

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tafamidis Accord 61 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab 61 mg mikroniseeritud tafamidist.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks pehmekapsel sisaldab kuni 25 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel.

Punakaspruunid, läbipaistmatud, piklikud 19,5 mm pikkused pehmed želatiinkapslid, mis sisaldavad valget kuni roosat suspensiooni ja mille ühel küljel on märgistus „61“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tafamidis Accord on näidustatud päriliku transtüretiini-vahendatud amüloidoosi raviks kardiomiopaatia (ATTRh-CM) täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama amüloidoosi või kardiomiopaatia patsientide ravis kogenud arsti järelevalve all.

Kui patsiendi anamneesis esineb spetsiifiline haigusjuhtum või esinevad südamepuudulikkuse või kardiomiopaatia tunnused, peab enne tafamidise kasutamise alustamist etioloogilise diagnoosi panema amüloidoosi või kardiomiopaatia ravis kogenud arst, et kinnitada ATTRh-CM ja välistada AL-amüloidoos, kasutades sobivaid hindamisvahendeid, nagu luu stsintigraafia ja vere/uriini analüüs ja/või histoloogiline hindamine biopsia abil ning transtüretiini (TTR) genotüübi määramine pärilikkuse iseloomustamiseks.

Annustamine

Soovitav annus on üks Tafamidis Accord'i 61 mg kapsel suukaudselt üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Tafamidis Accord 61 mg (tafamidis) vastab 80 mg tafamidismeglumiinile. Tafamidis ja tafamidismeglumiin ei ole omavahel milligrammipõhiselt üksühele asendatavad (vt lõik 5.2).

Ravi Tafamidis Accord'iga tuleb haiguse kulgu arvestades alustada võimalikult vara, mil haiguse progresseerumist pidurdava toime kliiniline kasu võib olla ilmsem. Samas, kui amüloidiga seotud südamekahjustus on kaugemale arenenud (nt NYHA III klass), peab amüloidoosi või kardiomiopaatia ravis kogenud arst otsustama, kas alustada/jätkata ravi või mitte (vt lõik 5.1). NYHA IV klassi patsientide kohta on andmed piiratud.

Kui pärast annuse manustamist tekib oksendamine ja tuvastatakse terve Tafamidis Accord'i kapsel, tuleb võimaluse korral võtta lisaannus Tafamidis Accord'i. Kui kapslit ei tuvastata, ei ole lisaannust vaja võtta ja ravimi manustamist võib jätkata tavapäraselt järgmisel päeval.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel (≥ 65 aastat) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksa- ja neerukahjustus

Neerukahjustuse või kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min) patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal. Tafamidist ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel, mistõttu tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Tafamidise asjakohane kasutus lastel puudub.

Manustamisviis

Suukaudne.

Pehmekapsleid ei tohi purustada ega lõigata, vaid need tuleb tervena alla neelata (kuna need sisaldavad suspensiooni, vt lõik 3). Tafamidis Accord'i võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasestumisvõimelistel naistel tuleb tafamidist võtmise ajal kasutada sobivat rasestumisvastast vahendit ja jätkata sobiva rasestumisvastase vahendi kasutamist 1 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist tafamidisega (vt lõik 4.6).

Tafamidis tuleb lisada transtüretiini-vahendatud amüloidosisiga patsientide standardravile. Standardravi osana peavad arstid jälgima patsiente ja jätkama muu ravi vajaduse hindamist, sealhulgas elundisiirdamise vajadust. Kuna andmed tafamidise kasutamise kohta pärast elundisiirdamist puuduvad, tuleb tafamidise manustamine maksasiirdamise korral lõpetada.

Esineda võib maksafunktsiooni analüüside aktiivsuse tõus ja türoksiini sisalduse vähenemine (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Tafamidise samaaegne manustamine rinnavähi resistentusvalgu (*breast cancer resistant protein*, BCRP) substraatidega võib suurendada BCRP substraadi ekspositsiooni. Samaaegse manustamise korral tuleb patsiente jälgida BCRP substraadiga seotud kõrvaltoimete suhtes ja kaaluda võib BCRP substraadi annuse vähendamist (vt lõik 4.5).

Ravim sisaldab kuni 25 mg sorbitooli ühes kapslis. Sorbitool on fruktoosi allikas. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suukaudselt manustatavate ravimite biosaadavust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

20 mg tafamidismeglumiini ei indutseerinud ega inhibeerinud tsütokroom P450 ensüümi CYP3A4 tervete vabatahtlikega tehtud kliinilises uuringus.

In vitro inhibeerib tafamidis väljavoolu transporterit BCRP tasemel tafamidise annusega 61 mg ööpäevas koos $IC_{50} = 1,16$ mikroM ja võib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides põhjustada koostoimeid selle transporteri substraatidega (nt metotreksaat, rosuvastatiin, atorvastatiin, apiksabaan, rivaroksabaan, imatiniib). Tervetel osalejatel tehtud kliinilises uuringus suurenes BCRP substraadi rosuvastatiini ekspositsioon pärast tafamidise mitme 61 mg ööpäevase annuse manustamist ligikaudu 2 korda. Seetõttu tuleb tafamidisega samaaegse manustamise korral patsiente jälgida BCRP substraadiga seotud kõrvaltoimete suhtes. Võib kaaluda BCRP substraadi annuse vähendamist (vt lõik 4.4).

Tafamidis inhibeerib samuti vastuvõtu transportereid OAT1 ja OAT3 (orgaaniliste anioonide transporterid) tasemel vastavalt $IC_{50} = 2,9$ mikroM ja $IC_{50} = 2,36$ mikroM ning võib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides põhjustada koostoimeid nende transporterite substraatidega (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, bumetaniid, furosemiid, lamivudiin, metotreksaat, oseltamiviir, tenofoviir, gantsükloviir, adefoviir, tsidofoviir, zidovudiin, zaltsitabiin). *In vitro* andmete järgi olid maksimaalsed eeldatavad muutused OAT1 ja OAT3 substraatide AUC väärtustes tafamidise 61 mg annuse puhul väiksemad kui 1,25. Seega ei ole oodata, et tafamidis inhibeeriks OAT1 või OAT3 transportereid määral, mis põhjustaks kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Ei ole tehtud ravimite koostoime uuringuid, milles oleks hinnatud teiste ravimite mõju tafamidisele.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Tafamidis võib vähendada türoksiini kogusisaldust seerumis, muutmata seejuures vaba türoksiini (fT4) või kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid stimulating hormone*, TSH) sisaldust. Türoksiini kogusisalduse väärtuste muutus võib tõenäoliselt olla tingitud kas türoksiini seonduvuse vähenemisest TTR-iga või türoksiini TTR-ist eemaldamisest tafamidise suure seonduvusafiinsuse tõttu TTR-i türoksiiniireseptoritega. Ühtegi vastavat kilpnäärme funktsioonihäirega seotud kliinilist leidu ei ole täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama sobivat rasestumisvastast vahendit tafamidise võtmise ajal ja tingituna pikast poolväärtusajast ka ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Tafamidise kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud arengutoksilisust (vt lõik 5.3). Tafamidist ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Olemasolevad andmed loomadel on näidanud, et tafamidis eritub piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tafamidist ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ole ilmnenu fertiilsuse vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamika ja farmakokineetika profiili alusel eeldatakse, et tafamidis ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ohutusandmed peegeldavad 176 TTR-iga seotud amüloidse kardiomiopaatia (CM) patsiendi ekspositsiooni 80 mg tafamidismeglumiinile (manustatud 20 mg neli korda ööpäevas) 30-kuulise platseebokontrolliga uuringus ATTR-CM diagnoosiga patsientidele (vt lõik 5.1).

80 mg tafamidismeglumiiniga ravitud patsientidel oli kõrvaltoimete esinemissagedus üldiselt sarnane ja võrreldav platseeboga.

Järgmisi kõrvaltoimeid teatati 80 mg tafamidismeglumiiniga ravitud patsientidel sagedamini kui platseeboga ravitud patsientidel: kõhupuhitus [8 patsienti (4,5%) vs 3 patsienti (1,7%)] ja kõrvalekallete suurenemine maksafunktsiooni testide tulemustes [6 patsienti (3,4%) vs 2 patsienti (1,1%)]. Põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud.

Tafamidise 61 mg ohutusandmed pärinevad selle avatud pikaajalisest jätku-uuringust.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)) alusel kasutades standardset konventsiooni. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Allolevas tabelis välja toodud kõrvaltoimed pärinevad ATTR-CM osalejate kumulatiivsetest kliinilistest andmetest.

Organsüsteemi klass	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Sügelus

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamisega seotud kliiniline kogemus on minimaalne. Kliiniliste uuringute ajal manustasid kaks ATTR-CM patsienti kogemata tafamidismeglumiini ühekordse 160 mg annuse, ilma et oleks tekkinud mingeid sellega seotud kõrvaltoimeid. Tervete vabatahtlike kliinilistes uuringutes oli tafamidismeglumiini suurim annus üksikannusena manustamisel 480 mg. Selle annuse puhul teatati ühest raviga seotud kõrvaltoimest – kerge kuluga odraivast.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb vajadusel rakendada nõuetekohast toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, ATC-kood: N07XX08

Toimemehhanism

Tafamidis on TTR-i selektiivne stabilisaator. Tafamidis seondub TTR-iga türoksiini seondumiskohtades, stabiliseerides tetrameeri ja aeglustades monomeerideks dissotsieerumist, mis on amüloidogeense protsessi kiirust piirav etapp.

Farmakodünaamilised toimed

Transtüretiiniga seotud amüloidoos on funktsionaalset võimekust olulisel määral vähendav haigusseisund, mille kutsub esile erinevate lahustumatute fibrillaarsete valkude ehk amüloidi akumulatsioon kudedes kogustes, millest piisab normaalse funktsioneerimise kahjustamiseks. TTR-iga seotud amüloidoosi patogeneesi kiirust piirab transtüretiini tetrameeride dissotsieerumine monomeerideks. Volditud monomeerid läbivad osalise denaturatsiooni, et moodustada teisiti volditud monomeerseid amüloidogeenseid vaheühendeid. Nende vaheühendite valesti liitumisel tekivad seejärel lahustuvad oligomeerid, profilamendid, filamendid ja amüloidsed fibrillid. Tafamidis seondub negatiivse koopereerumisega kahe türoksiini seondumiskohaga transtüretiini tetrameersel algsel vormil, vältides selle dissotsieerumist monomeerideks. Transtüretiini tetrameeri dissotsieerumise inhibeerimine on põhjus, miks tafamidist kasutatakse ATTRh-CM patsientidel.

Farmakodünaamika markerina kasutati TTR-i stabiliseerimise analüüsi ja selle abil hinnati TTR-i tetrameeri stabiilsust.

Tafamidis stabiliseeris üks kord ööpäevas manustamise järel kliiniliselt analüüsitud 14 TTR-i variandi tetrameere. *Ex vivo* analüüsides stabiliseeris tafamidis ka 25 TTR-i variandi tetrameere, näidates sellega TTR-i stabiliseerivat toimet 40 amüloidogeense TTR-i genotüübi puhul.

Mitmekeskuselises rahvusvahelises topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus (vt lõik „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“) täheldati TTR-i stabiliseerumist 1. kuul ja see püsis 30. kuuni.

Südamepuudulikkuse biomarkerid (NT-proBNP ja troponiin I) näitasid tafamidise paremust võrreldes platseeboga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsust demonstreeriti mitmekeskuselises rahvusvahelises topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud 3-rühmalises uuringus 441 patsiendil, kellest 106-l oli ATTRh-CM.

Patsiendid randomiseeriti saama kas tafamidismeglumiini 20 mg (n=88) või 80 mg [manustatuna nelja 20 mg tafamidismeglumiini kapslina] (n=176) või vastavat platseebot (n=177) üks kord ööpäevas lisaks standardsele ravile (nt diureetikumid) 30 kuu jooksul. Ravi määramine stratifitseeriti TTR-genotüübi variandi olemasolu või puudumise ning haiguse algtaase raskusastme (NYHA klass) järgi. Tabel 1 kirjeldab patsientide demograafilisi andmeid ja algtaase omadusi.

Tabel 1: Patsientide demograafilised andmed ja algtaase andmed

Algtaase andmed	Tafamidise koondandmed	Platseebo N=177
Vanus — aastat		
Keskmine (standardhälve)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediaan (minimaalne, maksimaalne)	75 (46; 88)	74 (51; 89)
Sugu — number (%)		

Mees	241 (91,3)	157 (88,7)
Naine	23 (8,7)	20 (11,3)
<i>TTR</i> genotüüp — number (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
Muu	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA klass — number (%)		
NYHA klass I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA klass II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA klass III	78 (29,5)	63 (35,6)

Lühendid: ATTRm = transtüretiiniga seotud amüloidne variant, NYHA = New Yorgi Südameassotsiatsioon.

Põhianalüüsis kasutati hierarhilist kombinatsiooni, rakendades Finkelstein-Schoenfeldi (F-S) meetodit üldise suremuse ja kardiovaskulaarsete haiguste tõttu haiglaravil viibimise sageduse suhtes, mis on defineeritud ku kardiovaskulaarse haigestumuse tõttu haiglasse paigutamise kordade arv (st haiglas vastuvõtmine). Meetodis võrreldi iga patsienti iga teise patsiendiga igas stratifikatsioonis paarikaupa, kasutades hierarhiliselt üldist suremust, millele järgnes kardiovaskulaarsete haiguste tõttu haiglaravil viibimise sagedus, kui patsiente ei saa suremuse põhjal eristada.

See analüüs näitas olulist vähenemist ($p = 0,0006$) üldise suremuse ja kardiovaskulaarsete haiguste tõttu haiglaravil viibimise sageduse osas tafamidise 20 mg ja 80 mg annuste koondrühmas võrreldes platseeboga (tabel 2).

Tabel 2: Finkelsteini-Schoenfeldi (F-S) meetodiga tehtud esmane analüüs kõigist põhjustest tingitud suremuse ja kardiovaskulaarsete haiguste tõttu haiglaravil viibimise sageduse kohta

Esmane analüüs	Koondatud Tafamidis	Platseebo N=177
30. kuul elus* olnud isikute arv (%)	186 (70,5)	101 (57,1)
Keskmine kardiovaskulaarsete haiguste tõttu haiglaravil viibimiste arv 30 kuu jooksul (patsiendi kohta aastas)	0,297	0,455
30. kuul elus olnud isikute seas [†]		
p-väärtus F-S meetodist	0,0006	

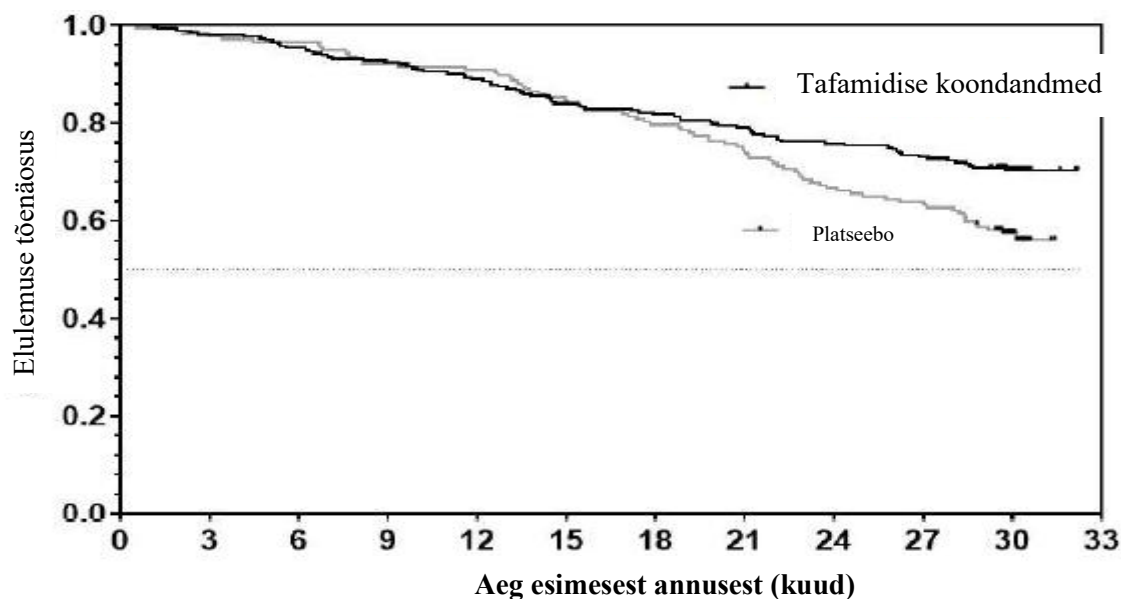
* Südamesiirdamist ja südame mehaanilise abiseadme implanteerimist peetakse haiguse lõppstaadiumile lähenemise näitajateks. Seega käsitletakse neid isikuid analüüsis surmaga samaväärsetena. Seetõttu ei kaasata selliseid isikuid „30. kuul elus olevate isikute arvu” hulka, isegi kui need isikud on 30-kuulise elutähtsa seisundi järelkontrolli hinnangu põhjal elus.

[†] Kirjeldav keskmine nende seas, kes elasid üle 30 kuu.

Esmase analüüsi üksikute komponentide (kõigist põhjustest tingitud suremuse ja kardiovaskulaarsete haigustega seotud haiglaravi) analüüs näitas samuti tafamidise puhul olulist vähenemist võrreldes platseeboga.

Koondandmete kohaselt oli kõigist põhjustest tingitud suremuse Coxi proportsionaalse riski mudeli riskitiheduste suhe tafamidise puhul 0,698 (95% CI 0,508; 0,958), mis näitab suremuse riski vähenemist 30,2% võrreldes platseeborühmaga ($p=0,0259$). Kaplan-Meieri graafik, mis kujutab kõigist põhjustest tingitud suremuse aega sündmuseni, on esitatud joonisel 1.

Joonis 1: Kõigist põhjustest tingitud suremus*



Ohustatud subjektid
(kumulatiivsed sündmused)

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

* Südamesiirdamised ja südame mehaanilised abiseadmed käsitleti surmana. Riskisuhe Coxi proportsionaalse riskimudeli abil, kus teguriteks olid ravi, TTR genotüüp (variant ja muu) ning New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) algklassifikatsioon (NYHA I ja II klass kokku ja NYHA III klass).

Tafamidise puhul oli kardiovaskulaarsete haigustega seotud hospitaliseerimisi oluliselt vähem kui platseebo puhul, riski vähenemine oli 32,4% (tabel 3).

Tabel 3: Kardiovaskulaarsete haigustega seotud hospitaliseerimiste sagedus

	Tafamidise koondandmed N=264	Platseebo N=177
Kardiovaskulaarsete haigustega seotud hospitaliseerimistega isikute koguarv (%)	138 (52,3)	107 (60,5)
Kardiovaskulaarsete haigustega seotud hospitaliseerimisi aastas*	0,4750	0,7025
Tafamidise ja platseebo koondandmete ravi erinevus (suhteline riskitiheduste suhe)*	0,6761	
p-väärtus*	< 0,0001	

Lühend: NYHA = New Yorgi Heart Association.

* See analüüs põhines Poissoni regressioonimudelil, kus teguriteks olid ravi, TTR genotüüp (variant ja muu), New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) algtaseme klassifikatsioon (NYHA I ja II klass kokku ja NYHA III klass), ravi ja TTR genotüübi interaktsioon ning ravi ja NYHA algtaseme klassifikatsiooni interaktsiooniterminid.

Tafamidise ravi mõju funktsionaalsele võimekusele ja tervises seisundile hinnati vastavalt 6-minutilise kõndimistesti (6MWT) ja Kansas City kardiomüopaatia küsimustiku üldise kokkuvõtte (KCCQ-OS) skoori abil (mis koosneb sümptomite koguarvust, füüsilisest piiratusest, elukvaliteedist ja sotsiaalsest

piiratudest). Tafamidise olulist raviefekti täheldati esmakordselt 6. kuul ja see jäi püsivaks kuni 30. kuuni nii 6MWT distantse kui ka KCCQ-OS skoori osas (tabel 4).

Tabel 4: 6MWT ja KCCQ-OS ning komponentdomeeni skoorid

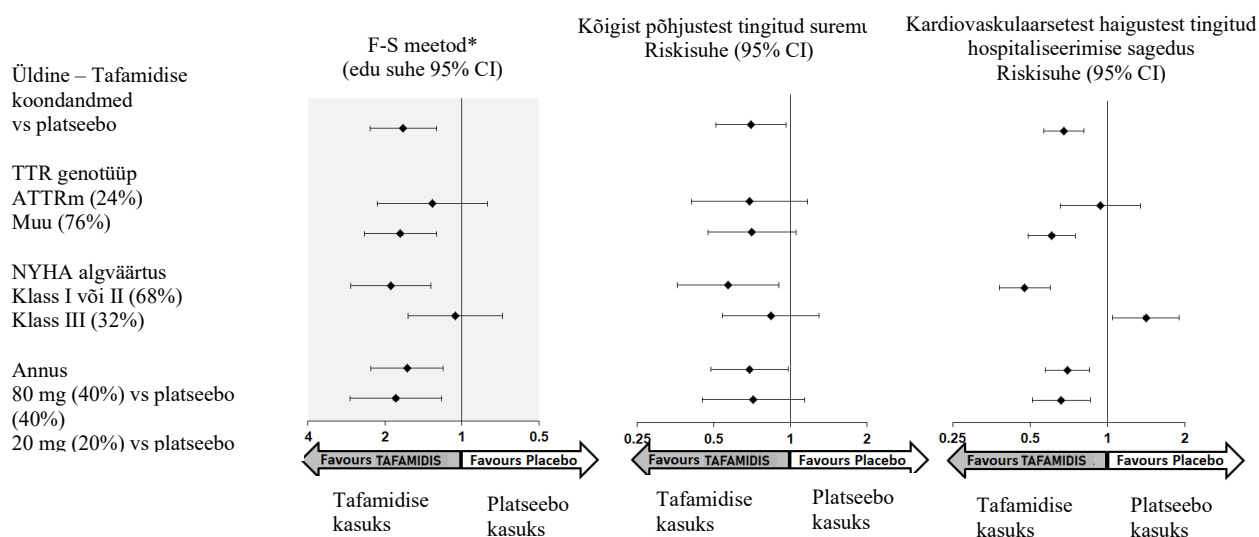
Lõpptulemus	Algtaseme keskmine (SD)		Muutus algtasemest 30. kuuks, LS keskmine		Ravi erinevus platseebost LS keskmine (95% CI)	p-väärtus
	Tafamidis N=264	Platseebo N=177	Tafamidis	Platseebo		
6MWT* (meetrites)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56; 93,80)	p< 0,0001
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

* Kõrgemad väärtused näitavad paremat tervises seisundit.

Lühendid: 6MWT = 6-minutilise kõndimise test; KCCQ-OS = Kansas City kardiomiopaatia küsimustiku üldkokkuvõte; LS=vähimruutude meetod; CI = usaldusvahemik.

F-S meetodi tulemused, mis esitati kombineeritud tulemusnäitaja ja selle komponentide (kõigist põhjustest tingitud suremuse ja kardiovaskulaarsetest haigustest tingitud haiglaravi sagedus) edukuse suhetena, olid annuse osas ja kõigis alarühmades (variant, muu ja NYHA I ja II ning III klass) järjepidevalt tafamidise puhul paremad kui platseebo puhul, välja arvatud kardiovaskulaarsetest haigustest tingitud haiglaravi sagedus NYHA III klassis (joonis 2), mis on tafamidisega ravitud rühmas suurem kui platseebo rühmas (vt lõik 4.2). 6MWT ja KCCQ-OS analüüsid olid samuti igas alarühmas tafamidise puhul paremad kui platseebo puhul.

Joonis 2: F-S meetodi tulemused ja komponendid alarühma ja annuse järgi



Lühendid: ATTRm = transtüreini amüloidi variant, F-S = Finkelstein-Schoenfeldi test, CI = usaldusvahemik.

* F-S tulemused on esitatud edukuse suhte abil (mis põhineb kõigist põhjustest tingitud suremuse ja kardiovaskulaarsetest haigustest põhjustatud hospitaliseerimise sagedusel). Edukuse suhteks on ravitud patsientide edukuse paaride arv jagatud platseebot saanud patsientide edukuse paaride arvuga.

Südamesiirdamised ja südame mehaanilised abiseadmed käsitleti surmajuhumitena.

F-S meetodi rakendamisel igale annuse rühmale eraldi vähendas tafamidis kõigist põhjustest tingitud suremuse ja kardiovaskulaarsete haiguste tõttu hospitaliseerimise sageduse kombinatsiooni nii 80 mg kui ka 20 mg annuse korral võrreldes platseeboga (vastavalt p=0,0030 ja p=0,0048). Esmase analüüsi tulemused (6MWT 30. kuul ja KCCQ-OS 30. kuul) olid statistiliselt olulised nii tafamidismeglumiini 80 mg kui ka 20 mg annuse korral võrreldes platseeboga, kusjuures mõlema annuse korral olid tulemused sarnased.

Tafamidis 61 mg efektiivsuse andmed puuduvad, kuna seda ravimvormi ei hinnatud topeltpimedas, platseebokontrolliga, randomiseeritud III faasi uuringus. Tafamidis 61 mg suhteline biosaadavus on püsikontsentratsiooni korral sarnane 80 mg tafamidismeglumiiniga (vt lõik 5.2).

Tafamidismeglumiini lahuse raviannust ületav ühekordne 400 mg suukaudne annus tervetel vabatahtlikel ei näidanud QTc-intervalli pikenemist. Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama tafamidisega läbi viidud uuringute tulemusi transtüretiini-vavendatud amüloidoosiga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast pehmekapsli suukaudset manustamist üks kord ööpäevas tühja kõhuga on maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) saavutamiseks kuluv mediaanaeg (t_{max}) 4 tundi 61 mg tafamidise puhul ja 2 tundi 80 mg tafamidismeglumiin (4 x 20 mg) korral. Manustamine koos suure rasvasisalduse ja kalorsusega einega muutis imendumise kiirust, kuid mitte selle ulatust. Sellised tulemused kinnitavad, et tafamidist võib manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Tafamidis on plasmas suurel määral seotud valkudega (> 99%). Tasakaalukontsentratsiooni näiv jaotusruumala on 18,5 liitrit.

Tafamidise plasmavalkudega seondumise ulatust on hinnatud loomade ja inimeste plasmas. Tafamidise afiinsus TTR-i suhtes on suurem kui albumiini suhtes. Seetõttu seondub tafamidis tõenäoliselt eelistatult TTR-iga olenemata albumiini oluliselt suuremast kontsentratsioonist (600 mikrom) võrreldes TTR-i kontsentratsiooniga (3,6 mikrom).

Biotransformatsioon ja eritumine

Puuduvad selged tõendid, et inimesel eritub tafamidis sapiga. Prekliiniliste andmete põhjal on arvatud, et tafamidis metaboliseeritakse glükuroonimise teel ja eritatakse sapiga. Inimesel on selline biotransformatsiooni tee tõenäoline, sest ligikaudu 59% kogu manustatud annusest leitakse roojast ja ligikaudu 22% uriinist. Populatsiooni farmakokineetika tulemuste alusel on tafamidise näiv suukaudne kliirens 0,263 l/h ja keskmine poolväärtusaeg on populatsioonis ligikaudu 49 tundi.

Annuse ja aja lineaarsus

Tafamidismeglumiini ekspositsioon suurenes üks kord ööpäevas manustamisel üksikannuse kasutamisel kuni annuseni 480 mg ja mitme annuse kasutamisel kuni annuseni 80 mg ööpäevas. Üldiselt oli suurenemine proportsionaalne või peaaegu proportsionaalne annuse suurendamisega ja tafamidise kliirens aja jooksul ei muutunud.

61 mg tafamidise suhteline biosaadavus on tasakaalukontsentratsiooni korral sarnane 80 mg tafamidismeglumiiniga. Tafamidis ja tafamidismeglumiin ei ole mg alusel omavahel asendatavad.

Pärast 20 mg tafamidismeglumiini annuse ühekordset ja korduvat manustamist olid farmakokineetilised näitajad samasugused, mis viitab, et tafamidismeglumiini metabolismis puudub induktsioon ja inhibitsioon.

14 päeva jooksul üks kord ööpäevas 15...60 mg tafamidismeglumiini suukaudse lahuse manustamisel saadud tulemused näitasid, et tasakaalukontsentratsioon saabus 14. päeval.

Patsientide erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Farmakokineetilised andmed näitasid, et tingituna sidumata tafamidise suuremast osakaalust on mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' skoor 7...9, kaasa arvatud) võrreldes tervete inimestega vähenenud tafamidismeglumiini süsteemne ekspositsioon (ligikaudu 40%) ja suurenenud totaalne kliirens (0,52 l/h vs. 0,31 l/h). Et mõõduka maksakahjustusega patsientidel on väiksem TTR-i sisaldus kui tervetel isikutel, ei ole annuse kohandamine vajalik, sest tafamidise ja selle sihtvalgu TTR-i stõhhiomeetria on TTR-i tetrameeri stabiliseerimiseks piisav. Tafamidise ekspositsioon raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole teada.

Neerufunktsiooni kahjustus

Tafamidist ei ole spetsiifiliselt hinnatud spetsiaalses neerukahjustusega patsientide uuringus. Kreatiniini kliirensi mõju tafamidise farmakokineetikale uuriti populatsiooni farmakokineetika analüüsis patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli üle 18 ml/min. Farmakokineetilised hinnangud ei näidanud mingit tafamidise näiva suukaudse kliirensi erinevust patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli alla 80 ml/min võrreldes patsientidega, kelle kreatiniini kliirens oli üle 80 ml/min või sellega võrdne. Neerukahjustusega patsientidel ei peeta annuse kohandamist vajalikuks.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetiliste andmete põhjal on ≥ 65 -aastastel patsientidel tasakaalukontsentratsiooni juures keskmiselt 15% madalam näiv suukaudne kliirens kui alla 65-aastastel patsientidel. Samas toob kliirensi erinevus kaasa $C_{\max}$ -i ja AUC < 20%-lise suurenemise võrreldes nooremate inimestega, kuid see ei ole kliiniliselt oluline.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

In vitro andmed näitasid, et tafamidis ei inhibeeril oluliselt tsütokroom P450 ensüüme CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6. Tafamidis ei põhjusta eeldatavasti kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4 indutseerimise tõttu.

In vitro uuringute kohaselt võib eeldada, et tafamidis ei tekita kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides tõenäoliselt süsteemseid koostoimeid uridiindifosfaadi (*uridine diphosphate*, UDP) glükuronosüüli transferaasi (UGT) substraatidega. Tafamidis võib inhibeerida UGT1A1 toimet soolestikus.

Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides näitas tafamidis väikest potentsiaali inhibeerida süsteemselt ja seedetraktis mitme ravimi resistentsusvalku MDR1 (*multidrug resistance protein*) (mida teatakse ka kui P-glükoproteiini [P-gp]), orgaaniliste kationide transporterit (*organic cation transporter 2*, OCT2), mitme ravimi ja toksiinide ekstrusiooni transportereid (*multidrug and toxin extrusion transporter 1*, MATE1) ja MATE2K ning orgaanilisi anioone transportivaid polüpeptiide 1B1 (*organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1) ja OATP1B3.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, fertiilsuse, varajase embrüonaalse arengu, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutes erinevatel liikidel muutus maks toksilisuse sihtelundiks. Toimeid maksale täheldati annuste korral, mis olid ligikaudu võrdsed inimesel 61 mg tafamidise kliinilise annusega tasakaalukontsentratsiooni juures saavutatav AUC.

Küülikute arengutoksilisuse uuringus täheldati luustiku väärendite ja muutuste kergelt sagenemist, vähestel emasloomadel aborte, embrüofetaalse elulemuse vähenemist ning loodete kaalu vähenemist

ekspositsioonide puhul, mis olid ligikaudu $\geq 2,1$ korda suuremad kui 61 mg tafamidise kliinilise annusega tasakaalukontsentratsiooni juures saavutatav inimese AUC.

Tafamidisega tehtud rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati pärast emasloomadele annuste 15 ja 30 mg/kg ööpäevas manustamist tiinuse ning laktatsiooni ajal järglaste elulemuse ja kaalu vähenemist. Annuse 15 mg/kg ööpäevas manustamisel oli isaste poegade väiksem kaal seotud hilinenud seksuaalse küpsemisega (eesnaha eraldumine). Annuse 15 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati halvemast sooritust õppimist ja mälu hindavas vee-labürindi testis. F1 põlvkonna järglastel, kelle emadele manustati tiinuse ja imetamise ajal tafamidist, oli elujõulisust ning kasvu tagav täheldatav kahjuliku toimeteta annus (*no observable adverse effect level*, NOAEL) 5 mg/kg ööpäevas (tafamidise ekvivalentannus inimestel = 0,8 mg/kg ööpäevas), mis on tafamidise 61 mg kliinilise annusega ligikaudu võrdne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli kest

Želatiin (E441)
Glütserool (E422)
Osaliselt dehüdreeritud vedel sorbitool (E420)
Punane raudoksiid (E172)
Puhastatud vesi

Kapsli sisu

Makrogool 400 (E1521)
Polüsorbaat 20 (E432)
Povidoon
Butüülhüdrosütolueen (E321)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

24 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/OPA/alu/PVC-paber/PET/alu perforatsiooniga ühekannuselised blistrid, üks blister sisaldab 10 x 1 pehmekapslit.

Pakendi suurus: pakendis 30 x 1 pehmekapslit.
Multipakend sisaldab 90 x 1 (3 pakendit 30 x 1) pehmekapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress

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

või

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

või

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

või

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab enne Tafamidis Accord'i (tafamidis) turuletoomist igas liikmesriigis kooskõlastama selle liikmesriigi pädeva ametiga tervishoiutöötaja juhendi teksti sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsiooni plaani, teabe levitamise viisid ja programmi muud aspektid.

Juhend tervishoiutöötajatele on suunatud ravimeid määravatele arstidele teadlikkuse tõstmiseks:

- Vajadus nõustada patsiente asjakohastest hoiatustest tafamidise kasutamisel, eriti rasedusest hoidumisest ja efektiivse kontratseptsiooni meetodite kasutamise vajadusest.
- Soovitada naispatsientidele, kes puutuvad kokku tafamidisega raseduse ajal (või 1 kuu enne), teatada viivitamatult sellest oma arstile teavitamise ja hindamise eesmärgil.
- Soovitada patsientidele tafamidise võtmise ajal ükskõik millise kõrvaltoime tekkimisel võtta ühendust oma arstiga ning tuletada arstidele ja apteekritele meelde nende kohustusest teatada Tafamidis Accord'i (tafamidis) kasutamisega seotud kõrvaltoimete kahtlustest.
- Kliinilised kriteeriumid ATTRh-CM-i diagnoosimiseks enne tafamidise väljakirjutamist, et vältida määramist mittekvalifitseeruvatele patsientidele.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****Pakend 30 x 1 pehmekapslit – SINISE RAAMIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tafamidis Accord 61 mg pehmekapslid
tafamidis

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pehmekapsel sisaldab 61 mg mikroniseeritud tafamidist.

3. ABIAINED

Kapsel sisaldab sorbitooli (E 420). Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pehmekapslid

30 x 1 pehmekapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Kapsli eemaldamine: rebige üks üksik blister ja vajutage kapsel läbi alumiiniumfooliumi.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2065/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Tafamidis Accord 61 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****Multipakend 90 pehmekapslit (3 pakendit 30 x 1) – SINISE RAAMIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tafamidis Accord 61 mg pehmekapslid
tafamidis

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pehmekapsel sisaldab 61 mg mikroniseeritud tafamidist

3. ABIAINED

Kapsel sisaldab sorbitooli (E 420). Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pehmekapslid

Multipakend 90 x 1 pehmekapslit (3 pakendit 30 x 1)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kapsli eemaldamine: rebige üks üksik blister ja vajutage kapsel läbi alumiiniumfooliumi.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2065/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Tafamidis Accord 61 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEMINE KARP**

Pakend 30 pehmekapsliga - 90 pehmekapsliga multipakendi jaoks (3 pakendit 30 x 1) – SINISE RAAMITA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tafamidis Accord 61 mg pehmekapslid
tafamidis

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pehmekapsel sisaldab 61 mg mikroniseeritud tafamidist

3. ABIAINED

Kapsel sisaldab sorbitooli (E 420). Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pehmekapslid

30 x 1 pehmekapslit. Multipakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Kapsli eemaldamine: rebige üks üksik blister ja vajutage kapsel läbi alumiiniumfooliumi.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2065/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tafamidis Accord 61 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

Perforeeritud üksikannuseline blisterpakend 10 x 1 pehmekapsliga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tafamidis Accord 61 mg pehmekapslid
tafamidis

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tafamidis Accord 61 mg pehmekapslid tafamidis

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tafamidis Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tafamidis Accord'i võtmist
3. Kuidas Tafamidis Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tafamidis Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tafamidis Accord ja milleks seda kasutatakse

Tafamidis Accord sisaldab toimeainena tafamidist.

Tafamidis Accord on ravim, millega ravitakse haigust nimega pärilik transtüretiini-vahendatud amüloidoos. Transtüretiini-vahendatud amüloidoosi põhjustab valk nimega transtüretiin (TTR), mis ei talitle korralikult. TTR on valk, mis transpordib kogu kehas teisi aineid, näiteks hormone.

Selle haigusega patsientidel TTR laguneb ja moodustab amüloidiks nimetatavaid kiude. Amüloid võib ladestuda teie südame rakkude ümber (seda nimetatakse transtüretiiniga seotud amüloidseks kardiomiopaatiks, ehk ATTR-CM) ja muudesse kohtadesse organismis. Haiguse sümptomeid põhjustab amüloid. Selle teke südames takistab südamel normaalselt talitlemast.

Tafamidis Accord võib ära hoida TTR-i lagunemise ja amüloidi tekke. Seda ravimit kasutatakse selliste täiskasvanud patsientide ravimiseks, kelle süda on kahjustatud (sümptomaatilise kardiomiopaatia inimesed).

2. Mida on vaja teada enne Tafamidis Accord'i võtmist

Tafamidis Accord'i ei tohi võtta

- kui olete tafamidise või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tafamidis Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Rasestumisvõimelised naised peavad Tafamidis Accord'i võtmise ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ja jätkama nende kasutamist ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Tafamidis Accord'i kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel ei ole transtüretiiniga seotud amüloidoosi sümptomeid. Seetõttu ei kasutata Tafamidis Accord'i lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Tafamidis Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid;
- diureetikumid (nt furosemiid, bumetaniid);
- vähivastased ravimid (nt metotreksaat, imatiniib);
- statiinid (nt rosuvastatiin, atorvastatiin);
- trombideteket ennetavad ravimid (nt apiksabaan, rivaroksabaan);
- viirusevastased ravimid (nt oseltamiviir, tenofoviir, gantsikloviir, adefoviir, tsidofoviir, lamivudiin, zidovudiin, zaltsitabiin).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Ärge võtke Tafamidis Accord'i, kui te olete rase või imetate last.
- Kui te olete rasestumisvõimelises eas, peate te kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tafamidis Accord ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Tafamidis Accord sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab kuni 25 mg sorbitooli ühes kapslis. Sorbitool on fruktoosi allikas.

3. Kuidas Tafamidis Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks 61 mg Tafamidis Accord'i (tafamidis) kapsel võetuna üks kord ööpäevas.

Kui te oksendate pärast ravimi võtmist ja leiate terve Tafamidis Accord'i kapsli, tuleb samal päeval võtta lisaannus Tafamidis Accord'i. Kui te ei leia Tafamidis Accord'i kapslit, siis ei ole lisaannuse võtmine vajalik ja te võite jätkata ravimi võtmist järgmisel päeval harilikul moel.

Manustamisviis

Tafamidis Accord on ettenähtud suukaudseks manustamiseks.

Pehmekapsel tuleb alla neelata tervelt, seda ei tohi purustada ega katki lõigata (kuna see sisaldab suspensiooni, vt lõik 6).

Kapslit võib võtta koos toiduga või ilma.

Blistrite avamise juhised

- Rebige mööda perforatsioonid joont üks üksik blister.
- Tõmmake ära alumiiniumfoolium.

Kui te võtate Tafamidis Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge võtke rohkem kapsleid, kui arst on teile soovitanud. Kui te võtate rohkem kapsleid, kui teile on soovitatud, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Tafamidis Accord'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, võtke kapsel niipea, kui see teile meelde tuleb. Kui järgmise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 6 tundi, siis jätke unustatud annus võtmata ning võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Tafamidis Accord'i võtmise

Ärge lõpetage Tafamidis Accord'i võtmist arstiga nõu pidamata. Tafamidis Accord toimib TTR-valgu stabiliseerimise teel. Kui te lõpetate Tafamidis Accord'i võtmise, ei ole see valk enam stabiilne ja teie haigus võib süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sagedased: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st, on loetletud allpool:

- kõhulahtisus
- lööve, sügelus

Kliinilistes uuringutes olid tafamidiisi võtnud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed üldiselt sarnased tafamidiisi mitte võtnud patsientidel täheldatud kõrvaltoimetega. Tafamidiisiga ravitud ATTR-CM patsientidel teatati sagedamini kõhupuhitusest ja maksafunktsiooni analüüsides näitajate suurenemisest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tafamidis Accord'i säilitada

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisteril ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tafamidis Accord sisaldab

- Toimeaine on tafamidis. Üks kapsel sisaldab 61 mg mikroniseeritud tafamidist.
- Teised koostisosad on: želatiin (E441), glütserool (E422), osaliselt dehüdreeritud vedel sorbitool (E420) [vt lõik 2 „Tafamidis Accord sisaldab sorbitooli”], punane raudoksiid (E172), puhastatud vesi, makrogool 400 (E1521), polüsorbaat 20 (E432), povidoon, butüülhüdrosütolueen (E321).

Kuidas Tafamidis Accord välja näeb ja pakendi sisu

Punakaspruunid, läbipaistmatud, pilklikud ligikaudu 19,5 mm pikkused pehmed želatiinkapslid, mis sisaldavad valget kuni roosat suspensiooni ja mille ühel küljel on märgistus „61”.

Tafamidis Accord on perforatsioonilised üksikannuselised PVC/OPA/alu/PVC-paber/PET/alu-blisstrites saadaval kahes pakendi suuruses (igas blisstris on 10 x 1 pehmekapslit):

- 30 x 1 pehmekapslit
- multipakend, milles on 90 x 1 pehmekapslit, sisaldades 3 karpi, iga karbis 30 x 1 pehmekapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

või

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

või

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

või

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.