PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tafamidis Accord 61 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 61 mg mikroniziranog tafamidisa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna meka kapsula sadrži najviše 25 mg sorbitola (E 420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula.

Crvenkastosmeđe, neprozirne, duguljaste meke želatinske kapsule, približno 19,5 mm duljine, s oznakom „61” na jednoj strani kapsule, koje sadrže suspenziju bijele do ružičaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tafamidis Accord je indiciran za terapiju nasljedne transtiretinske amiloidoze u odraslih bolesnika s kardiomiopatijom (engl. *hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy*, ATTRh-CM).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s amiloidozom ili kardiomiopatijom.

Kada postoji sumnja u bolesnika sa specifičnom anamnezom ili znakovima zatajenja srca ili kardiomiopatije, etiološku dijagnozu mora postaviti liječnik s iskustvom u liječenju amiloidoze ili kardiomiopatije kako bi se prije početka liječenja tafamidisom potvrdio ATTRh-CM i isključila amiloidoza lakih lanaca, korištenjem prikladnih alata za procjenu kao što su: scintigrafija kostiju i pretrage krvi/urina i/ili histološka procjena biopsijom te genotipizacija transtiretina (TTR) radi potvrde nasljednog oblika bolesti.

Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula lijeka Tafamidis Accord 61 mg (tafamidis) peroralno jedanput na dan (vidjeti dio 5.1).

Tafamidis Accord 61 mg (tafamidis) odgovara dozi od 80 mg tafamidismeglumina. Tafamidis i tafamidismeglumin nisu zamjenjivi na temelju odnosa miligram za miligram (vidjeti dio 5.2).

Liječenje lijekom Tafamidis Accord treba započeti što je ranije moguće tijekom trajanja bolesti, kada klinička korist u smislu usporavanja progresije bolesti može biti izraženija. Nasuprot tome, kada je srčano oštećenje povezano s amiloidom uznapredovalo, kao primjerice u bolesnika s NYHA klasom III, odluku o započinjanju ili nastavku liječenja treba donijeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s amiloidozom ili kardiomiopatijom (vidjeti dio 5.1). Klinički podaci u bolesnika s NYHA klasom IV su ograničeni.

U slučaju da nakon uzimanja doze nastupi povraćanje, a u povraćenom se sadržaju nađe cjelovita kapsula lijeka Tafamidis Accord, treba primijeniti dodatnu dozu lijeka Tafamidis Accord, ako je to moguće. Ako se u povraćenom sadržaju ne nađe kapsula, nije potrebna dodatna doza i Tafamidis Accord se nastavlja uzimati sljedećeg dana prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni (klirens kreatinina manji od ili jednak 30 ml/min). Tafamidis nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre pa se preporučuje oprez (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene tafamidisa u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Meke kapsule trebaju se progutati cijele i ne smiju se drobiti niti rezati (budući da sadrže suspenziju, vidjeti dio 3). Tafamidis Accord se može uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja tafamidisa i još mjesec dana nakon prestanka liječenja tafamidisom (vidjeti dio 4.6).

Tafamidis treba dodati standardnoj njezi u liječenju bolesnika s transtiretinskom amiloidozom. Liječnici trebaju nadzirati bolesnike i nastaviti s procjenom potrebe za drugom terapijom, uključujući potrebu za transplantacijom organa, kao dio ove standardne njege. Kako nema dostupnih podataka o primjeni tafamidisa nakon transplantacije organa, primjenu tafamidisa treba prekinuti u bolesnika koji se podvrgnu transplantaciji organa.

Može doći do porasta u rezultatima testova jetrene funkcije i smanjenja tiroksina (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Istodobna primjena tafamidisa sa supstratima proteina rezistencije raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) može povećati izloženost supstratu BCRP-a. U slučaju istodobne primjene, bolesnike treba pratiti zbog mogućnosti pojave nuspojava vezanih uz supstrat BCRP-a i može se razmotriti smanjenje doze supstrata BCRP-a (vidjeti dio 4.5).

Ovaj lijek sadrži najviše 25 mg sorbitola u jednoj kapsuli. Sorbitol je izvor fruktoze.

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca doza od 20 mg tafamidismeglumina nije inducirala niti inhibirala enzim citokroma P450 CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* inhibira efluksni transporter BCRP pri dozi tafamidisa od 61 mg/dan, uz IC_{50} = 1,16 µM i može pri klinički značajnim koncentracijama uzrokovati interakcije lijekova sa supstratima tog transportera (npr. metotreksat, rosuvastatin, atorvastatin, apiksaban, rivaroksaban, imatinib). U kliničkom ispitivanju na zdravim sudionicima izloženost rosuvastatinu, supstratu BCRP-a, povećala se približno 2 puta nakon višekratnih dnevnih doza od 61 mg tafamidisa. Prema tome, bolesnike treba pratiti zbog mogućnosti pojave nuspojava vezanih uz supstrat BCRP-a kad se primjenjuje istodobno s tafamidisom. Može se razmotriti smanjenje doze supstrata BCRP-a (vidjeti dio 4.4).

Tafamidis ujedno inhibira transportere unosa, OAT1 i OAT3 (transportere organskih aniona) uz IC_{50} = 2,9 µM odnosno IC_{50} = 2,36 µM te može pri klinički značajnim koncentracijama uzrokovati interakcije lijekova sa supstratima tih transportera (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). Na temelju *in vitro* podataka utvrđeno je da su maksimalne predviđene promjene u vrijednostima AUC-a supstrata transportera OAT1 i OAT3 iznosile manje od 1,25 za dozu tafamidisa od 61 mg i stoga se ne očekuje da će inhibicija transportera OAT1 ili OAT3 primjenom tafamidisa dovesti do klinički značajnih interakcija.

Nisu provedena ispitivanja interakcija kojima bi se procijenio učinak drugih lijekova na tafamidis.

Poremećaj vrijednosti laboratorijskih nalaza

Tafamidis može smanjiti koncentracije ukupnog tiroksina u serumu bez popratne promjene u vrijednostima slobodnog tiroksina (T4) ili tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH). Moguće je da je ovo opažanje u vrijednostima ukupnog tiroksina posljedica smanjenog vezanja tiroksina na TTR ili njegovog uklanjanja zbog visokog afiniteta vezanja tafamidisa na receptor tiroksina TTR-a. Nisu zabilježeni popratni klinički nalazi koji odgovaraju poremećaju funkcije štitnjače.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom liječenja tafamidisom i još mjesec dana nakon prestanka liječenja zbog dugog poluvijeka ovog lijeka.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tafamidisa u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Tafamidis se ne preporučuje u trudnoći i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Dostupni podaci u životinja pokazali su da se tafamidis izlučuje u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Tafamidis se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije opaženo smanjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkog i farmakokinetičkog profila, smatra se da tafamidis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Podaci o sigurnosti prikazuju izloženost 176 bolesnika s ATTR-CM-om dozi od 80 mg (primijenjena kao 4 x 20 mg) tafamidismeglumina primijenjenoj svakodnevno u placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 30 mjeseci provedenom u bolesnika s dijagnozom ATTR-CM-a (vidjeti dio 5.1).

Učestalost štetnih događaja u bolesnika liječenih tafamidismegluminom u dozi od 80 mg bila je slična i usporediva s učestalošću u bolesnika koji su primali placebo.

Sljedeći štetni događaji prijavljeni su češće u bolesnika liječenih tafamidismegluminom u dozi od 80 mg u usporedbi s placebom: flatulencija [8 bolesnika (4,5%) naspram 3 bolesnika (1,7%)] i povišeni rezultati testova jetrene funkcije [6 bolesnika (3,4%) naspram 2 bolesnika (1,1%)]. Nije ustanovljena uzročno-posljedična povezanost.

Podaci o sigurnosti za tafamidis u dozi od 61 mg dobiveni su iz otvorenog dugotrajnog produžetka ispitivanja.

Tablični popis nuspojava

Niže navedene nuspojave prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti korištenjem standardne konvencije: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10) i manje često (≥ 1/1000 i < 1/100). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti. Nuspojave navedene u tablici u nastavku potječu iz kumulativnih kliničkih podataka u sudionika s ATTR-CM-om.

Klasifikacija organskih sustava	**Često**
Poremećaji probavnog sustava	proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip svrbež

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kliničko iskustvo s predoziranjem je minimalno. Tijekom kliničkih ispitivanja dva su bolesnika s dijagnozom ATTR-CM-a nehotično uzela jednokratnu dozu tafamidismeglumina od 160 mg bez pojave bilo kakvih povezanih štetnih događaja. Najviša doza tafamidismeglumina primijenjena na zdravim dobrovoljcima u kliničkom ispitivanju bila je 480 mg u obliku jednokratne doze. Kod ove doze prijavljen je jedan štetni događaj blagog ječmenca (hordeolum) povezan s terapijom.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja, po potrebi se trebaju uvesti standardne potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za živčani sustav, ATK oznaka: N07XX08

Mehanizam djelovanja

Tafamidis je selektivan stabilizator TTR-a. Tafamidis se veže na TTR na mjestima za vezanje tiroksina, stabilizirajući tetramer i usporavajući njegovo razdvajanje u monomere, što je korak koji ograničava brzinu amiloidogenog procesa.

Farmakodinamički učinci

Transtiretinska amiloidoza je teško onesposobljavajuće stanje uzrokovano nakupljanjem raznih netopljivih fibrilarnih proteina ili amiloida u tkivima u količinama koje su dovoljne za poremećaj normalne funkcije. Razdvajanje transtiretinskog tetramera u monomere korak je koji ograničava brzinu patogeneze transtiretinske amiloidoze. Presavijeni monomeri djelomično se denaturiraju, čime nastaju drugačije presavijeni monomerni amiloidogeni međuspojevi. Ti se međuspojevi potom krivo spajaju u topljive oligomere, profilamente, filamente i amiloidne fibrile. Tafamidis se veže s negativnom kooperativnošću na dva mjesta za vezanje tiroksina na nativnom tetramernom obliku transtiretina i tako sprječava njegovo razdvajanje u monomere. Inhibicija razdvajanja tetramera TTR-a predstavlja osnovu za primjenu tafamidisa u bolesnika s ATTRh-CM-om.

Test stabilizacije TTR-a je primijenjen kao farmakodinamički marker i procijenio je stabilnost tetramera TTR-a.

Tafamidis je stabilizirao tetramere 14 varijanti TTR-a klinički testiranih nakon doziranja tafamidisa jedanput na dan. Tafamidis je ujedno stabilizirao tetramer TTR-a za 25 varijanti testiranih *ex vivo* i tako dokazao stabilizaciju TTR-a za 40 amiloidogenih genotipova TTR-a.

U multicentričnom, međunarodnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju (vidjeti dio „Klinička djelotvornost i sigurnost”), stabilizacija TTR-a opažena je u 1. mjesecu i održala se do 30. mjeseca.

Biomarkeri povezani sa zatajenjem srca (NT-proBNP i troponin I) bili su u korist tafamidisa u odnosu na placebo.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost je dokazana u multicentričnom, međunarodnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju s 3 skupine provedenom u 441 bolesnika, od kojih je 106 bolesnika imalo ATTRh-CM.

Bolesnici su bili randomizirani na primanje tafamidismeglumina 20 mg (n = 88) ili 80 mg [primijenjeno kao četiri kapsule tafamidismeglumina od 20 mg] (n = 176) ili odgovarajućeg placeba (n = 177) jedanput dnevno, uz standardno liječenje (npr. diuretike) tijekom 30 mjeseci. Raspodjela liječenja bila je stratificirana prema prisutnosti ili odsutnosti varijante genotipa TTR-a, kao i prema početnoj težini bolesti (NYHA klasa). Tablica 1 opisuje demografske i početne značajke bolesnika.

Tablica 1: Demografske i početne značajke bolesnika

Značajka	**Objedinjeni podaci za tafamidis N = 264**	**Placebo N = 177**
Dob - godine		
Srednja vrijednost (standardna devijacija)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Medijan (minimum, maksimum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Spol - broj (%)		
Muškarci	241 (91,3)	157 (88,7)
Žene	23 (8,7)	20 (11,3)
Genotip *TTR-a* - broj (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
Ostali	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA klasa - broj (%)		
NYHA klasa I	24 (9.1)	13 (7,3)
NYHA klasa II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA klasa III	78 (29,5)	63 (35,6)

Kratice: ATTRm = varijantni transtiretinski amiloid, NYHA = Njujorško kardiološko društvo (engl. *New York Heart Association*).

U primarnoj je analizi korištena hijerarhijska kombinacija primjenom metode Finkelstein-Schoenfeld (F-S) na smrtnost zbog bilo kojeg uzroka i učestalost hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga koja se definira kao broj hospitalizacija ispitanika (tj. primanja u bolnicu) zbog obolijevanja povezanih s kardiovaskularnim događajima. Metoda je međusobno usporedila svakog bolesnika sa svakim drugim bolesnikom unutar svakog stratuma pomoću raspodjele po parovima koja se nastavila hijerarhijski primjenom kriterija smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka nakon koje je uslijedila učestalost hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga kada se bolesnici nisu mogli razlikovati na temelju smrtnosti.

Ta analiza je pokazala značajno smanjenje (p = 0,0006) u smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka i učestalosti hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga u objedinjenim skupinama liječenim tafamidisom u dozama od 20 mg i 80 mg u odnosu na placebo (tablica 2).

Tablica 2: Primarna analiza smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka i učestalosti hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga uz primjenu metode Finkelstein-Schoenfeld (F-S)

Primarna analiza	**Objedinjeni podaci za tafamidis N = 264**	**Placebo N = 177**
Broj (%) živih* ispitanika u 30. mjesecu	186 (70,5)	101 (57,1)

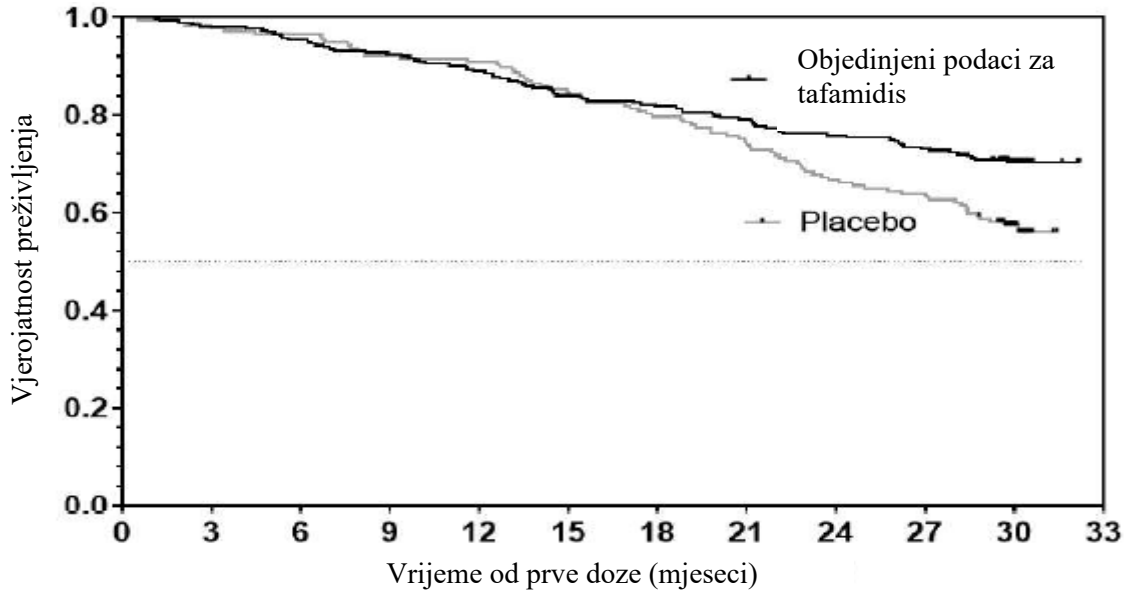
Prosječan broj hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga tijekom 30 mjeseci (po bolesniku po godini) među onim ispitanicima koji su živi u 30. mjesecu†	0,297	0,455
p-vrijednost dobivena metodom F-S	0,0006	

* Transplantacija srca i ugradnja uređaja za mehaničku potporu srcu smatraju se pokazateljima približavanja završnom stadiju bolesti. Kao takvi, ti se događaji u analizi tretiraju kao ekvivalent smrti. Stoga takvi ispitanici nisu uračunati u „broj živih ispitanika u 30. mjesecu", čak i ako su bili živi tijekom 30-mjesečne procjene praćenja vitalnog statusa.
† Deskriptivna srednja vrijednost među ispitanicima koji su preživjeli 30 mjeseci.

Analiza pojedinih komponenti primarne analize (smrtnost zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga) ujedno je pokazala značajna smanjenja u skupini koja je primala tafamidis naspram placeba.

Omjer hazarda dobiven pomoću Coxovog modela proporcionalnih hazarda za smrtnost zbog bilo kojeg uzroka za objedinjene skupine liječene tafamidisom iznosio je 0,698 (95% CI 0,508; 0,958), ukazujući na smanjenje rizika od smrti od 30,2 % u odnosu na skupinu koja je primala placebo (p = 0,0259). Kaplan-Meierova krivulja vremena do događaja smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka prikazana je na slici 1.

Slika 1: Smrtnost zbog bilo kojeg uzroka*



Ispitanici koji su još pod rizikom
(kumulativni događaji)

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

*Transplantacije srca i ugradnja uređaja za mehaničku potporu srcu tretiraju se kao smrt. Kao čimbenici koristili su se omjer hazarda iz Coxovog modela proporcionalnih hazarda s liječenjem, genotip TTR-a (varijantni i ostali) i početna klasifikacija (NYHA klase I i II zajedno te NYHA klasa III) prema Njujorškom kardiološkom društvu (NYHA).

Bilo je značajno manje hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga kod primjene tafamidisa u usporedbi s placebom, uz smanjenje rizika od 32,4 % (tablica 3).

Tablica 3: Učestalost hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga

	Objedinjeni podaci za tafamidis N = 264	**Placebo N = 177**
Ukupan (%) broj ispitanika s hospitalizacijama zbog kardiovaskularnih razloga	138 (52.3)	107 (60.5)
Hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga po godini*	0.4750	0.7025
Razlika u liječenju prema objedinjenim podacima za tafamidis naspram placeba (relativni omjer rizika)*	0.6761	
p-vrijednost*	< 0.0001	

Kratica: NYHA = Njujorško kardiološko društvo.
* Ova analiza temeljila se na sljedećim čimbenicima: Poissonovom regresijskom modelu s liječenjem, genotipu TTR-a (varijantni i ostali), početnoj klasifikaciji (NYHA klase I i II zajedno te NYHA klasa III) prema Njujorškom kardiološkom društvu (NYHA), interakciji liječenja prema genotipu TTR-a i uvjetima interakcije liječenja prema početnoj NYHA klasifikaciji.

Učinak liječenja tafamidisom na funkcionalnu sposobnost i zdravstveno stanje ocijenjen je testom hoda od 6 minuta (engl. *6-Minute Walk Test*, 6MWT) i sažetim ukupnim rezultatom upitnika za kardiomiopatiju Kansas Cityja (engl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*, KCCQ-OS) (sastoji se od sljedećih područja: ukupni simptomi, fizičko ograničenje, kvaliteta života i socijalno ograničenje). Značajan učinak liječenja koji daje prednost tafamidisu bio je prvi put uočen u 6. mjesecu i održao se do 30. mjeseca, kako kod udaljenosti izmjerene 6MWT-om, tako i kod rezultata KCCQ-OS-a (tablica 4).

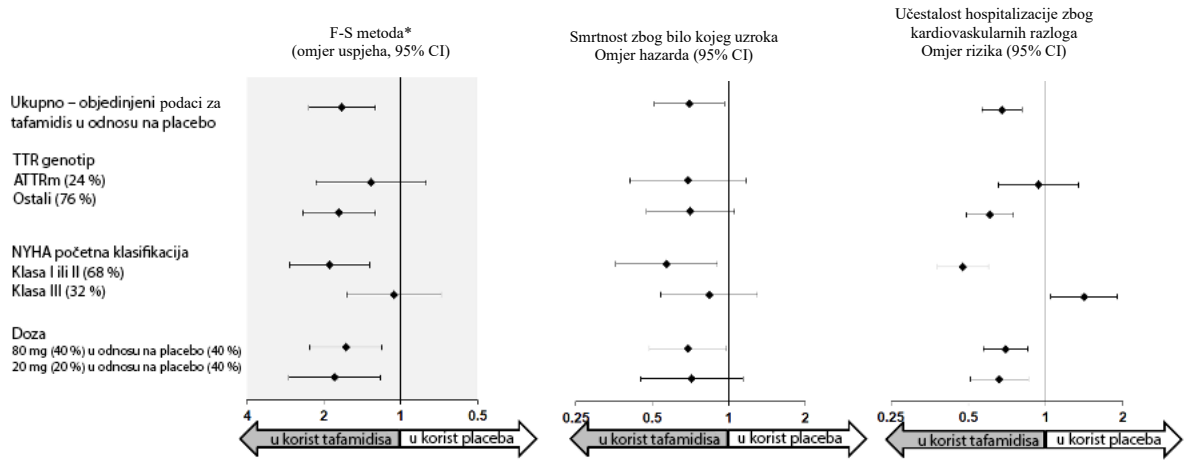
Tablica 4: Rezultati 6MWT-a, KCCQ-OS-a i sastavnih područja

Mjere ishoda	**Početna srednja vrijednost (standardna devijacija)**		**Promjena od početne vrijednosti do 30. mjeseca, LS srednja vrijednost (standardna pogreška)**		**Razlika u liječenju u odnosu na placebo LS srednja vrijednost (95 % CI)**	***p-vrijednost***
	Objedinjeni podaci za tafamidis N = 264	**Placebo N = 177**	**Objedinjeni podaci za tafamidis**	**Placebo**		
6MWT* (u metrima)	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

* Više vrijednosti ukazuju na bolji zdravstveni status.
Kratice: 6MWT = test hoda od 6 minuta; KCCQ-OS = sažeti ukupni rezultat upitnika za kardiomiopatiju Kansas Cityja; LS (engl. *least squares*) srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti.

Rezultati dobiveni F-S metodom prikazani omjerom uspjeha za kombiniranu mjeru ishoda i njezine komponente (smrtnost zbog bilo kojeg uzroka i učestalost hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga) dosljedno su davali prednost tafamidisu naspram placebu prema dozi i u svim podskupinama (varijanta, ostali te NYHA klase I i II te III) osim u slučaju učestalosti hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga u NYHA klasi III (slika 2) koja je veća u skupini liječenoj tafamidisom u usporedbi s placebom (vidjeti dio 4.2). Analize 6MWT-a i KCCQ-OS-a ujedno su dale prednost tafamidisu u odnosu na placebo unutar svake od podskupina.

Slika 2: Rezultati dobiveni pomoću F-S metode i komponente prema podskupini i dozi



Kratice: ATTRm = varijantni transtiretinski amiloid, F-S metoda = metoda Finkelstein-Schoenfeld, CI = interval pouzdanosti.
* Rezultati F-S metode prikazani su primjenom omjera uspjeha (na temelju smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka i učestalosti hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga). Omjer uspjeha je broj parova „uspjeha" liječenih bolesnika podijeljen s brojem parova „uspjeha" bolesnika liječenih placebom.
Transplantacije srca i uređaji za mehaničku potporu srcu tretiraju se kao smrt.

Primjenom F-S metode u svakoj skupini prema dozi, tafamidis je smanjio kombinaciju smrtnosti bilo kojeg uzroka i učestalost hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga za doze od 80 mg i 20 mg u usporedbi sa placebom (p = 0,0030 odnosno p = 0,0048). Rezultati primarne analize za 6MWT i KCCQ-OS u 30. mjesecu su bili statistički značajni za obje doze tafamidismeglumina, 80 mg i 20 mg, u odnosu na placebo, sa sličnim rezultatima za obje doze.

Podaci o djelotvornosti tafamidisa u dozi od 61 mg nisu dostupni jer ova formulacija nije ocijenjena u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju faze 3. Relativna bioraspoloživost tafamidisa u dozi od 61 mg slična je tafamidismegluminu od 80 mg u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 5.2).

Jednokratna peroralna doza od 400 mg otopine tafamidismeglumina, koja je veća od terapijske doze, u zdravih dobrovoljaca nije pokazala produljenje QTc-intervala.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tafamidisa u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji transtiretinske amiloidoze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene meke kapsule jedanput na dan, najviša vršna koncentracija (C_{max}) postiže se do medijana vremena (t_{max}) od 4 sata za tafamidis u dozi od 61 mg, odnosno 2 sata za tafamidismeglumin u dozi od 80 mg (4 × 20 mg), nakon primjene doze natašte. Istodobna primjena visokokaloričnog jela s visokim sadržajem masti izmijenila je brzinu apsorpcije, ali ne i veličinu apsorpcije. Ovi rezultati podupiru primjenu tafamidisa s hranom ili bez nje.

Distribucija

Tafamidis je u visokom postotku (> 99%) vezan za proteine u plazmi. Prividni volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže je 18,5 litara.

Mjera u kojoj se tafamidis veže na proteine plazme procijenjena je korištenjem životinjske i ljudske plazme. Afinitet vezanja tafamidisa na TTR je veći od afiniteta vezanja na albumin. Stoga je

vjerojatno da će se u plazmi tafamidis radije vezati na TTR unatoč značajno većoj koncentraciji albumina (600 μM) u odnosu na TTR (3,6 μM).

Biotransformacija i eliminacija

Nema jasnog dokaza da se tafamidis u ljudi izlučuje putem žuči. Na temelju nekliničkih podataka, smatra se da se tafamidis metabolizira glukuronidacijom i izlučuje putem žuči. Ovo je vjerojatno put biotransformacije u ljudi, jer se približno 59% ukupne primijenjene doze otkrije u stolici, a približno 22% u urinu. Na temelju rezultata populacijske farmakokinetike prividni peroralni klirens tafamidisa iznosi 0,263 l/h, a srednja vrijednost poluvijeka u populaciji iznosi približno 49 sati.

Linearnost doze i vremena

Izloženost tafamidisu tijekom doziranja tafamidismeglumina jedanput na dan povećala se povećanjem doze do jednokratne doze od 480 mg i višekratnih doza do 80 mg/dan. Općenito su povećanja bila proporcionalna ili gotovo proporcionalna dozi, a klirens tafamidisa bio je nepromjenjiv tijekom vremena.

Relativna bioraspoloživost tafamidisa od 61 mg slična je bioraspoloživosti tafamidismeglumina od 80 mg u stanju dinamičke ravnoteže. Tafamidis i tafamidismeglumin nisu međusobno zamjenjivi na temelju odnosa miligram za miligram.

Farmakokinetički parametri bili su slični nakon jednokratne i ponovljene primjene doze od 20 mg tafamidismeglumina, što ukazuje na nedostatak indukcije ili inhibicije metabolizma tafamidisa.

Rezultati doziranja 15 mg do 60 mg peroralne otopine tafamidismeglumina jedanput na dan tijekom 14 dana pokazali su da se stanje dinamičke ravnoteže postiglo do 14. dana.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetički podaci pokazali su smanjenu sistemsku izloženost (približno 40%) i povećan ukupni klirens (0,52 l/h naspram 0,31 l/h) tafamidismeglumina u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat od 7 do uključujući 9) u usporedbi sa zdravim ispitanicima zbog više nevezane frakcije tafamidisa. Kako bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre imaju niže razine TTR-a od zdravih ispitanika, prilagodba doze nije potrebna jer bi stehiometrija tafamidisa s njegovim ciljnim proteinom TTR-om bila dovoljna za stabilizaciju tetramera TTR-a. Nije poznata izloženost tafamidisu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega
Tafamidis se nije posebno procjenjivao u zasebnom ispitivanju u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Utjecaj klirensa kreatinina na farmakokinetiku tafamidisa procijenjen je analizom populacijske farmakokinetike u bolesnika s klirensom kreatinina većim od 18 ml/min. Farmakokinetičke procjene nisu pokazale nikakvu razliku u prividnom peroralnom klirensu tafamidisa u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 80 ml/min u usporedbi s bolesnicima s klirensom kreatinina većim od ili jednakim 80 ml/min. Smatra se da nije potrebno prilagođavati doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Stariji bolesnici
Na temelju rezultata populacijske farmakokinetike, ispitanici u dobi od ≥ 65 godina imali su prosječno 15% niži približni prividni peroralni klirens u stanju dinamičke ravnoteže od ispitanika mlađih od 65 godina. Međutim, razlika u klirensu dovodi do povećanja od < 20 % u srednjoj vrijednosti C_{max} i AUC-a u usporedbi s mlađim ispitanicima i nije klinički značajna.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

In vitro podaci su pokazali da tafamidis ne inhibira značajno enzime CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 citokroma P450. Ne očekuje se da tafamidis dovede do klinički značajne interakcije lijekova zbog indukcije enzima CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4.

In vitro ispitivanja ukazuju da nije vjerojatno da će tafamidis dovesti do interakcije lijekova pri klinički značajnim koncentracijama sa supstratima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (engl. *uridine-diphosphate glucuronosyltransferase*, UGT) sistemski. Tafamidis može inhibirati aktivnost UGT1A1 u crijevima.

Tafamidis je pokazao nizak potencijal za inhibiciju proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (engl. *Multi-Drug Resistant Protein*, MDR1) (poznat i kao P-glikoprotein; P-gp) sistemski i u gastrointestinalnom traktu, transportera organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter* 2, OCT2), transportera za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) MATE1 i MATE2K, polipeptida koji prenosi organske anione (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) OATP1B1 i OATP1B3 pri klinički značajnim koncentracijama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza i kancerogenosti, jetra se činila ciljnim organom toksičnosti u različitih ispitanih vrsta. Učinci na jetru opaženi su pri izloženostima približno jednakima AUC-u u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene kliničke doze od 61 mg tafamidisa.

U ispitivanju razvojne toksičnosti u kunića, blago povećanje malformacija i varijacija kostura, pobačaji u malog broja ženki, smanjenje embriofetalnog preživljenja i smanjenje fetalne tjelesne težine opaženi su pri izloženostima približno ≥ 2,1 puta većima od AUC-a u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene kliničke doze od 61 mg tafamidisa.

U ispitivanju utjecaja tafamidisa na prenatalni i postnatalni razvoj u štakora, smanjeno preživljenje i smanjena tjelesna težina potomstva zabilježeni su nakon primjene doze u ženke tijekom trudnoće i laktacije pri dozama od 15 i 30 mg/kg/dan. Smanjenje tjelesne težine muške mladunčadi bilo je povezano sa zakašnjelim spolnim sazrijevanjem (separacija prepucija) pri dozi od 15 mg/kg/dan. Smanjena uspješnost na testu „water-maze" za ispitivanje funkcije učenja i pamćenja opažena je pri dozi od 15 mg/kg/dan. Doza bez zapaženog štetnog učinka na održivost na životu i rast potomstva F1 generacije nakon primjene doze tafamidisa u ženke tijekom trudnoće i laktacije bila je 5 mg/kg/dan (ekvivalentna doza tafamidisa u ljudi = 0,8 mg/kg/dan), što je doza približno jednaka kliničkoj dozi od 61 mg tafamidisa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ovojnica kapsule

želatina (E 441)
glicerol (E 422)
sorbitol, tekući, djelomično dehidriran (E 420)
željezov oksid, crveni (E 172)
voda, pročišćena

Sadržaj kapsule

makrogol 400 (E 1521)
polisorbat 20 (E 432)
povidon
butilhidroksitoluen (E 321)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/OPA/Alu/PVC – papir/PET/Alu, perforirani blisteri s jediničnim dozama, svaki blister sadrži 10 × 1 meku kapsulu.

Veličine pakiranja:

Pakiranje od 30 x 1 meke kapsule
Višestruko pakiranje koje sadrži 90 x 1 (3 pakiranja od 30 x 1) meku kapsulu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18 rujan 2026

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(I) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(I) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

ili

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

ili

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

ili

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije puštanja lijeka Tafamidis Accord (tafamidis) u promet, nositelj odobrenja u svakoj državi članici mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik Vodiča za zdravstvene radnike, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i bilo koje druge aspekte programa.

Vodič za zdravstvene radnike treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Bolesnike je potrebno upozoriti na odgovarajuće mjere opreza kad se uzima tafamidis, osobito izbjegavanje trudnoće i potrebu za učinkovitom kontracepcijom.
- Savjetovanje bolesnica da odmah obavijeste liječnika ako budu izložene tafamidisu tijekom trudnoće (ili tijekom 1 mjeseca prije trudnoće) da liječnik može prijaviti slučaj i napraviti procjenu.
- Savjetovanje bolesnika da se obrate svom liječniku u slučaju bilo kakvog štetnog događaja tijekom uzimanja tafamidisa te podsjećanje liječnika i ljekarnika na obvezu prijavljivanja sumnji na nuspojave povezane s lijekom Tafamidis Accord (tafamidis).
- Klinički kriteriji za postavljanje dijagnoze ATTRh-CM-a prije propisivanja tafamidisa, kako bi se izbjegla primjena bolesnicima koji ne ispunjavaju kriterije.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

Pakiranje od 30 x 1 meke kapsule – S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Tafamidis Accord 61 mg meke kapsule
tafamidis

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 61 mg mikroniziranog tafamidisa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Kapsula sadrži sorbitol (E 420). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meke kapsule

30 x 1 meka kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta
Da biste izvadili kapsulu: odvojite jedan pojedinačni dio blistera i povlačenjem odvojite aluminijsku foliju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2065/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tafamidis Accord 61 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

Višestruko pakiranje od 90 (3 pakiranja od 30 x 1) mekih kapsula – S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Tafamidis Accord 61 mg meke kapsule
tafamidis

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 61 mg mikroniziranog tafamidisa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Kapsula sadrži sorbitol (E 420). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meke kapsule

Višestruko pakiranje: 90 x 1 (3 pakiranja od 30 x 1) meka kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta
Da biste izvadili kapsulu: odvojite jedan pojedinačni dio blistera i povlačenjem odvojite aluminijsku foliju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2065/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tafamidis Accord 61 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA

Pakiranje od 30 – za višestruko pakiranje od 90 (3 pakiranja od 30 x 1) mekih kapsula – BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Tafamidis Accord 61 mg meke kapsule
tafamidis

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 61 mg mikroniziranog tafamidisa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Kapsula sadrži sorbitol (E 420). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meke kapsule

30 x 1 meka kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta
Da biste izvadili kapsulu: odvojite jedan pojedinačni dio blistera i povlačenjem odvojite aluminijsku foliju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2065/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tafamidis Accord 61 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

Perforirani blister s jediničnim dozama s 10 x 1 mekom kapsulom

1. NAZIV LIJEKA

Tafamidis Accord 61 mg meke kapsule
tafamidis

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kroz usta

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tafamidis Accord 61 mg meke kapsule
tafamidis

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tafamidis Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tafamidis Accord
3. Kako uzimati Tafamidis Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tafamidis Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tafamidis Accord i za što se koristi

Tafamidis Accord sadrži djelatnu tvar tafamidis.

Tafamidis Accord je lijek kojim se liječi bolest poznata pod nazivom nasljedna transtiretinska amiloidoza. Transtiretinsku amiloidozu uzrokuje protein koji se zove transtiretin (TTR) koji ne funkcionira ispravno. TTR je protein koji prenosi druge tvari, kao što su hormoni, po tijelu.

U bolesnika s ovom bolešću, TTR se raspada i tako može stvoriti niti koje se zovu amiloid. Amiloid se može nakupiti između stanica u Vašem srcu (poznato pod nazivom transtiretinska amiloidna kardiomiopatija ili ATTR-CM) i na drugim mjestima u tijelu. Amiloid izaziva simptome ove bolesti. Kada se to dogodi u Vašem srcu, sprječava se njegovo normalno funkcioniranje.

Tafamidis Accord može spriječiti raspadanje TTR-a i stvaranje amiloida. Ovaj se lijek primjenjuje u liječenju odraslih bolesnika kojima je ova bolest zahvatila srce (osobe sa simptomatskom kardiomiopatijom).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tafamidis Accord

Nemojte uzimati Tafamidis Accord

ako ste alergični na tafamidis ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Tafamidis Accord.

- Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti kontracepciju za vrijeme uzimanja lijeka Tafamidis Accord i moraju nastaviti koristiti kontracepciju još jedan mjesec nakon prestanka liječenja lijekom Tafamidis Accord. Nema podataka o upotrebi lijeka Tafamidis Accord u trudnica.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti nemaju simptome transtiretinske amiloidoze. Tafamidis Accord se stoga ne primjenjuje u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Tafamidis Accord

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- nesteroidne protuupalne lijekove
- diuretičke lijekove (npr. furosemid, bumetanid)
- lijekove protiv raka (npr. metotreksat, imatinib)
- statine (npr. rosuvastatin, atorvastatin)
- lijekove protiv zgrušavanja krvi (npr. apiksaban, rivaroksaban)
- antivirusne lijekove (npr. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin)

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Ne smijete uzimati Tafamidis Accord ako ste trudni ili dojite.
- Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti kontracepciju za vrijeme liječenja i još jedan mjesec nakon prestanka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Smatra se da Tafamidis Accord ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Tafamidis Accord sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži najviše 25 mg sorbitola u jednoj kapsuli. Sorbitol je izvor fruktoze.

3. Kako uzimati Tafamidis Accord

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna kapsula Tafamidis Accord od 61 mg (tafamidis) koja se uzima jedanput na dan.

Ako povratite nakon uzimanja ovog lijeka i možete pronaći cjelovitu kapsulu lijeka Tafamidis Accord u povraćenom sadržaju, potrebno je uzeti dodatnu dozu lijeka Tafamidis Accord istog dana; ako ne možete pronaći kapsulu lijeka Tafamidis Accord, onda nije potrebna dodatna doza lijeka Tafamidis Accord i možete nastaviti uzimati Tafamidis Accord od sljedećeg dana prema uobičajenom rasporedu.

Način primjene

Tafamidis Accord je namijenjen za primjenu kroz usta.
Meka se kapsula mora progutati cijela, ne smije se drobiti niti rezati (budući da sadrže suspenziju, pogledajte dio 6).

Kapsula se može uzeti s hranom ili bez nje.

Upute za otvaranje blistera

- odvojite jedan pojedinačni dio blistera duž perforirane linije.
- povlačenjem odvojite aluminijsku foliju.

Ako uzmete više lijeka Tafamidis Accord nego što ste trebali

Ne smijete uzeti više kapsula nego što Vam je rekao liječnik. Ako uzmete više kapsula nego što Vam je rečeno da uzmete, obratite se svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Tafamidis Accord

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite kapsule čim se sjetite. Ako je preostalo manje od 6 sati do sljedeće doze, preskočite dozu koju ste propustili i uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Tafamidis Accord

Nemojte prestati uzimati Tafamidis Accord bez prethodnog razgovora s liječnikom. Budući da Tafamidis Accord djeluje tako da stabilizira TTR protein, ako prestanete uzimati Tafamidis Accord, taj protein više neće biti stabiliziran i može doći do napredovanja bolesti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Često: mogu se javiti do 1 na 10 osoba, navedene su u nastavku:
- proljev
- osip, svrbež

U kliničkim ispitivanjima nuspojave u bolesnika koji su uzimali tafamidis općenito su bile slične onima u bolesnika koji nisu uzimali tafamidis. Vjetrovi i povišeni rezultati testova jetrene funkcije češće su prijavljivani u bolesnika s ATTR-CM-om liječenih tafamidisom.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tafamidis Accord

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tafamidis Accord sadrži

- Djelatna tvar je tafamidis. Jedna kapsula sadrži 61 mg mikroniziranog tafamidisa.

- Drugi sastojci su: želatina (E 441), glicerol (E 422), sorbitol, tekući, djelomično dehidriran (E 420 [pogledajte dio 2. „Tafamidis Accord sadrži sorbitol"]), željezov oksid, crveni (E 172), pročišćena voda, makrogol 400 (E 1521), polisorbat 20 (E 432), povidon, butilhidroksitoluen (E 321).

Kako Tafamidis Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Crvenkastosmeđe, neprozirne, duguljaste meke želatinske kapsule, približno 19,5 mm duljine, s oznakom „61" na jednoj strani kapsule, koje sadrže suspenziju bijele do ružičaste boje.

Tafamidis Accord je dostupan u dvije veličine pakiranja s PVC/OPA/Alu/PVC – papir/PET/Alu perforiranim blisterima s jediničnim dozama (svaki blister sadrži 10 × 1 meku kapsulu):
- pakiranje od 30 x 1 meke kapsule
- višestruko pakiranje od 90 x 1 meke kapsule koje se sastoji od 3 kutije, od kojih svaka sadrži 30 x 1 meku kapsulu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona,
Španjolska

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

ili

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

ili

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

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.