трябва да се поглъщат цели и да не се разчупват или разрязват (тъй като съдържат суспензия, вж. точка 3). Тафамидис Accord може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходяща контрацепция, когато приемат тафамидис, и да продължат да използват подходяща контрацепция в продължение на 1 месец след спирането на лечението с тафамидис (вж. точка 4.6).

Тафамидис трябва да се добави към стандартните грижи за лечението на пациенти с транстиретинова амилоидоза. Лекарите трябва да проследяват пациентите и да продължат да оценяват нуждата от друга терапия, включително необходимостта от трансплантация на орган, като част от стандартните грижи. Тъй като няма налични данни относно употребата на тафамидис при трансплантация на орган, приемът на тафамидис трябва да се прекрати при пациенти, които подлежат на трансплантация на орган.

Може да настъпи повишаване на показателите за чернодробна функция и понижаване на тироксина (вж. точки 4.5 и 4.8).

Едновременното приложение на тафамидис със субстрати на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) може да повиши експозицията на BCRP субстрата. В случай на

едновременно приложение пациентите трябва да се проследяват за нежелани реакции, свързани с BCRP субстрата, и може да се обмисли намаляване на дозата на BCRP субстрата (вж. точка 4.5).

Този лекарствен продукт съдържа не повече от 25 mg сорбитол във всяка капсула. Сорбитолът е източник на фруктоза.

Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В едно клинично проучване при здрави доброволци 20 mg тафамидис меглумин не индуцира, нито инхибира цитохром P450 ензима CYP3A4.

Тафамидис инхибира *in vitro* ефлуксияния транспортер BCRP при доза от 61 mg/ден тафамидис с $IC_{50}=1,16 \mu M$ и може да предизвика лекарствени взаимодействия при клинично значими концентрации със субстрати на този транспортер (напр. метотрексат, розувастатин, аторвастатин, апиксабан, ривароксабан, иматиниб). В клинично проучване при здрави участници, експозицията на BCRP субстрата розувастатин се повишава приблизително 2-кратно след многократни ежедневни дози 61 mg тафамидис. Следователно пациентите трябва да се проследяват за нежелани реакции, свързани с BCRP субстрат, когато се използват съпътстващо с тафамидис. Може да се обмисли намаляване на дозата на BCRP субстрата (вж. точка 4.4).

Също така тафамидис инхибира ъптейк транспортерите OAT1 и OAT3 (транспортери на органични аниони) със съответно $IC_{50}=2,9 \mu M$ и $IC_{50}=2,36 \mu M$, и може да предизвика лекарствени взаимодействия при клинично значими концентрации със субстрати на тези транспортери (напр. нестероидни противовъзпалителни средства, буметанид, фуросемид, ламивудин, метотрексат, озелтамивир, тенофовир, ганцикловир, адефовир, цидофовир, зидовудин, залцитабин). Въз основа на *in vitro* данни максималните прогнозираны промени на AUC на OAT1 и OAT3 субстратите са определени като по-малко от 1,25 за дозата от 61 mg тафамидис, следователно инхибирането на OAT1 или OAT3 транспортерите от тафамидис не се очаква да доведе до клинично значими взаимодействия.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия, които да оценяват ефекта на други лекарствени продукти върху тафамидис.

Отклонение в резултатите от лабораторни изследвания

Тафамидис може да намали серумните концентрации на общия тироксин без придружаваща промяна в свободния тироксин (T4) или тироид-стимулиращия хормон (TSH). Това наблюдение относно стойностите на общия тироксин вероятно може да се дължи на намаляване на свързването на тироксин към TTR или изместване поради високия афинитет за свързване на тафамидис към рецептора за тироксин на TTR. Не са наблюдавани съответни клинични находки, отговарящи на тироидна дисфункция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват контрацептивни мерки по време на лечението с тафамидис и до един месец след спиране на лечението поради дългия полуживот.

Бременност

Липсват данни за употребата на тафамидис при бременни жени. Проучванията при животни показват токсичност за развитието (вж. точка 5.3). Тафамидис не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Наличните данни при животни показват екскреция на тафамидис в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Тафамидис не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Не е наблюдавано увреждане на фертилитета при неклинични проучвания (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил се смята, че тафамидис не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Данните за безопасност отразяват експозицията на 176 пациенти с ATTR-CM на 80 mg тафамидис меглумин (прилаган в доза 4 x 20 mg), прилаган ежедневно в 30-месечно плацебо-контролирано проучване при пациенти с диагноза ATTR-CM (вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите събития при пациенти, лекувани с 80 mg тафамидис меглумин, като цяло е сходна и съпоставима с тази на плацебо.

Следните нежелани събития са съобщавани по-често при пациенти, лекувани с тафамидис меглумин 80 mg, в сравнение с плацебо: флатуленция [8 пациенти (4,5%) спрямо 3 пациенти (1,7%)] и повишени показатели за чернодробна функция [6 пациенти (3,4%) спрямо 2 пациенти (1,1%)]. Причинно следствена връзка не е установена.

Данните за безопасност за тафамидис 61 mg са налични от неговото открито дългосрочно продължение на проучването.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са описани по-долу по MedDRA системно-органни класове (СОК) и групирани по честота съгласно стандартната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). В групите по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Нежеланите реакции, изброени в таблицата по-долу, са от кумулативни клинични данни при участници с ATTR-CM.

Системо-органен клас	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Пруритус

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Клиничният опит при предозиране е минимален. При клинични изпитвания двама пациенти, диагностицирани с ATTR-СМ, случайно приемат единична доза тафамидис меглумин 160 mg без поява на каквито и да е свързани нежелани събития. Най-високата доза тафамидис меглумин, приложена на здрави доброволци в клинично изпитване, е 480 mg като единична доза. Съобщено е едно свързано с лечението нежелано събитие на лек хордеолум при тази доза.

Лечение

В случай на предозиране трябва да се приложат стандартните поддържащи мерки според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на нервната система, АТС код: N07XX08

Механизъм на действие

Тафамидис е селективен стабилизатор на TTR. Тафамидис се свързва към TTR в местата за свързване на тироксин, стабилизирайки тетрамера и забавяйки дисоциацията до мономери – ограничаващата скоростта стъпка в амилоидогенния процес.

Фармакодинамични ефекти

Транстиретиновата амилоидоза е тежко инвалидизиращо заболяване, индуцирано от кумулиране на различни неразтворими фибриларни протеини или амилоид в тъканите в достатъчни количества за нарушаване на нормалната функция. Разпадането на транстиретиновия тетрамер до мономери е скоростоопределящата стъпка в патогенезата на транстиретиновата амилоидоза. Нагънатите мономери претърпяват частична денатурация, за да се получат алтернативно нагънати мономерни амилоидогенни междинни продукти. След това от тези междинни продукти се образуват разтворими олигомери, профиламенти, филаменти и амилоидни нишки. Тафамидис се свързва с отрицателна кооперативност с двете тироксин-свързващи места на нативната тетрамерна форма на транстиретин, като по този начин предотвратява разпадането до мономери. Инхибирането на дисоциацията на TTR тетрамера е основата за употребата на тафамидис при пациенти с ATTRh-СМ.

Тест за стабилизиране на TTR е използван като фармакодинамичен маркер и е оценена стабилността на TTR тетрамера.

Тафамидис стабилизира тетрамерите на 14 TTR варианта, изследвани клинично след прилагане на тафамидис веднъж дневно. Тафамидис също така стабилизира TTR тетрамера на

25 варианта, изследвани *ex vivo*, като така е доказано стабилизиране на TTR на 40 амилоидогенни TTR генотипа.

В многоцентрово, международно, двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване (вж. раздел „Клинична ефикасност и безопасност“) се наблюдава стабилизиране на TTR на месец 1, което се поддържа до месец 30.

Биомаркерите, свързани със сърдечна недостатъчност (NT-proBNP и тропонин I), са в полза на тафамидис спрямо плацебо.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността е доказана в многоцентрово, международно, двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване с 3 рамена при 441 пациенти, от които 106 пациенти с ATTRh-СМ.

Пациентите са рандомизирани да получават тафамидис меглумин 20 mg (n=88) или 80 mg [прилагани в доза четири капсули тафамидис меглумин по 20 mg] (n=176), или съответстващо плацебо (n=177) един път дневно, в допълнение към стандартните грижи (напр. диуретици) за 30 месеца. Разпределянето на лечение е стратифицирано според наличието или липсата на вариант на TTR генотип, както и според изходната тежест на заболяването (клас по NYHA). Таблица 1 описва демографските и изходните характеристики на пациентите.

Таблица 1: Демографски и изходни характеристики на пациентите

Характеристика	Обединена група на тафамидис N=264	Плацебо N=177
Възраст – години		
Средна стойност (стандартно отклонение)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Медиана (минимум, максимум)	75 (46; 88)	74 (51; 89)
Пол – брой (%)		
Мъже	241 (91,3)	157 (88,7)
Жени	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR генотип – брой (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
Други	201 (76,1)	134 (75,7)
Клас по NYHA – брой (%)		
Клас I по NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Клас II по NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Клас III по NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Съкращения: ATTRm = вариантна транстиретинова амилоидоза; NYHA = Нюйоркската кардиологична асоциация.

Първичният анализ използва йерархична комбинация чрез прилагане на метода на Finkelstein-Schoenfeld (F-S) към смъртността по всякаква причина и честотата на хоспитализациите, свързани със сърдечносъдови причини, която се определя като броя пъти, в които даден участник е хоспитализиран (т.е. приет в болница) поради сърдечносъдова заболяемост. Методът сравнява всеки пациент с всеки друг пациент във всяка страта по двойки, като сравнението се извършва йерархично, първо въз основа на смъртността по всякаква причина, последвана от честотата на хоспитализациите, свързани със сърдечносъдови причини, когато пациентите не могат да бъдат разграничени въз основа на смъртността.

Този анализ показва значимо намаление ($p=0,0006$) на смъртността по всякаква причина и честотата на хоспитализациите, свързани със сърдечносъдови причини, в групата на тафамидис 20 mg и 80 mg спрямо плацебо (Таблица 2).

Таблица 2: Първичен анализ чрез метода на Finkelstein-Schoenfeld (F-S) на смъртността по всякаква причина и честотата на хоспитализациите, свързани със сърдечносъдови причини

Първичен анализ	Група на тафамидис N=264	Плацебо N=177
Брой (%) участници, живи* на месец 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Среден брой хоспитализации, свързани със сърдечносъдови причини, за 30 месеца (на пациент за година) сред участниците, живи на месец 30 [†]	0,297	0,455
p-стойност по метода F-S	0,0006	

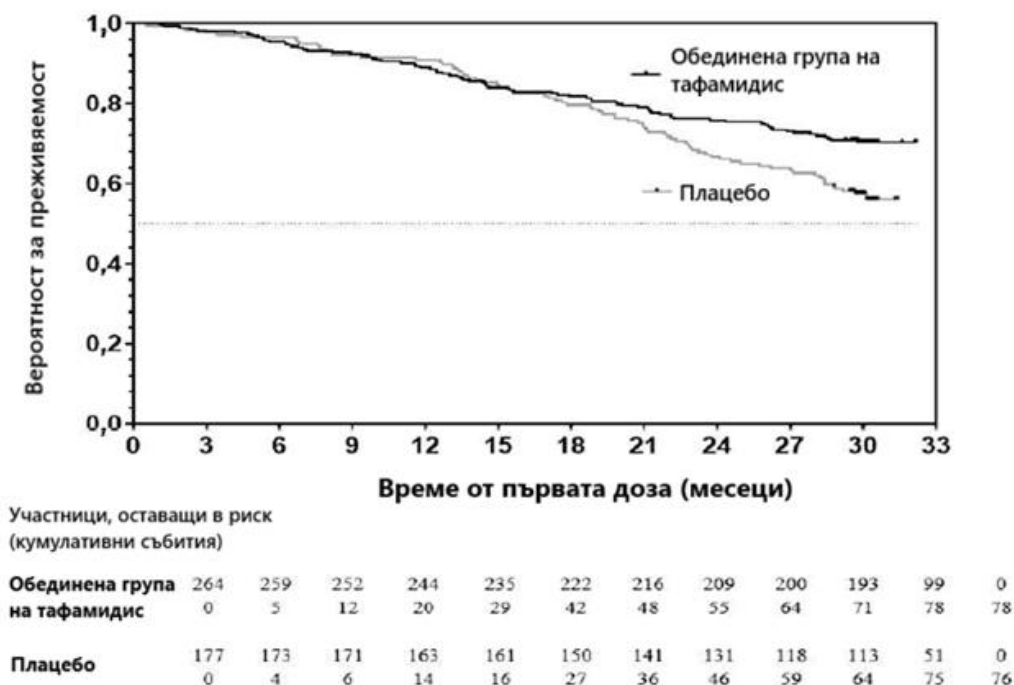
* Сърдечната трансплантация и имплантирането на механично устройство за подпомагане на сърдечната дейност се считат за показатели за приближаване на терминален стадий. Поради това тези участници се разглеждат в анализа като еквивалентни на смърт. Следователно такива участници не са включени в броя на „живите участници“ на месец 30, дори ако са живи въз основа на оценката на жизнения статус при проследяването на месец 30.

† Описателна средна стойност сред участниците, живи на месец 30.

Анализът на отделните компоненти на първичния анализ (смъртност по всякаква причина и хоспитализации, свързани със сърдечносъдови причини) също показва статистически значимо намаление за тафамидис спрямо плацебо.

Коефициентът на риск от модела на Сох за пропорционалност на риска за смъртност по всякаква причина за групата на тафамидис е 0,698 (95% CI 0,508; 0,958), което показва 30,2% намаление на риска от смърт спрямо групата на плацебо (p=0,0259). Криви на Каплан-Майер за времето до настъпване на събитие за смъртност по всякаква причина са представени на Фигура 1.

Фигура 1: Смъртност по всякаква причина*



* Сърдечните трансплантации и механичните устройства за подпомагане на сърдечната дейност се разглеждат като смърт. Коефициент на риск от модела на Сох за пропорционалност на риска с лечение, TTR генотип (TTR вариант и друг) и изходна класификация по Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) (класове I и II по NYHA, обединени, и клас III по NYHA) като фактори.

Налице са значимо по-малко хоспитализации, свързани със сърдечносъдови причини, при

тафамидис в сравнение с плацебо, с 32,4% намаление на риска (Таблица 3).

Таблица 3: Честота на хоспитализациите, свързани със сърдечносъдови причини

	Група на тафамидис N=264	Плацебо N=177
Общ брой (%) участници с хоспитализации, свързани със сърдечносъдови причини	138 (52,3)	107 (60,5)
Хоспитализации, свързани със сърдечносъдови причини, на година*	0,4750	0,7025
Разлика между групата на тафамидис и плацебо (относителен коефициент на риск)*	0,6761	
p-стойност*	< 0,0001	

Съкращение: NYHA = Нюйоркската кардиологична асоциация.

* Този анализ се основава на модел на Поасонова регресия с лечение, TTR генотип (вариантен и друг), изходна класификация по Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) (класове I и II по NYHA, обединени, и клас III по NYHA), взаимодействие между лечението и TTR генотипа и взаимодействие между лечението и изходната класификация по NYHA като фактори.

Ефектът от лечението с тафамидис върху функционалния капацитет и здравния статус е оценен съответно чрез 6-минутния тест за ходене (6MWT) и общия резултат по въпросника за кардиомиопатия на Канзас Сити (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary, KCCQ-OS) (съставен от домейните общи симптоми, физическо ограничение, качество на живот и социално ограничение). Значим ефект от лечението в полза на тафамидис се наблюдава за първи път на месец 6 и остава постоянен до месец 30 както по отношение на разстоянието при 6MWT, така и по отношение на резултата по KCCQ-OS (Таблица 4).

Таблица 4: 6MWT и KCCQ-OS и резултати по отделните домейни

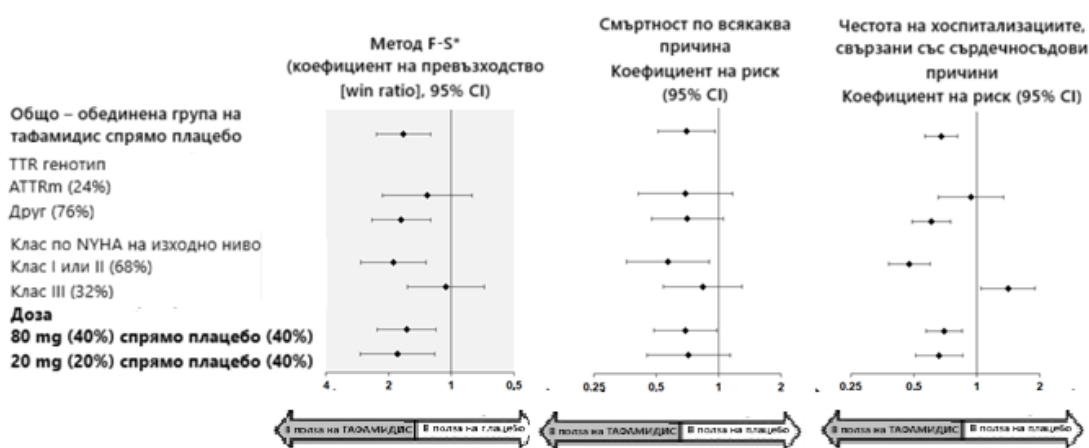
Крайни точки	Средна изходна стойност (SD)		Промяна от изходното ниво до месец 30, средна стойност по LS (SE)		Разлика в лечението спрямо плацебо средна стойност по LS (95% CI)	p-стойност
	Група на тафамидис N=264	Плацебо N=177	Група на тафамидис	Плацебо		
6MWT* (метра)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-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

* По-високите стойности показват по-добър здравен статус.

Съкращения: 6MWT = 6-минутен тест за ходене; KCCQ-OS = общ резултат по въпросника за кардиомиопатия на Канзас Сити; LS = най-малки квадрати; CI = доверителен интервал.

Резултатите по метода F-S, представени чрез коефициента на превъзходство (win ratio) за комбинираната крайна точка и нейните компоненти (смъртност по всякаква причина и честота на хоспитализациите, свързани със сърдечносъдови причини), последователно са в полза на тафамидис спрямо плацебо по дози и във всички подгрупи (вариантен и друг TTR генотип; класове I и II по NYHA и клас III по NYHA), с изключение на честотата на хоспитализациите, свързани със сърдечносъдови причини, при клас III по NYHA (Фигура 2), която е по-висока в групата, лекувана с тафамидис, в сравнение с плацебо (вж. точка 4.2). Анализите на 6MWT и KCCQ-OS също са в полза на тафамидис спрямо плацебо във всяка подгрупа.

Фигура 2: Резултати по метода F-S и компонентите му по подгрупа и доза



Съкращения: ATTRm = вариантна транстиретинова амилоидоза; F-S = Finkelstein-Schoenfeld; CI = доверителен интервал.

* Резултатите по метода F-S са представени чрез коефициент на превъзходство (въз основа на смъртността по всякаква причина и честотата на сърдечносъдовите хоспитализации). Коефициентът на превъзходство представлява броят двойки на лекувани пациенти „превъзходство“, разделен на броя двойки на пациенти на плацебо „превъзходство“.

Сърдечните трансплантации и механичните устройства за подпомагане на сърдечната дейност се разглеждат като смърт.

При прилагане на метода F-S към всяка група на дозиране поотделно тафамидис намалява комбинацията от смъртност по всякаква причина и честота на хоспитализациите, свързани със сърдечносъдови причини, както за дозата 80 mg, така и за дозата 20 mg, в сравнение с плацебо (съответно $p=0,0030$ и $p=0,0048$). Резултатите от първичния анализ, 6MWT на месец 30 и KCCQ-OS на месец 30 са статистически значими както за дозата 80 mg тафамидис меглумин, така и за дозата 20 mg тафамидис меглумин спрямо плацебо, като резултатите са сходни за двете дози.

Данни за ефикасността на тафамидис 61 mg не са налични, тъй като тази лекарствена форма не е оценявана в двойносляпото, плацебо контролирано, рандомизирано проучване фаза III. Относителната бионаличност на тафамидис 61 mg е сходна с тази на 80 mg тафамидис меглумин при стационарно състояние (вж. точка 5.2).

Супратерапевтична единична перорална доза от 400 mg тафамидис меглумин разтвор при здрави доброволци не показва удължаване на QTc интервала.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тафамидис във всички подгрупи на педиатричната популация с транстиретинова амилоидоза (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на меката капсула веднъж дневно максималната пикова концентрация (C_{max}) се постига за време (t_{max}) с медиана 4 часа за тафамидис 61 mg и 2 часа за тафамидис меглумин 80 mg (4 x 20 mg) след прилагане на гладно. Едновременното приемане на храна с високо съдържание на мазнини, висококалорийна храна, променя скоростта на абсорбция, но не и степента на абсорбция. Тези данни подкрепят приложението на тафамидис със или без храна.

Разпределение

Тафамидис се свързва във висока степен с протеините в плазмата (> 99%). Привидният обем на разпределение при стационарно състояние е 18,5 литра.

Степента на свързването на тафамидис с плазмените протеини е оценена като е използвана плазма от животни и хора. Афинитетът на тафамидис към TTR е по-висок, отколкото този към албумин. Поради това има вероятност тафамидис да се свързва преференциално с TTR в плазмата, независимо от значително по-високата концентрация на албумин (600 µM) спрямо TTR (3,6 µM).

Биотрансформация и елиминиране

Няма категорично доказателство за билиарна екскреция на тафамидис при хора. Въз основа на предклиничните данни се предполага, че тафамидис се метаболизира чрез глюкурониране и се екскретира чрез жлъчката. Този път на биотрансформация е възможен при хора, тъй като приблизително 59% от общата приложена доза се открива във фецеса и около 22% се открива в урината. Въз основа на популационните фармакокинетични резултати привидният перорален клирънс на тафамидис е 0,263 l/h, а популационният среден полуживот е приблизително 49 часа.

Линейност на доза и време

Експозицията на тафамидис меглумин, при прием веднъж дневно, се повишава с увеличаване на дозата до 480 mg единична доза и многократни дози до 80 mg/ден. Като цяло повишенията са пропорционални или почти пропорционални на дозата и клирънсът на тафамидис е стационарен във времето.

Относителната бионаличност на тафамидис 61 mg е сходна с тази на тафамидис меглумин 80 mg при стационарно състояние. Тафамидис и тафамидис меглумин не са взаимнозаменяеми на база mg.

Фармакокинетичните параметри са подобни след еднократно и многократно приложение на доза от 20 mg тафамидис меглумин, което показва липса на индуциране или инхибиране на метаболизма на тафамидис.

Резултатите от прилагане на 15 mg до 60 mg перорален разтвор тафамидис меглумин един път дневно в продължение на 14 дни показват, че стационарно състояние се постига до Ден 14.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните данни сочат намалена системна експозиция (около 40%) и увеличен общ клирънс (0,52 l/h спрямо 0,31 l/h) на тафамидис меглумин при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (скор от 7 до 9 включително по Child-Pugh) сравнено със здрави участници поради по-високата несвързана фракция на тафамидис. Тъй като пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане имат по-ниски нива на TTR отколкото здравите участници, не е необходимо адаптиране на дозата, тъй като стехиометрията на тафамидис с неговия прицелен протеин TTR би била достатъчна за стабилизирането на TTR тетрамера. Експозицията на тафамидис при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не е известна.

Бъбречно увреждане

Тафамидис не е специално оценен в нарочно проучване при пациенти с бъбречно увреждане. Влиянието на креатининовия клирънс върху фармакокинетиката на тафамидис е оценено при

популяционен фармакокинетичен анализ при пациенти с креатининов клирънс над 18 ml/min. Фармакокинетичните оценки не показват разлика в привидния перорален клирънс на тафамидис при пациенти с креатининов клирънс под 80 ml/min в сравнение с тези с креатининов клирънс, по-голям или равен на 80 ml/min. Коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане не се счита за необходимо.

Старческа възраст

Въз основа на резултатите от популяционната фармакокинетика индивиди ≥ 65 години имат средно 15% по-нисък очакван привиден перорален клирънс при стационарно състояние, сравнено с индивиди под 65-годишна възраст. Въпреки това разликата в клирънса води до $< 20\%$ повишение на средната C_{max} и AUC в сравнение с по-млади участници и не е клинично значима.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

In vitro данните показват, че тафамидис не инхибира значимо цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Не се очаква тафамидис да предизвика клинично значимо лекарствено взаимодействие, дължащо се на индукция на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

In vitro проучванията предполагат, че е малко вероятно тафамидис да предизвика лекарствени взаимодействия при клинично значими концентрации със субстрати на UDP глюкуронилтрансферазата (UGT) системно. Тафамидис може да инхибира чревната активност на UGT1A1.

Тафамидис показва нисък потенциал за инхибиране на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност (Multi-Drug Resistant Protein, MDR1) (познат също като Р-гликопротеин; Р-gp) системно и в стомашно-чревния (СЧ) тракт, транспортера на органични катиони 2 (OCT2), мултилекарствения и токсин-екструдирателен транспортер 1 (MATE1) и MATE2K, транспортиращия органични аниони полипептид 1B1 (OATP1B1) и OATP1B3 при клинично значими концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за фертилитет и ранно ембрионално развитие, генотоксичност и канцерогенен потенциал. В проучванията за токсичност при многократно прилагане и проучванията за канцерогенност черният дроб се оказва прицелен орган за токсичност при различните изследвани видове. Чернодробните ефекти се наблюдават при експозиции, приблизително равни на AUC при хора в стационарно състояние при клиничната доза от 61 mg тафамидис.

В проучване за токсичност за развитието при зайци са наблюдавани леко увеличение в скелетните малформации и промени, аборт при няколко женски, намалено ембриофетална преживяемост и намалено тегло на фетусите при експозиции, приблизително $\geq 2,1$ пъти AUC при хора при стационарно състояние при клиничната доза от 61 mg тафамидис.

В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове с тафамидис се отбелязва намалена преживяемост и намалено тегло на малките след приложение на майката по време на бременността и кърменето при дози от 15 и 30 mg/kg/ден. Намаленото тегло на малките при мъжките се свързва със забавеното сексуално съзряване (отделяне на препуциума) при 15 mg/kg/ден. Нарушено представяне в теста с воден лабиринт за учене и памет е наблюдавано при 15 mg/kg/ден. NOAEL за жизнеспособност и растеж в потомството на F1 поколението след прилагане на тафамидис на майката по време на бременност и кърмене е 5 mg/kg/ден (еквивалентна доза тафамидис при хора = 0,8 mg/kg/ден), доза, приблизително равна на клиничната доза от 61 mg тафамидис.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на капсулата

Желатин (Е 441)
Глицерол (Е 422)
Сорбитол, течен, частично дехидратиран (Е 420)
Железен оксид, червен (Е 172)
Пречистена вода

Капсулно съдържимо

Макрогол 400 (Е 1521)
Полисорбат 20 (Е 432)
Повидон
Бутилхидрокситолуен (Е 321)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 30 °С.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани блистери с единични дози от PVC/OPA/Alu/PVC-хартия/PET/Alu, всеки блистер съдържа 10 x 1 меки капсули.

Видове опаковки:

Опаковка по 30 x 1 меки капсули
Групова опаковка, съдържаща 90 x 1 (3 опаковки по 30 x 1) меки капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2065/001

EU/1/26/2065/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

или

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

или

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

или

„КЕВАРО ГРУП“ ЕООД
ул. „Царица Елеонора“ № 9, ет. 5, офис 23
1618 София, България

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР,

представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Тафамидис Accord (тафамидис) във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на Ръководството за медицинските специалисти, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Ръководството за медицинските специалисти цели повишаване на информираността на предписващите относно:

- Необходимостта да се съветват пациентите за подходящите предпазни мерки, когато се използва тафамидис, по-конкретно да се избягва бременност и необходимостта от използване на ефективни контрацептивни методи.
- Съветване на пациентките да информират незабавно своя лекар в случай на експозиция на тафамидис по време на (или в рамките на 1 месец преди) бременност, за да може лекарят да го докладва и оцени.
- Съветване на пациентите да се свържат със своя лекар за всякакви нежелани събития, докато приемат тафамидис, и напомняне на лекарите и фармацевтите за изискването да съобщават подозирани нежелани реакции, свързани с Тафамидис Accord (тафамидис).
- Клиничните критерии за диагностициране на АТТ_{Rh}-СМ преди предписване на тафамидис, за да се избегне приложение при неподходящи пациенти.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Опаковка по 30 x 1 меки капсули – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тафамидис Accord 61 mg меки капсули
тафамидис

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка мека капсула съдържа 61 mg микронизиран тафамидис.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Капсулата съдържа сорбитол (E 420). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Меки капсули

30 x 1 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

За да извадите капсулата: отделете едно блистерно гнездо и отлепете алуминиевото фолио.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява при температура над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2065/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Тафамидис Accord 61 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Групова опаковка по 90 (3 опаковки по 30 x 1) меки капсули – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тафамидис Accord 61 mg меки капсули
тафамидис

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка мека капсула съдържа 61 mg микронизиран тафамидис.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Капсулата съдържа сорбитол (E 420). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Меки капсули

Групова опаковка: 90 x 1 (3 опаковки с 30 x 1) меки капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

За да извадите капсулата: отделете едно блистерно гнездо и отлепете алуминиевото фолио.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява при температура над 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2065/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Тафамидис Accord 61 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Опаковка от 30 – за групова опаковка по 90 (3 опаковки по 30 x 1) меки капсули – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тафамидис Accord 61 mg меки капсули
тафамидис

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка мека капсула съдържа 61 mg микронизиран тафамидис.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Капсулата съдържа сорбитол (E 420). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Меки капсули

30 x 1 меки капсули. Част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

За да извадите капсулата: отделете едно блистерно гнездо и отлепете алуминиевото фолио.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява при температура над 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2065/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Тафамидис Accord 61 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

Перфорирани блистери с единични дози по 10 x 1 меки капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тафамидис Accord 61 mg **меки** капсули
тафамидис

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Перорално приложение

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Тафамидис Accord 61 mg меки капсули тафамидис (tafamidis)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Тафамидис Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Тафамидис Accord
3. Как да приемате Тафамидис Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Тафамидис Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Тафамидис Accord и за какво се използва

Тафамидис Accord съдържа активното вещество тафамидис.

Тафамидис Accord е лекарство, което лекува заболяване, наречено наследствена транстиретинова амилоидоза. Транстиретиновата амилоидоза се причинява от белтък, наречен транстиретин (TTR), който не работи правилно. TTR е протеин, който пренася други вещества, например хормони в организма.

При пациентите с това заболяване TTR се разкъсва и може да образува нишки, наречени амилоид. Амилоидът може да се натрупа между клетките на сърцето (познато като транстиретинова амилоидна кардиомиопатия или ATTR-СМ) и на други места в организма Ви. Амилоидът причинява симптомите на това заболяване. Когато се случи в сърцето, това пречи на нормалната му функция.

Тафамидис Accord може да предотврати разкъсването на TTR и образуването на амилоид. Това лекарство се използва за лечение на възрастни пациенти, чието сърце е засегнато (хора със симптоматична кардиомиопатия).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Тафамидис Accord

Не приемайте Тафамидис Accord

Ако сте алергични към тафамидис или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Тафамидис Accord.

- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват контрацепция, докато приемат Тафамидис Accord, и да продължат контрацепцията един месец след спиране на лечението с Тафамидис Accord. Липсват данни за употребата на Тафамидис Accord при бременни жени.

Деца и юноши

Децата и юношите нямат симптоми на транстиретинова амилоидоза. Ето защо Тафамидис Accord не се използва при деца и юноши.

Други лекарства и Тафамидис Accord

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните:

- нестероидни противовъзпалителни лекарства
- диуретични лекарства (напр. фуросемид, буметанид)
- противоракови лекарства (напр. метотрексат, иматиниб)
- статини (напр. розувастатин, аторвастатин)
- противосъсирващи лекарства (напр. аликсабан, ривароксабан)
- противовирусни лекарства (напр. озелтамивир, тенофовир, ганцикловир, адефовир, цидофовир, ламивудин, зидовудин, залцитабин)

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Не трябва да приемате Тафамидис Accord, ако сте бременна или кърмите.
- Ако можете да забременявате, трябва да използвате контрацептивни средства по време на лечението и в продължение на един месец след спиране на лечението.

Шофиране и работа с машини

Смята се, че Тафамидис Accord не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Тафамидис Accord съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа не повече от 25 mg сорбитол във всяка капсула. Сорбитолът е източник на фруктоза.

3. Как да приемате Тафамидис Accord

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една капсула Тафамидис Accord 61 mg (тафамидис), приета един път дневно.

Ако повърнете след като приемете това лекарство и откриете цяла капсулата Тафамидис Accord, трябва да вземете една допълнителна доза Тафамидис Accord в същия ден; ако не можете да откриете капсулата Тафамидис Accord, тогава не е необходима допълнителна доза Тафамидис Accord и може да продължите приема на Тафамидис Accord както обикновено на следващия ден.

Начин на приложение

Тафамидис Accord е за перорално приложение.

Меката капсула трябва да се поглъща цяла, да не се разчупва или разрязва (тъй като съдържа суспензия, вж. точка 6).

Капсулата може да се приема със или без храна.

Указания за отваряне на блистерите

- Откъснете едно блистерно гнездо по перфорираната линия.
- Отлепете алуминиевото фолио.

Ако сте приели повече от необходимата доза Тафамидис Accord

Не трябва да приемате повече капсули, отколкото Ви е казал Вашият лекар. Свържете се с Вашия лекар, ако сте приели повече капсули, отколкото Ви е казано да вземате.

Ако сте пропуснали да приемете Тафамидис Accord

Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете Вашите капсули веднага щом се сетите. Ако това е в рамките на 6 часа преди следващата Ви доза, оставете пропуснатата доза и вземете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Тафамидис Accord

Не спирайте приема на Тафамидис Accord без да сте говорили предварително с Вашия лекар. Тъй като Тафамидис Accord действа, като стабилизира TTR протеина, ако спрете приема на Тафамидис Accord, протеинът няма да бъде стабилизирани повече и заболяването Ви може да прогресира.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души, са описани по-долу:

- Диария
- Обрив, сърбеж

В клиничните проучвания нежеланите реакции при пациентите, приемащи тафамидис, като цяло са били сходни с тези при пациентите, които не са приемали тафамидис. При пациентите с ATTR-СМ, лекувани с тафамидис, по-често се съобщават флатуленция и повишени стойности на показателите за чернодробната функция.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Тафамидис Accord

Да не се съхранява при температура над 30 °C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Тафамидис Accord

- Активно вещество: тафамидис. Всяка капсула съдържа 61 mg микронизиран тафамидис.
- Други съставки: желатин (E 441), глицерол (E 422), сорбитол, течен, частично дехидратиран (E 420 [вж. точка 2 „Тафамидис Accord съдържа сорбитол“]), червен железен оксид (E 172), пречистена вода, макрогол 400 (E 1521), полисорбат 20 (E 432), повидон, бутилхидрокситолуен (E 321)

Как изглежда Тафамидис Accord и какво съдържа опаковката

Червеникавокафяви, непрозрачни, продълговати меки желатинови капсули, с дължина приблизително 19,5 mm, с маркировка „61“ от едната страна на капсулите, съдържащи бяла до розово оцветена суспензия.

Тафамидис Accord се предлага в два вида опаковки от PVC/OPA/Alu/PVC-хартия/PET/Alu, перфорирани блистери с единични дози (всеки блистер съдържа 10 x 1 меки капсули):

- опаковка по 30 x 1 меки капсули;
- груповая опаковка по 90 x 1 меки капсули, съставена от 3 картонени опаковки, всяка съдържаща 30 x 1 меки капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

или

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

или

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

или

„КЕВАРО ГРУП“ ЕООД
ул. „Царица Елеонора“ № 9, ет. 5, офис 23
1618 София, България

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.