

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tafamidis Accord 61 mg μαλακά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 61 mg μικροκονιοποιημένης ταφαμίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε μαλακό καψάκιο δεν περιέχει περισσότερα από 25 mg σορβιτόλης (E 420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακό καψάκιο.

Καφεκόκκινα, αδιαφανή, επιμήκη, μαλακά καψάκια ζελατίνης, μήκους περίπου 19,5 mm, τα οποία φέρουν τη σήμανση «61» σε μία τους πλευρά και περιέχουν ένα εναιώρημα λευκού έως ροζ χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tafamidis Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχετιζόμενης με την τρανσθυρετίνη κληρονομικής αμυλοείδωσης σε ενήλικες ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια (ATTRh-CM).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό την επίβλεψη ενός ιατρού με γνώση στην αντιμετώπιση ασθενών με αμυλοείδωση ή μυοκαρδιοπάθεια.

Όταν υπάρχει υποψία σε ασθενείς που παρουσιάζουν συγκεκριμένο ιατρικό ιστορικό ή σημεία καρδιακής ανεπάρκειας ή μυοκαρδιοπάθειας, η αιτιολογική διάγνωση πρέπει να γίνει από έναν ιατρό με γνώση στην αντιμετώπιση της αμυλοείδωσης ή της μυοκαρδιοπάθειας, για την επιβεβαίωση της ATTRh-CM και τον αποκλεισμό της AL αμυλοείδωσης πριν από την έναρξη της ταφαμίδης, με τη χρήση κατάλληλων εργαλείων αξιολόγησης, όπως: σπινθηρογράφημα οστών και εξέταση αίματος/ούρων ή/και ιστολογική αξιολόγηση με βιοψία και γονοτυπικός προσδιορισμός της τρανσθυρετίνης (TTR), ώστε να χαρακτηριστεί ως κληρονομική.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο Tafamidis Accord 61 mg (ταφαμίδα) χορηγούμενο από στόματος μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tafamidis Accord 61 mg (ταφαμίδα) αντιστοιχεί σε 80 mg ταφαμίδα μεγλουμίνης. Η ταφαμίδα και η ταφαμίδα μεγλουμίνης δεν είναι εναλλάξιμες με βάση την ανά mg περιεκτικότητά τους (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Tafamidis Accord θα πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατόν πιο νωρίς στην πορεία της νόσου, όταν το κλινικό όφελος ως προς την επιδείνωση της νόσου μπορεί να είναι πιο εμφανές. Αντίστροφα, όταν η καρδιακή βλάβη που σχετίζεται με το αμυλοειδές είναι πιο προχωρημένη, όπως κατηγορίας III κατά

NYHA, η απόφαση για την έναρξη ή τη διατήρηση της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται κατά την κρίση του ιατρού με γνώση στην αντιμετώπιση ασθενών με αμυλοείδωση ή μυοκαρδιοπάθεια (βλ. παράγραφο 5.1). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς κατηγορίας IV κατά NYHA.

Εάν προκύψει έμετος μετά τη χορήγηση και αναγνωριστεί το άθικτο καψάκιο του Tafamidis Accord, τότε θα πρέπει να χορηγηθεί μία επιπλέον δόση του Tafamidis Accord, εάν είναι δυνατόν. Εάν δεν αναγνωριστεί κανένα καψάκιο, τότε δεν απαιτείται επιπλέον δόση και η χορήγηση συνεχίζεται την επόμενη ημέρα ως συνήθως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική ή ήπια και μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από ή ίση με 30 ml/min). Η ταφαμίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας και συνιστάται προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ταφαμίδης στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα μαλακά καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην συνθλίβονται ή τεμαχίζονται (καθώς περιέχουν εναιώρημα, βλ. παράγραφο 3). Το Tafamidis Accord μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης όταν λαμβάνουν την ταφαμίδη και να συνεχίζουν να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης για 1 μήνα μετά από τη διακοπή της θεραπείας με ταφαμίδη (βλ. παράγραφο 4.6).

Η ταφαμίδη πρέπει να προστίθεται στην καθιερωμένη θεραπεία ασθενών με σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοείδωση. Οι ιατροί πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς και να συνεχίζουν να αξιολογούν την ανάγκη για άλλη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για μεταμόσχευση οργάνου, ως μέρος της καθιερωμένης θεραπείας. Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ταφαμίδης κατόπιν μεταμόσχευσης οργάνου, η ταφαμίδη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση οργάνου.

Μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας και μείωση της θυροξίνης (βλ. παράγραφο 4.5 και 4.8).

Η συγχορήγηση ταφαμίδης με υποστρώματα της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP) ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση στο υπόστρωμα της BCRP. Σε περίπτωση συγχορήγησης, οι

ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το υπόστρωμα της BCRP, και μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του υποστρώματος της BCRP (βλ. παράγραφο 4.5).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει περισσότερα από 25 mg σορβιτόλης σε κάθε καψάκιο. Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης.

Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Η ποσότητα της σορβιτόλης στα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων, που χορηγούνται ταυτόχρονα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μια κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, τα 20 mg ταφαμίδη μεγλουμίνης δεν προκάλεσε επαγωγή ή αναστολή του ενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450.

In vitro η ταφαμίδη αναστέλλει τον μεταφορέα εκροής BCRP στη δόση ταφαμίδης των 61 mg/ημέρα με $IC_{50}=1,16 \mu M$ και ενδέχεται να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις με υποστρώματα αυτού του μεταφορέα (π.χ. μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, απιζαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, ιματινίμη). Σε μια κλινική μελέτη σε υγιείς συμμετέχοντες, η έκθεση του υποστρώματος της BCRP ροσουβαστατίνης αυξήθηκε περίπου στο διπλάσιο μετά από πολλαπλές ημερήσιες δόσεις ταφαμίδης 61 mg. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το υπόστρωμα της BCRP, όταν αυτό χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με την ταφαμίδη. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του υποστρώματος της BCRP (βλ. παράγραφο 4.4).

Ομοίως, η ταφαμίδη αναστέλλει τους μεταφορείς πρόσληψης OAT1 και OAT3 (μεταφορείς οργανικών ανιόντων) με $IC_{50}=2,9 \mu M$ και $IC_{50}=2,36 \mu M$, αντίστοιχα, και ενδέχεται να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, βουμετανίδη, φουροσεμίδη, λαμβουδίνη, μεθοτρεξάτη, οσελταμιβίρη, τενοφοβίρη, γκανκυκλοβίρη, αδεφοβίρη, σιδοφοβίρη, ζιδοβουδίνη, ζαλσιταβίνη). Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, οι μέγιστες προβλεπόμενες αλλαγές στην AUC των υποστρωμάτων των OAT1 και OAT3 προσδιορίστηκε ότι είναι χαμηλότερες από 1,25 για τη δόση των 61 mg της ταφαμίδης. Συνεπώς, η αναστολή των μεταφορέων OAT1 ή OAT3 από την ταφαμίδη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης για την αξιολόγηση της επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ταφαμίδη.

Ανωμαλία εργαστηριακής εξέτασης

Η ταφαμίδη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ολικής θυροξίνης στον ορό χωρίς συνοδό αλλαγή της ελεύθερης θυροξίνης (T4) ή της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Αυτή η παρατήρηση για τις τιμές ολικής θυροξίνης μπορεί να είναι αποτέλεσμα της μειωμένης δέσμευσης της θυροξίνης ή της παρεκτόπισης από την TTR, λόγω της υψηλής συγγένειας δέσμευσης που έχει η ταφαμίδη στον υποδοχέα θυροξίνης της TTR. Δεν έχουν παρατηρηθεί αντίστοιχα κλινικά ευρήματα συμβατά με δυσλειτουργία του θυρεοειδούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αντισυλληπτικά μέτρα από γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την ταφαμίδη και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας, λόγω της παρατεταμένης ημίσειας ζωής.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ταφαμίδης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπτυξιακή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ταφαμίδα δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα δεδομένα από ζώα έχουν δείξει ότι η ταφαμίδα απεκκρίνεται στο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ταφαμίδα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν έχει παρατηρηθεί δυσλειτουργία ως προς τη γονιμότητα σε μη κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και το φαρμακοκινητικό προφίλ, η ταφαμίδα θεωρείται ότι δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα δεδομένα ασφάλειας εκφράζουν την έκθεση 176 ασθενών με ATTR-CM σε 80 mg (χορηγούμενα ως 4 x 20 mg) ταφαμίδα μεγλυμίνης χορηγούμενη καθημερινά σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 30 μηνών σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ATTR-CM (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων σε ασθενείς υπό θεραπεία με 80 mg ταφαμίδα μεγλυμίνης ήταν γενικά παρόμοια και συγκρίσιμη με αυτή των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάντα αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με ταφαμίδα μεγλυμίνης 80 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: μετεωρισμός, [8 ασθενείς (4,5%) έναντι 3 ασθενών (1,7%)] και αυξημένη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας [6 ασθενείς (3,4%) έναντι 2 ασθενών (1,1%)]. Σχέση συσχέτισης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Δεδομένα ασφαλείας για την ταφαμίδα 61 mg είναι διαθέσιμα από την ανοικτής επισημάνσης μακροχρόνια μελέτη επέκτασής της.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος (SOC) του MedDRA και ανά κατηγορίες συχνότητας με χρήση της τυπικής συνθήκης: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα προέρχονται από αθροιστικά κλινικά δεδομένα σε συμμετέχοντες με ATTR-CM.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Κνησμός

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπάρχει ελάχιστη κλινική εμπειρία με την υπερδοσολογία. Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, δύο ασθενείς που διαγνώστηκαν με ATTR-CM κατάποσαν ακούσια μία δόση ταφαμίδης μεγλουμίνης 160 mg χωρίς την εμφάνιση οποιωνδήποτε σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Η υψηλότερη δόση ταφαμίδης μεγλουμίνης που χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές σε μια κλινική δοκιμή ήταν 480 mg ως εφάπαξ δόση. Αναφέρθηκε μία σχετιζόμενη με τη θεραπεία ανεπιθύμητη ενέργεια ήπιας κριθής σε αυτήν τη δόση.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εφαρμόζονται τα τυπικά υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, κωδικός ATC: N07XX08

Μηχανισμός δράσης

Η ταφαμίδη είναι ένας εκλεκτικός σταθεροποιητής της TTR. Η ταφαμίδη δεσμεύεται στην TTR στις θέσεις δέσμευσης της θυροξίνης, σταθεροποιώντας το τετραμερές και επιβραδύνοντας τον διαχωρισμό σε μονομερή, το ρυθμο-καθοριστικό βήμα στη διαδικασία της αμυλοειδογένεσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοείδωση είναι μια κατάσταση που προκαλεί βαριά αναπηρία που επάγεται από τη συσσώρευση διαφόρων αδιάλυτων ινωδών πρωτεϊνών, ή αμυλοειδούς, εντός των ιστών, σε ποσότητες ικανές να επηρεάσουν τη φυσιολογική λειτουργία. Ο διαχωρισμός του τετραμερούς τρανσθυρετίνης σε μονομερή είναι το ρυθμο-καθοριστικό βήμα στην παθογένεια της αμυλοείδωσης σχετιζόμενης με την τρανσθυρετίνη. Τα αναδιπλούμενα μονομερή υφίστανται μερική αλλοίωση ώστε να παράγουν εναλλακτικά αναδιπλούμενα μονομερή αμυλοειδογενή ενδιάμεσα προϊόντα. Στη συνέχεια, αυτά τα ενδιάμεσα προϊόντα συναθροίζονται λανθασμένα σε διαλυτά ολιγομερή, προνημάτια, νημάτια και αμυλοειδή ινίδια. Η ταφαμίδη δεσμεύεται με αρνητική συνεργατικότητα στις δύο θέσεις δέσμευσης της θυροξίνης στη φυσική τετραμερή μορφή τρανσθυρετίνης, αποτρέποντας τον διαχωρισμό σε μονομερή. Η αναστολή του διαχωρισμού του τετραμερούς TTR αποτελεί το σκεπτικό για τη χρήση της ταφαμίδης σε ασθενείς με ATTRh-CM.

Χρησιμοποιήθηκε μια δοκιμασία σταθεροποίησης της TTR ως φαρμακοδυναμικός δείκτης και αξιολόγησε τη σταθερότητα του τετραμερούς TTR.

Η ταφαμίδη σταθεροποίησε τα τετραμερή 14 παραλλαγών TTR που εξετάστηκαν κλινικά μετά από χορήγηση δόσης ταφαμίδης μια φορά ημερησίως. Η ταφαμίδη σταθεροποίησε επίσης το τετραμερές της TTR για 25 παραλλαγές που εξετάστηκαν *ex vivo*, καταδεικνύοντας συνεπώς τη σταθεροποίηση της TTR 40 αμυλοειδογενών γονοτύπων TTR.

Σε μια πολυκεντρική, διεθνή, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη (βλέπε παράγραφο Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια), παρατηρήθηκε σταθεροποίηση της TTR τον Μήνα 1 και διατηρήθηκε έως και τον Μήνα 30.

Οι βιολογικοί δείκτες που σχετίζονταν με καρδιακή ανεπάρκεια (NT-proBNP και Τροπονίνη Ι) ήταν υπέρ της ταφαμίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα καταδείχθηκε σε μια πολυκεντρική, διεθνή, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη 3 σκελών σε 441 ασθενείς, εκ των οποίων 106 ασθενείς με ATTRh-CM.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ταφαμίδα μεγλουμίνης 20 mg (n=88) ή 80 mg [χορηγούμενα ως τέσσερα καψάκια των 20 mg ταφαμίδης μεγλουμίνης] (n=176) είτε αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου (n=177) μια φορά ημερησίως επιπρόσθετα της καθιερωμένης θεραπείας (π.χ. διουρητικά) για 30 μήνες. Ο καθορισμός της θεραπείας στρωματοποιήθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία μιας παραλλαγής του γονοτύπου της TTR, καθώς επίσης και από τη βαρύτητα της νόσου κατά την έναρξη (κατηγορία NYHA). Ο Πίνακας 1 περιγράφει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη των ασθενών.

Πίνακας 1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη των ασθενών

Χαρακτηριστικό	Συγκεντρωτικά για την ταφαμίδα N=264	Εικονικό φάρμακο N = 177
Ηλικία — έτη		
Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Φύλο — αριθμός (%)		
Άρρεν	241 (91,3)	157 (88,7)
Θήλυ	23 (8,7)	20 (11,3)
Γονότυπος TTR — αριθμός (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
Άλλος	201 (76,1)	134 (75,7)
Κατηγορία NYHA — αριθμός (%)		
Κατηγορία NYHA I	24 (9,1)	13 (7,3)
Κατηγορία NYHA II	162 (61,4)	101 (57,1)
Κατηγορία NYHA III	78 (29,5)	63 (35,6)

Συντμήσεις: ATTRm= μεταλλαγμένο αμυλοειδές τρανσθυρετίνης NYHA=Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης.

Η κύρια ανάλυση χρησιμοποίησε ιεραρχικό συνδυασμό, εφαρμόζοντας τη μέθοδο Finkelstein-Schoenfeld (F-S) στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και στη συχνότητα των νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών, οι οποίες ορίζονται ως ο αριθμός των φορών που νοσηλεύεται ένας ασθενής (δηλαδή εισάγεται στο νοσοκομείο) για νοσηρότητα που σχετίζεται με το καρδιαγγειακό σύστημα. Η μέθοδος συνέκρινε κάθε ασθενή με κάθε άλλον ασθενή εντός κάθε στρώματος κατά ζεύγη, προχωρώντας με ιεραρχικό τρόπο, χρησιμοποιώντας τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, ακολουθούμενη από τη συχνότητα των νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών, όταν οι ασθενείς δεν μπορούν να διαφοροποιηθούν με βάση τη θνησιμότητα.

Αυτή η ανάλυση κατέδειξε σημαντική μείωση ($p=0,0006$) στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και στη συχνότητα των νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών στη συγκεντρωτική ομάδα δόσης ταφαμίδης 20 mg και 80 mg έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Κύρια ανάλυση με χρήση της μεθόδου Finkelstein-Schoenfeld (F-S) για τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και τη συχνότητα των νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών

Κύρια ανάλυση	Συγκεντρωτικά για την ταφαμίδη N=264	Εικονικό φάρμακο N = 177
Αριθμός (%) ασθενών που ήταν ζωντανοί* κατά τον μήνα 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Μέσος αριθμός νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών κατά τη διάρκεια των 30 μηνών (ανά ασθενή ανά έτος) μεταξύ όσων ήταν ζωντανοί κατά τον μήνα 30 [†]	0,297	0,455
Τιμή p από τη μέθοδο F-S	0,0006	

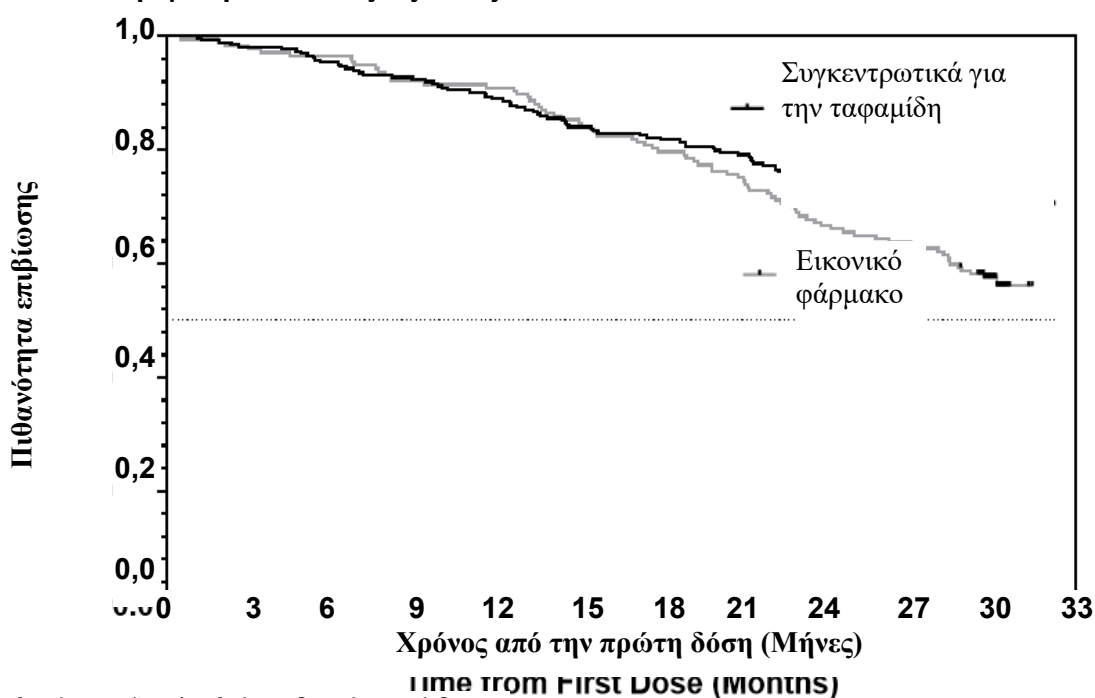
* Η μεταμόσχευση καρδιάς και η εμφύτευση συσκευής μηχανικής υποβοήθησης της καρδιάς θεωρούνται δείκτες επιδείνωσης της νόσου σε τελικό στάδιο. Για αυτόν το λόγο, αυτοί οι ασθενείς αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο όπως και αν θα είχαν πεθάνει. Συνεπώς, αυτοί οι ασθενείς δεν συμπεριλήφθηκαν στον «Αριθμός ασθενών που ήταν ζωντανοί κατά τον μήνα 30», ακόμη και εάν αυτοί οι ασθενείς είναι ζωντανοί κατά την αξιολόγηση επανελέγχου της κατάστασης επιβίωσης στους 30 μήνες.

[†] Περιγραφικός μέσος όρος μεταξύ όσων είχαν επιβιώσει στους 30 μήνες.

Η ανάλυση των μεμονωμένων συνιστωσών της κύριας ανάλυσης (θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και της νοσηλείας λόγω καρδιαγγειακών αιτιών) κατέδειξε επίσης σημαντικές μειώσεις της ταφαμίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η αναλογία κινδύνου από το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox για τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες συγκεντρωτικά για την ταφαμίδη ήταν 0,698 (95% CI 0,508, 0,958), υποδεικνύοντας μία μείωση κατά 30,2% του κινδύνου θανάτου σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p=0,0259). Ένα σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες έναντι του χρόνου παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1: Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες*



Ασθενείς που εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο
(Συγκεντρωτικά συμβάντα)

Συγκεντρωτικά για την ταφαμίδη	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
	0	5	12	20	29	42	48	55	64	71	78	78
Εικονικό φάρμακο	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

* Οι μεταμοσχεύσεις καρδιάς και οι συσκευές μηχανικής υποβοήθησης της καρδιάς αντιμετωπίζονται ως θάνατοι. Αναλογία κινδύνου από το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox με τη θεραπεία, γονότυπος TTR (παράλλαξη και άλλος) και ταξινόμηση Καρδιολογικής Εταιρείας Νέας Υόρκης (NYHA) κατά την έναρξη (Κατηγορίες NYHA I και II συνδυαστικά και κατηγορία NYHA III) ως παράγοντες.

Υπήρχαν σημαντικά λιγότερες νοσηλείες λόγω καρδιαγγειακών αιτιών με την ταφαμίδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, με μείωση του κινδύνου κατά 32,4% (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Συχνότητα νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών

	Συγκεντρωτικά για την ταφαμίδη N=264	Εικονικό φάρμακο N = 177
Συνολικός (%) αριθμός ασθενών με νοσηλείες λόγω καρδιαγγειακών αιτιών	138 (52,3)	107 (60,5)
Νοσηλείες λόγω καρδιαγγειακών αιτιών ανά έτος*	0,4750	0,7025
Διαφορά για τη θεραπεία συγκεντρωτικά για την ταφαμίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου (αναλογία σχετικού κινδύνου)*	0,6761	
Τιμή p*	< 0,0001	

Συντομογραφία: NYHA=Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης.

* Αυτή η ανάλυση βασίστηκε σε μοντέλο παλινδρόμησης Poisson με τη θεραπεία, γονότυπος TTR (παραλλαγή και άλλος), ταξινόμηση Καρδιολογικής Εταιρείας Νέας Υόρκης (NYHA) κατά την έναρξη (Κατηγορίες NYHA I και II συνδυαστικά και κατηγορία NYHA III), αλληλεπίδραση θεραπείας ανά γονότυπο TTR και τους όρους αλληλεπίδρασης της θεραπείας βάση κατηγοριοποίησης κατά NYHA κατά την έναρξη ως παράγοντες.

Η επίδραση της θεραπείας με την ταφαμίδη στη λειτουργική ικανότητα και στην κατάσταση της υγείας αξιολογήθηκε με την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT) και με τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου μυοκαρδιοπάθειας του Kansas City-Συνολική σύνοψη (KCCQ-OS) (αποτελείται από τους τομείς συνολικών συμπτωμάτων, περιορισμού φυσικής δραστηριότητας, ποιότητας ζωής και περιορισμού κοινωνικής δραστηριότητας), αντίστοιχα. Σημαντική επίδραση της θεραπείας υπέρ της ταφαμίδης παρατηρήθηκε αρχικά τον Μήνα 6 και παρέμεινε σταθερή έως τον Μήνα 30, τόσο στην απόσταση 6MWT όσο και στη βαθμολογία KCCQ-OS (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: 6MWT και βαθμολογίες KCCQ-OS και συνιστωσών τομέων

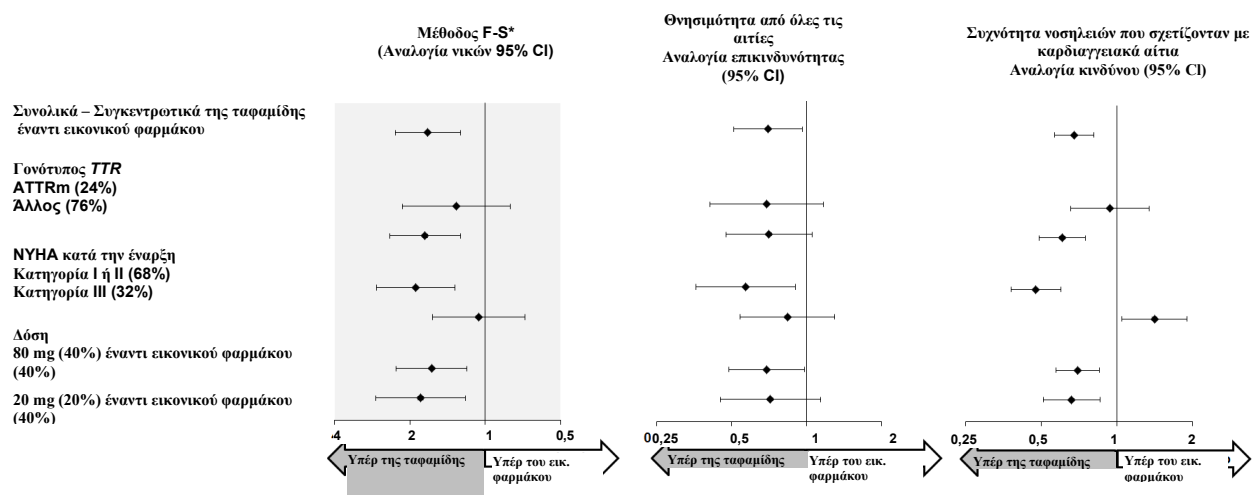
Καταληκτικά σημεία	Μέση τιμή κατά την έναρξη (SD)		Μεταβολή από την έναρξη έως τον Μήνα 30, LS mean (SE)		Διαφορά της θεραπείας από το εικονικό φάρμακο LS mean (95% CI)	Τιμή p
	Συγκεντρωτικά για την ταφαμίδη N=264	Εικονικό φάρμακο N=177	Συγκεντρωτικά για την ταφαμίδη	Εικονικό φάρμακο		
6MWT* (μέτρα)	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

* Οι υψηλότερες τιμές υποδεικνύουν καλύτερη κατάσταση υγείας.

Συντομογραφίες: 6MWT=εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, KCCQ-OS=Ερωτηματολόγιο μυοκαρδιοπάθειας του Kansas City-Συνολική σύνοψη, LS=ελάχιστο τετράγωνο, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

Τα αποτελέσματα από τη μέθοδο F-S που αντιπροσωπεύονται από την αναλογία νικών για το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο και τις συνιστώσες του (θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και συχνότητα νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών) ευνοούσαν σταθερά την ταφαμίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου ανά δόση και σε όλες τις υποομάδες (παραλλαγή, άλλος και Κατηγορία I και II, καθώς και III κατά NYHA), εκτός από τη συχνότητα νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών στην κατηγορία III κατά NYHA (Εικόνα 2), που είναι υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με ταφαμίδη, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.2). Οι αναλύσεις της 6MWT και του KCCQ-OS ευνοούσαν επίσης την ταφαμίδη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο εντός κάθε υποομάδας.

Εικόνα 2: Αποτελέσματα από τη μέθοδο F-S και συνιστώσες ανά υποομάδα και δόση



Συντομογραφίες: ATTRm=αμυλοειδής τρυσθυρετίνης παραλλαγής, F-S=Finkelstein-Schoenfeld, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

* Τα αποτελέσματα από τη μέθοδο F-S παρουσιάζονται με χρήση της αναλογίας νικών (με βάση τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και τη συχνότητα νοσηλείων λόγω καρδιαγγειακών αιτιών). Η αναλογία νικών είναι ο αριθμός των ζευγών «νικών» των ασθενών που έλαβαν θεραπεία προς τον αριθμό ζευγών «νικών» των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι μεταμοσχεύσεις καρδιάς και οι συσκευές μηχανικής υποβοήθησης της καρδιάς αντιμετωπίζονται ως θάνατοι.

Εφαρμόζοντας τη μέθοδο F-S σε κάθε ομάδα ξεχωριστά, την ταφαμίδη μείωσε τον συνδυασμό της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και τη συχνότητα των νοσηλείων λόγω καρδιαγγειακών αιτιών, για τις δόσεις και των 80 mg και των 20 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p=0,0030$ και $p=0,0048$, αντιστοίχως). Τα αποτελέσματα της κύριας ανάλυσης, 6MWT κατά τον Μήνα 30 και KCCQ-OS κατά τον Μήνα 30, ήταν στατιστικά σημαντικά και για την ταφαμίδη μεγλυμίνης 80 mg και 20 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, με παρόμοια αποτελέσματα και στις δύο δόσεις.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για την ταφαμίδη 61 mg δεν είναι διαθέσιμα, καθώς αυτή η μορφή δεν αξιολογήθηκε στη διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της ταφαμίδης 61 mg είναι παρόμοια με την ταφαμίδη μεγλυμίνης 80 mg, σε σταθερή κατάσταση (βλ. παράγραφο 5.2).

Η χορήγηση μιας από στόματος υπερθεραπευτικής εφάπαξ δόσης διαλύματος ταφαμίδης μεγλυμίνης 400 mg σε υγιείς εθελοντές δεν έδειξε παράταση του διαστήματος QTc.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ταφαμίδη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη σχετιζόμενη με την τρυσθυρετίνη αμυλοειδωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση του μαλακού καψακίου μια φορά ημερησίως, η μέγιστη, συγκέντρωση (C_{max}) επιτυγχάνεται εντός διάμεσου χρόνου (t_{max}) διάρκειας 4 ωρών για την ταφαμίδη 61 mg και 2 ωρών για την ταφαμίδη μεγλυμίνης 80 mg (4 x 20 mg) μετά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Η ταυτόχρονη χορήγηση γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, με πολλές θερμίδες μετέβαλε τον ρυθμό απορρόφησης, αλλά όχι την έκταση της απορρόφησης. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη χορήγηση της ταφαμίδης με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η ταφαμίδη έχει υψηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες (> 99%) στο πλάσμα. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 18,5 λίτρα.

Η έκταση της δέσμευσης της ταφαμίδης στις πρωτεΐνες του πλάσματος έχει αξιολογηθεί με χρήση πλάσματος ζώων και ανθρώπων. Η συγγένεια της ταφαμίδης με την TTR είναι μεγαλύτερη από αυτήν με την αλβουμίνη. Συνεπώς, στο πλάσμα, η ταφαμίδα είναι πιθανόν να δεσμεύεται κατά προτίμηση στην TTR, παρά τη σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση της αλβουμίνης (600 μM) σε σχέση με την TTR (3,6 μM).

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Δεν υπάρχει καμία σαφής ένδειξη χολικής απέκκρισης της ταφαμίδης στους ανθρώπους. Βάσει των προκλινικών δεδομένων, υποδεικνύεται ότι η ταφαμίδα μεταβολίζεται μέσω γλυκουρονιδώσης και απεκκρίνεται μέσω της χολής. Αυτή η οδός βιομετατροπής είναι εύλογη σε ανθρώπους, καθώς το 59% περίπου της χορηγούμενης συνολικής δόσης ανακτάται στα κόπρανα και το 22% περίπου ανακτάται στα ούρα. Βάσει των αποτελεσμάτων της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, η φαινομενική κάθαρση από το στόμα της ταφαμίδης είναι 0,263 l/ώρα και η μέση ημίσεια ζωή στον πληθυσμό είναι περίπου 49 ώρες.

Γραμμικότητα δόσης και χρόνου

Η έκθεση από δοσολογία μια φορά ημερησίως με την ταφαμίδα μεγλουμίνης αυξήθηκε με την αύξηση της δόσης έως και τα 480 mg εφάπαξ δόσης και πολλαπλές δόσεις έως και 80 mg/ημέρα. Γενικά, οι αυξήσεις ήταν ανάλογες ή σχεδόν ανάλογες της δόσης και η κάθαρση της ταφαμίδης ήταν σταθερή με την πάροδο του χρόνου.

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της ταφαμίδης 61 mg είναι παρόμοια με την ταφαμίδα μεγλουμίνης 80 mg σε σταθερή κατάσταση. Η ταφαμίδα και η ταφαμίδα μεγλουμίνης δεν είναι εναλλάξιμες με βάση την ανά mg περιεκτικότητά τους.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες μετά από την εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης ταφαμίδης μεγλουμίνης 20 mg, υποδεικνύοντας έλλειψη επαγωγής ή αναστολής του μεταβολισμού της ταφαμίδης.

Τα αποτελέσματα της δοσολογίας με πόσιμο διάλυμα ταφαμίδης μεγλουμίνης 15 mg έως 60 mg μια φορά ημερησίως για 14 ημέρες έδειξαν ότι η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε την 14^η ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα υπέδειξαν μειωμένη συστηματική έκθεση στην ταφαμίδα μεγλουμίνης (περίπου 40%) και αυξημένη ολική κάθαρση (0,52 l/ώρα έναντι 0,31 l/ώρα) σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βαθμολογία Child-Pugh 7-9 συνολικά) σε σύγκριση με υγιή άτομα λόγω του μεγαλύτερου μη δεσμευμένου κλάσματος της ταφαμίδης. Καθώς οι ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας έχουν χαμηλότερα επίπεδα TTR από τα υγιή άτομα, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας εφόσον η στοιχειομετρία της ταφαμίδης με την TTR πρωτεΐνη-στόχο του θα ήταν επαρκής για τη σταθεροποίηση του τετραμερούς TTR. Η έκθεση στην ταφαμίδα ασθενών με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας είναι άγνωστη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ταφαμίδα δεν έχει αξιολογηθεί ειδικά σε αποκλειστική μελέτη ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία. Η επίδραση της κάθαρσης της κρεατινίνης στη φαρμακοκινητική της ταφαμίδης αξιολογήθηκε σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης υψηλότερη από 18 ml/min.

Οι φαρμακοκινητικές εκτιμήσεις δεν υπέδειξαν καμία διαφορά στη φαινομενική κάθαρση από στόματος της ταφαμίδης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 80 ml/min συγκριτικά με όσους είχαν κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από ή ίση με 80 ml/min. Η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν θεωρείται απαραίτητη.

Ηλικιωμένοι

Με βάση τα αποτελέσματα πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, τα άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών είχαν κατά μέσο όρο 15% χαμηλότερη εκτίμηση της φαινόμενης κάθαρσης από του στόματος σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με άτομα κάτω των 65 ετών. Ωστόσο, η διαφορά στην κάθαρση προκαλεί αυξήσεις $< 20\%$ στη μέση $C_{\max}$ και την AUC συγκριτικά με νεότερα άτομα χωρίς να είναι κλινικά σημαντική.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Δεδομένα *in vitro* υπέδειξαν ότι η ταφαμίδη δεν αναστέλλει σημαντικά τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6. Η ταφαμίδη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση λόγω της επαγωγής του CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4.

In vitro μελέτες καταδεικνύουν ότι δεν είναι πιθανό η ταφαμίδη να προκαλέσει φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, με υποστρώματα UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT) συστηματικά. Η ταφαμίδη μπορεί να αναστείλει τις εντερικές δράσεις του UGT1A1.

Η ταφαμίδη επέδειξε χαμηλή δυνατότητα αναστολής της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας σε πολλά φάρμακα (MDR1) (επίσης γνωστή ως P-γλυκοπρωτεΐνη, P-gp) συστηματικά και στον γαστρεντερικό (GI) σωλήνα, του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2), του μεταφορέα εξώθησης πολλών φαρμάκων και τοξινών 1 (MATE1) και MATE2K, του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και OATP1B3, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονιμότητας και πρώιμης εμβρυακής ανάπτυξης, γονιδιοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και σε μελέτες καρκινογένεσης, το ήπαρ εμφανίστηκε ως όργανο στόχος για τοξικότητα στα διάφορα είδη που ελέγχθηκαν. Οι επιδράσεις στο ήπαρ εμφανίστηκαν σε εκθέσεις περίπου ίσες με αυτές της ανθρώπινης AUC σε σταθερή κατάσταση, στην κλινική δόση των 61 mg ταφαμίδης.

Σε μια μελέτη αναπτυξιακής τοξικότητας σε κουνέλια παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση των σκελετικών δυσπλασιών και διακυμάνσεων, αποβολές σε λίγα θηλυκά, μειωμένη επιβίωση των εμβρύων και μείωση του βάρους των εμβρύων σε εκθέσεις περίπου $\geq 2,1$ φορές υψηλότερες αυτών της ανθρώπινης AUC σε σταθερή κατάσταση, στην κλινική δόση των 61 mg ταφαμίδης.

Σε αρουραίους, μελέτη προ- και μετα-γεννητικής ανάπτυξης με την ταφαμίδη έδειξε μειωμένη βιωσιμότητα των νεογνών και μείωση του βάρους των νεογνών μετά τη χορήγηση δόσης στη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας σε δόσεις των 15 και 30 mg/κilo/ημέρα. Τα μειωμένα βάρη αρσενικών νεογνών συσχετίστηκαν με καθυστέρηση της σεξουαλικής ωρίμανσης (διαχωρισμός της ακροποσθίας) σε δόση 15 mg/κilo/ημέρα. Μειωμένη απόδοση σε δοκιμασία water-maze για τη μάθηση και τη μνήμη παρατηρήθηκε σε δόση 15 mg/κilo/ημέρα. Το NOAEL για τη βιωσιμότητα και ανάπτυξη της γενιάς F1 κατόπιν χορήγησης δόσης στη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας με την ταφαμίδη ήταν 5 mg/κilo/ημέρα (ισοδύναμη δόση της ταφαμίδης για τον άνθρωπο = 0,8 mg/κilo/ημέρα), μια δόση περίπου ίση με την κλινική δόση των 61 mg ταφαμίδης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη (E 441)
Γλυκερίνη (E 422)
Σορβιτόλη, υγρή, μερικώς αφυδατωμένη (E 420)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Κεκαθαρμένο ύδωρ

Περιεχόμενα καψακίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (E 1521)
Πολυσορβικό 20 (E 432)
Ποβιδόνη
Βουτυλο-υδροξυτολουόλιο (E 321)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/OPA/Alu/PVC- Paper/PET/Alu, διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης, κάθε κυψέλη περιέχει 10 x 1 μαλακά καψάκια.

Μεγέθη συσκευασίας:

Μία συσκευασία των 30 x 1 μαλακών καψακίων

Μία πολυσυσκευασία που περιέχει 90 x 1 (3 συσκευασίες των 30 x 1) μαλακά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2065/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του/των παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

ή

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

ή

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

ή

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που

παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν την κυκλοφορία του Tafamidis Accord (ταφαμίδη) σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει ως προς το περιεχόμενο και τη μορφή του Οδηγού για τους Επαγγελματίες Υγείας, συμπεριλαμβανομένου του μέσου επικοινωνίας, των λεπτομερειών διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με τις τοπικές Εθνικές Αρχές.

Ο Οδηγός για Επαγγελματίες Υγείας στοχεύει να ευαισθητοποιήσει τους συνταγογράφους σχετικά με:

- Την ανάγκη να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με τις κατάλληλες προφυλάξεις κατά τη χρήση της ταφαμίδης, κυρίως την αποφυγή της κύησης και την ανάγκη για αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης.
- Την παροχή συμβουλών προς τις γυναίκες ώστε αυτές να ενημερώνουν τον ιατρό τους αμέσως σε περίπτωση έκθεσης στην ταφαμίδη, κατά τη διάρκεια της κύησης (ή μέσα σε 1 μήνα πριν από την κύηση) για αναφορά και αξιολόγηση από τους θεράποντες ιατρούς.
- Την παροχή συμβουλών προς τους ασθενείς ώστε αυτοί να ενημερώνουν τον ιατρό τους σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες, κατά τη διάρκεια της λήψης της ταφαμίδης και την υπενθύμιση προς τους ιατρούς/φαρμακοποιούς σχετικά με την απαίτηση αναφοράς τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το Tafamidis Accord (ταφαμίδη).
- Τα κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση της ATTRh-CM πριν τη συνταγογράφηση της ταφαμίδης, ώστε να αποφευχθεί η χορήγηση σε ασθενείς που δεν πληρούν τις προϋποθέσεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

Συσκευασία με 30 x 1 μαλακά καψάκια - ME BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tafamidis Accord 61 mg μαλακά καψάκια
ταφαμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 61 mg μικροκονιοποιημένης ταφαμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το καψάκιο περιέχει σορβιτόλη (E 420). Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μαλακά καψάκια

30 x 1 μαλακά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Για να αφαιρέσετε το καψάκιο: κόψτε μία μεμονωμένη κυψέλη και αποκολλήστε το φύλλο αλουμινίου.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2065/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tafamidis Accord 61 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

Συσκευασία με 90 (3 συσκευασίες των 30 x 1) μαλακά καψάκια - ME BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tafamidis Accord 61 mg μαλακά καψάκια
ταφαμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 61 mg μικροκονιοποιημένης ταφαμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το καψάκιο περιέχει σορβιτόλη (E 420). Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μαλακά καψάκια

Πολυσυσκευασία: 90 x 1 (3 συσκευασίες των 30 x 1) μαλακά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Για να αφαιρέσετε το καψάκιο: κόψτε μία μεμονωμένη κυψέλη και αποκολλήστε το φύλλο αλουμινίου.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2065/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tafamidis Accord 61 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

Συσκευασία των 30 – για τη συσκευασία με 90 (3 συσκευασίες των 30 x 1) μαλακά καψάκια - ΧΩΡΙΣ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tafamidis Accord 61 mg μαλακά καψάκια
ταφαμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 61 mg μικροκονιοποιημένης ταφαμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το καψάκιο περιέχει σορβιτόλη (E 420). Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μαλακά καψάκια

30 x 1 μαλακά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Για να αφαιρέσετε το καψάκιο: κόψτε μία μεμονωμένη κυψέλη και αποκολλήστε το φύλλο αλουμινίου.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2065/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tafamidis Accord 61 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

Διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης των 10 x 1 μαλακών καψακίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tafamidis Accord 61 mg μαλακά καψάκια
ταφαμίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tafamidis Accord 61 mg μαλακά καψάκια ταφαμίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tafamidis Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tafamidis Accord
3. Πώς να πάρετε το Tafamidis Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tafamidis Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tafamidis Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Tafamidis Accord περιέχει τη δραστική ουσία ταφαμίδη.

Το Tafamidis Accord είναι ένα φάρμακο που θεραπεύει μια ασθένεια που ονομάζεται σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη κληρονομική αμυλοειδωση. Η σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοειδωση οφείλεται σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται τρανσθυρετίνη (TTR), η οποία δεν λειτουργεί σωστά. Η TTR είναι μια πρωτεΐνη που μεταφέρει άλλες ουσίες, όπως ορμόνες, μέσα στο σώμα.

Σε ασθενείς με αυτή την ασθένεια, γίνεται διάσπαση της TTR και μπορεί να σχηματίσει ίνες που ονομάζονται αμυλοειδή. Το αμυλοειδές μπορεί να συσσωρευτεί ανάμεσα στα κύτταρα της καρδιάς σας (γνωστό ως σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοειδική μυοκαρδιοπάθεια ή ATTR-CM) και σε άλλα μέρη του σώματός σας. Το αμυλοειδές προκαλεί τα συμπτώματα αυτής της ασθένειας. Όταν συμβεί αυτό στην καρδιά σας, εμποδίζει την καρδιά σας να λειτουργεί κανονικά

Το Tafamidis Accord, μπορεί να αποτρέψει τη διάσπαση της TTR και τον σχηματισμό αμυλοειδούς. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών των οποίων έχει επηρεαστεί η καρδιά (άτομα με συμπτωματική μυοκαρδιοπάθεια).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tafamidis Accord

Μην πάρετε το Tafamidis Accord

Σε περίπτωση αλλεργίας στην ταφαμίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Tafamidis Accord.

- Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη ενώ λαμβάνουν το Tafamidis Accord και θα πρέπει να συνεχίσουν να χρησιμοποιούν αντισύλληψη για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Tafamidis Accord. Δεν υπάρχουν δεδομένα από την χρήση του Tafamidis Accord σε έγκυες γυναίκες.

Παιδιά και έφηβοι

Τα παιδιά και οι έφηβοι δεν έχουν τα συμπτώματα της σχετιζόμενης με την τρανσθυρετίνη αμυλοείδωσης. Κατά συνέπεια, το Tafamidis Accord δεν χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Tafamidis Accord

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
- διουρητικά φάρμακα (π.χ. φουροσεμίδη, βουμετανίδη)
- αντικαρκινικά φάρμακα (π.χ. μεθοτρεξάτη, ιματινίμη)
- στατίνες (π.χ. ροσουβαστατίνη, ατορβαστατίνη)
- αντιπηκτικά φάρμακα (π.χ. απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη)
- αντιϊικά φάρμακα (π.χ. οσελταμιβίρη, τενοφοβίρη, γκανσικλοβίρη, αδεφοβίρη, σιδοφοβίρη, λαμβουδίνη, ζιδοβουδίνη, ζαλσιταβίνη)

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Δεν πρέπει να πάρετε το Tafamidis Accord εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.
- Εάν έχετε τη δυνατότητα να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιήσετε μία μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tafamidis Accord θεωρείται ότι δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Tafamidis Accord περιέχει σορβιτόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει όχι περισσότερο από 25 mg σορβιτόλης σε κάθε καψάκιο. Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης.

3. Πώς να πάρετε το Tafamidis Accord

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο Tafamidis Accord 61 mg (ταφαμίδη) που λαμβάνεται μία φορά την ημέρα.

Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου και μπορείτε να αναγνωρίσετε το άθικτο καψάκιο του Tafamidis Accord, τότε θα πρέπει να πάρετε μία επιπλέον δόση Tafamidis Accord την ίδια μέρα. Εάν δεν μπορείτε να αναγνωρίσετε το καψάκιο του Tafamidis Accord, δεν χρειάζεται να

πάρετε επιπλέον δόση Tafamidis Accord και μπορείτε να συνεχίσετε τη λήψη του Tafamidis Accord την επόμενη μέρα, ως συνήθως.

Τρόπος χορήγησης

Το Tafamidis Accord προορίζεται για χρήση από στόματος.

Το μαλακό καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο, όχι θρυμματισμένο ή κομμένο (καθώς περιέχει εναιώρημα, βλ. παράγραφο 6).

Το καψάκιο μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Οδηγίες για να ανοίξετε τις κυψέλες

- Κόψτε μία μεμονωμένη κυψέλη από την διάτρητη γραμμή.
- Αφαιρέστε το φύλλο αλουμινίου.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tafamidis Accord από την κανονική

Δεν πρέπει να πάρετε περισσότερα καψάκια από αυτά που σας έχει πει ο γιατρός σας. Εάν πάρετε περισσότερα καψάκια από αυτά που σας έχουν πει να πάρετε, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tafamidis Accord

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, πάρτε τα καψάκια σας αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Εάν αυτό συμβεί εντός 6 ωρών πριν από την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε Tafamidis Accord

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Tafamidis Accord χωρίς προηγουμένως να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Καθώς το Tafamidis Accord δρα σταθεροποιώντας την πρωτεΐνη TTR, εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tafamidis Accord, η πρωτεΐνη δεν θα σταθεροποιείται πλέον και η ασθένεια σας μπορεί να επιδεινωθεί.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα και αναφέρονται παρακάτω:

- Διάρροια
- Εξάνθημα, κνησμός

Στις κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ταφαμίδη ήταν γενικά παρόμοιες με εκείνες των ασθενών που δεν έλαβαν ταφαμίδη. Μετεωρισμός και αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με ATTR-CM που έλαβαν θεραπεία με ταφαμίδη.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν

φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tafamidis Accord

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tafamidis Accord

- Η δραστική ουσία είναι η ταφαμίδη. Κάθε καψάκιο περιέχει 61 mg μικροκονιοποιημένης ταφαμίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: Ζελατίνη (E 441), Γλυκερίνη (E 422), Υγρή σορβιτόλη, μερικώς αφυδατωμένη (E 420 [βλέπε παράγραφο 2 «Το Tafamidis Accord περιέχει σορβιτόλη»]), Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172), Κεκαθαρμένο ύδωρ, Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (E 1521), Πολυσορβικό 20 (E 432), Ποβιδόνη, Βουτυλο-υδροξυτολουόλιο (E 321)

Εμφάνιση του Tafamidis Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας

Καφεκόκκινα, αδιαφανή, επιμήκη, μαλακά καψάκια ζελατίνης, μήκους περίπου 19,5 mm, τα οποία φέρουν τη σήμανση «61» σε μία τους πλευρά και περιέχουν ένα εναιώρημα λευκού έως ροζ χρώματος.

Το Tafamidis Accord διατίθεται σε δύο συσκευασίες από PVC/OPA/Alu/PVC-Paper/PET/Alu, διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης (κάθε κυψέλη περιέχει 10 x 1 μαλακά καψάκια):

- μία συσκευασία των 30 x 1 μαλακών καψακίων
- μία πολυσυσκευασία των 90 x 1 μαλακών καψακίων, που αποτελείται από 3 κουτιά κάθε ένα από τα οποία περιέχει 30 x 1 μαλακά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

ή

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

ή

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

ή

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>