

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tafamidis Accord 61 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mīkstā kapsula satur 61 mg mikronizēta tafamida (*tafamidis*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra mīkstā kapsula satur ne vairāk kā 25 mg sorbīta (E 420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula.

Sarkanīgi brūnas, necaurspīdīgas, iegarenas formas mīksta želatīna kapsulas, aptuveni 19,5 mm garas, kurām vienā pusē ir marķējums “61”, satur baltas līdz rozā krāsas suspensiju.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tafamidis Accord lieto iedzimtas transtiretīna amiloidozes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar kardiomiopātiju (ATTR-CM).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk amiloidozes vai kardiomiopātijas ārstēšanā pieredzējuša speciālista uzraudzībā.

Kad ir aizdomas par slimību pacientiem ar specifisku anamnēzi vai sirds mazspējas vai kardiomiopātijas pazīmēm, etioloģijas diagnoze ir jānosaka ārstam, kuram ir pieredze amiloidozes vai kardiomiopātijas ārstēšanā, lai pirms tafamida lietošanas uzsākšanas apstiprinātu ATTR-CM un izslēgtu AL amiloidozi, izmantojot atbilstošas izvērtēšanas metodes, piemēram, kaulu scintigrāfiju un asins/urīna pārbaudi un/vai biopsijas histoloģisko izvērtējumu, un transtiretīna (TTR) genotipēšanu, lai raksturotu kā savvaļas vai iedzimta tipa.

Devas

Ieteicamā tafamidis deva ir viena Tafamidis Accord 61 mg kapsula (tafamidis) vienu reizi dienā iekšķīgai lietošanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tafamidis Accord 61 mg (tafamidis) atbilst 80 mg tafamidis meglumīna. Tafamidis un tafamidis meglumīns nav savstarpēji aizvietojami pēc vienāda mg daudzuma (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tafamidis Accord ir jāuzsāk pēc iespējas ātrāk slimības attīstības laikā, kad klīniskais ieguvums uz slimības progresēšanu būtu vislabāk redzams. Savukārt, kad ar amiloīdu saistītais sirds bojājums ir vairāk progresējis, piemēram, NYHA III klase, lēmumu uzsākt vai uzturēt terapiju ir jāpieņem pēc ārsta, kuram ir pieredze amiloidozes vai kardiomiopātijas ārstēšanā, ieskatiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ar NYHA IV klasi klīniskie dati ir ierobežoti.

Ja pēc kapsulas norīšanas sākas vemšana un tiek atrasta nesagremota Tafamidis Accord kapsula, jālieto Tafamidis Accord papildu deva, ja iespējams. Ja kapsula netiek atrasta, papildu deva nav nepieciešama, un zāles jāturpina lietot nākamajā dienā, kā iepriekš paredzēts.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadiem) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu un nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai vieglas un vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir mazāks vai vienāds ar 30 ml/min) ir pieejami ierobežoti dati. Tafamida lietošana nav pētīta pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem, tāpēc, lietojot zāles šai pacientu grupai, nepieciešama īpaša piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Tafamidis lietošana pediatriskā populācijā nav piemērota.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Mīkstās kapsulas jānorij veselas, un tās nedrīkst košļāt vai sagriezt (jo tās satur suspensiju, skatīt 3. apakšpunktu). Tafamidis Accord var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sievietēm reproduktīvā vecumā tafamidis lietošanas laikā jāizmanto atbilstoša kontracepcijas metode un jāturpina to izmantot 1 mēnesi pēc tafamidis lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Tafamidis jāpievieno transtiretīna amiloidozes pacientu standarta terapijai. Šīs standarta terapijas ietvaros ārstam ir jānovēro pacients, turpinot izvērtēt citu terapiju nepieciešamību, tajā skaitā orgānu transplantāciju. Tā kā nav pieejami dati par tafamidis lietošanu pēc orgānu transplantācijas, pacientiem, kuriem tiek veikta orgānu transplantācija, jāpārtrauc tafamidis lietošana.

Var paaugstināties analīžu rezultāti aknu darbības novērtēšanai un samazināties tiroksīna līmenis (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Tafamidis vienlaicīga lietošana ar krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistant protein*, BCRP) substrātiem var palielināt BCRP substrāta iedarbību. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā pacienti jāuzrauga, vai nerodas ar BCRP substrātu lietošanu saistītas nevēlamās blakusparādības, un var apsvērt BCRP substrāta devas samazināšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Šīs zāles satur ne vairāk kā 25 mg sorbīta katrā kapsulā. Sorbīts ir fruktozes avots.

Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietoto zāļu biopieejamību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskajos pētījumos veseliem brīvprātīgajiem 20 mg tafamidis meglumīns neierosināja un neinhibēja citohroma P450 enzīmu CYP3A4.

In vitro tafamidis inhibē BCRP tafamidis devā 61 mg/dienā ar $IC_{50}=1,16\ \mu M$ un var izraisīt savstarpēju zāļu mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā ar šīs transportvielas substrātiem (piemēram, metotreksātu, rosuvastatīnu, atorvastatīnu, apiksabānu, rivaroksabānu, imatinību). Klīniskajā pētījumā ar veseliem dalībniekiem BCRP substrāta rosuvastatīna iedarbība pēc vairākkārtējām tafamidis 61 mg dienas devām palielinājās aptuveni divas reizes. Tādēļ pacientiem, lietojot BCRP substrātu vienlaicīgi ar tafamidis, jāuzrauga ar BCRP substrātu saistītās nevēlamās blakusparādības. Var apsvērt BCRP substrāta devas samazināšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tāpat tafamidis inhibē vielu uzņemšanas transportvielu OAT1 un OAT3 (organisko anjonu transportvielas) ar attiecīgi $IC_{50}=2,9\ \mu M$ un $IC_{50}=2,36\ \mu M$, un var izraisīt savstarpēju zāļu mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā ar šo transportvielu substrātiem (piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, bumetanīdu, furosemīdu, lamivudīnu, metotreksātu, oseltamivīru, tenofovīru, ganciklovīru, adefovīru, cidofovīru, zidovudīnu, zalcitabīnu). Pamatojoties uz *in vitro* datiem, tika noteikts, ka maksimāli paredzētās OAT1 un OAT3 substrātu AUC izmaiņas ir mazākas par 1,25 tafamidis 61 mg devai, tāpēc nav sagaidāms, ka tafamidis izraisītā OAT1 vai OAT3 transportvielu inhibīcija radīs klīniski nozīmīgas mijiedarbības.

Nav veikti pētījumi par citu zāļu mijiedarbību ar tafamidis.

Novirzes laboratorijas pārbaužu rezultātos

Tafamidis var samazināt kopējā tiroksīna koncentrāciju serumā, neietekmējot brīvā tiroksīna (T4) vai vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) koncentrāciju. Šo novērojumu par kopējā tiroksīna vērtībām, iespējams, izraisa samazināta tiroksīna piesaiste (TTR) vai tā aizvietošana, ko izraisa tafamidis augsta piesaistes afinitāte pie TTR tiroksīna receptora. Nav novērotas saistītas klīniskās atrades, kas būtu atbilstošas vairogdziedzera mazspējai.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā atbilstoša kontracepcijas metode jāizmanto ne tikai tafamidis lietošanas laikā, bet arī vienu mēnesi pēc terapijas pārtraukšanas, jo zāļu eliminācijas pusperiods ir garš.

Grūtniecība

Nav datu par tafamidis lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Pētījumi dzīvniekiem pierāda attīstības toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tafamidis nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja netiek lietoti kontracepcijas līdzekļi.

Barošana ar krūti

Pieejamie dati dzīvniekiem liecina par tafamidis izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tafamidis nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos fertilitātes traucējumi netika konstatēti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Saskaņā ar farmakodinamisko un farmakokinētisko raksturojumu tafamidis neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma dati atspoguļo 80 mg (lietojot kā 4 x 20 mg) tafamidis meglumīna vienu reizi dienā iedarbību 176 pacientiem ar ATTR-CM 30 mēnešu ilgā placebo kontrolētā pētījumā pacientiem, kuriem diagnosticēta ATTR-CM (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar 80 mg tafamidis meglumīna, parasti bija līdzīgs un salīdzināms ar placebo.

Biežāk tika ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām pacientiem, kuri tika ārstēti ar 80 mg tafamidis meglumīna, salīdzinot ar placebo: vēdera uzpūšanās [8 pacienti (4,5%) salīdzinājumā ar 3 pacientiem (1,7%)] un paaugstināti analīžu rezultāti aknu darbības novērtēšanai [6 pacienti (3,4%) salīdzinājumā ar 2 pacientiem (1,1%)]. Cēloņsakarība nav noskaidrota.

Drošuma dati par 61 mg tafamidis ir pieejami no nemaskēta ilgtermiņa pētījuma pagarinājuma.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu funkcionālajām klasēm un sastopamības biežumam, izmantojot standarta klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($1/1000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Tālāk esošajā tabulā ir uzskaitītas blakusparādības ir no kumulatīvajiem klīniskajiem datiem dalībniekiem ar ATTR-CM.

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Nieze

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Klīniskā pieredze ar pārdozēšanu ir minimāla. Klīniskā pētījuma laikā divi pacienti, kuriem bija diagnosticēta (ATTR-CM), nejauši norija vienreizēju tafamidis meglumīna devu 160 mg, un netika novērotas nekādas saistītās nevēlamās blakusparādības. Augstākā lietotā tafamidis meglumīna deva, kādu saņēma veseli brīvprātīgie klīniskajā pētījumā, bija 480 mg kā vienreizēja deva. Lietojot šo devu, tika ziņots par vienu ar ārstēšanu saistītu nevēlamo blakusparādību: vieglu miežgraudu.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā jāveic standarta pasākumi, atbilstoši nepieciešamībai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi nervu sistēmu ietekmējoši līdzekļi, ATK kods: N07XX08

Darbības mehānisms

Tafamidis ir selektīvs TTR stabilizators. Tafamidis piesaistās TTR tiroksīna piesaistes vietās, stabilizējot tetramēru un palēninot disasociāciju monomēros, kas ir amiloīģenēzes procesa ātrumu ierobežojošais posms.

Farmakodinamiskā iedarbība

Transtiretīna amiloidoze ir ievērojami novājināša slimība, ko izraisa dažādu nešķīstošu fibrilāru proteīnu jeb amiloīda uzkrāšanās audos daudzumā, kas var traucēt to normālai darbībai. Transtiretīna tetramēra disasociācija monomēros ir transtiretīna amiloidozes patoģenēzes ātrumu ierobežojošais posms. Strukturāli sapakotie monomēri daļēji denaturējas un izveido alternatīvi pakotus monomēru amiloidogēniskus starpproduktus. Pēc tam starpprodukti kļūdaini savienojas šķīstošos oligomēros, profilamentos, filamentos un amiloīdos fibrilos. Tafamidis piesaistās ar negatīvu kooperativitāti divām tiroksīna piesaistes vietām uz natīvās transtiretīna tetramēra formas, novēršot disasociāciju monomēros. TTR tetramēra disasociācijas inhibīcija ir teorētiskais pamats tafamidis lietošanai ATTRh-CM pacientiem.

TTR stabilizācijas tests tika izmantots kā farmakodinamikas marķieris, un ar to izvērtēja TTR tetramēra stabilitāti.

Tafamidis stabilizēja tetramēru, gan 14 TTR variantu tetramērus, kas tika klīniski pārbaudīti pēc tafamidis devas vienu reizi dienā. Tafamidis stabilizēja arī 25 variantu TTR tetramēru, ko pārbaudīja *ex vivo*, tādējādi demonstrējot TTR stabilizāciju 40 amiloidogēniskiem TTR genotipiem.

Daudzcentru, starptautiskā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā pētījumā (skatīt sadaļu “Klīniskā efektivitāte un drošums”) TTR stabilizāciju novēroja 1. mēnesī, un tā saglabājās līdz 30. mēnesim.

Ar sirds mazspēju saistītie biomarķieri (NT-proBNP un troponīns I) uzrādīja labākus rezultātus tafamidis, salīdzinot ar placebo.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte tika pierādīta daudzcentru, starptautiskā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā 3 grupu pētījumā, kurā piedalījās 441 pacients, no kuriem 106 bija pārmantotu ATTR-CM.

Pacienti tika randomizēti tafamidis meglumīna 20 mg (n=88) vai 80 mg [ko lietoja kā četras 20 mg tafamidis meglumīna kapsulas] (n=176) grupā vai saskaņotā placebo (n=177) grupā vienu reizi dienā papildus standarta terapijai (piemēram, diurētisko līdzekļu lietošanai) 30 mēnešus ilgi. Terapijas iedalījums tika stratificēts pēc variantā TTR genotipa esamības vai iztrūkuma, kā arī pēc slimības smaguma (pēc NYHA klases) sākuma stāvoklī. 1. tabulā ir aprakstīti pacienta demogrāfiskie un sākuma stāvokļa rādītāji.

1. tabula. Pacienta demogrāfiskie un sākuma stāvokļa rādītāji

Raksturlielums	Apvienotā tafamidis grupa N=264	Placebo N=177
Vecums – gadi		
Vidēji (standartnovirze)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediāna (minimāli, maksimāli)	75 (46; 88)	74 (51; 89)
Dzimums – skaits (%)		
Vīrietis	241 (91,3)	157 (88,7)
Sieviete	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR genotips – skaits (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
Cits	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA klase – skaits (%)		
NYHA I klase	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA II klase	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA III klase	78 (29,5)	63 (35,6)

Saīsinājumi: ATTRm=variantais transtirefīna amiloīds, NYHA= Ņujorkas Sirds asociācija (New York Heart Association).

Primārajā analīzē tika izmantota hierarhiskā kombinācija, pielietojot *Finkelstein-Schoenfeld* (F-S) metodi visu cēloņu mirstībai un ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju biežumam, kas bija definēta kā pētāmās personas hospitalizāciju (tas ir, uzņemšanu slimnīcā) reižu skaits saistībā ar kardiovaskulārajām slimībām. Ar šo metodi katrs pacients tika salīdzināts ar ikvienu citu pacientu katrā grupā pa pāriem, turpinot hierarhiskā veidā, izmantojot visu cēloņu mirstību, un pēc tam ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju biežumu, kad pacientus nevarēja atšķirt pēc mirstības.

Šī analīze demonstrēja nozīmīgu samazinājumu ($p=0,0006$) visu cēloņu mirstībā un ar kardiovaskulārajām slimībām saistītajā hospitalizāciju biežumā apvienotajā 20 mg un 80 mg tafamidis devu grupā, salīdzinot ar placebo (2. tabula).

2. tabula. Primārā analīze, pielietojot *Finkelstein-Schoenfeld* (F-S) metodi visu cēloņu mirstībai un ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju biežumam

Primārā analīze	Apvienotā tafamidis grupa N = 264	Placebo N = 177
Pētāmo personu skaits (%), kas bija dzīvi* 30. mēnesī	186 (70,5)	101 (57,1)
Vidējais ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju skaits 30 mēnešu periodā (uz pacientu uz gadu), kas bija dzīvi 30. mēnesī†	0,297	0,455
p vērtība pēc F-S metodes	0,0006	

* Sirds transplantācijas un sirds mehāniskā atbalsta ierīces implantācijas tiek uzskatītas par indikatoriem, ka tuvojas slimības gala stadija.

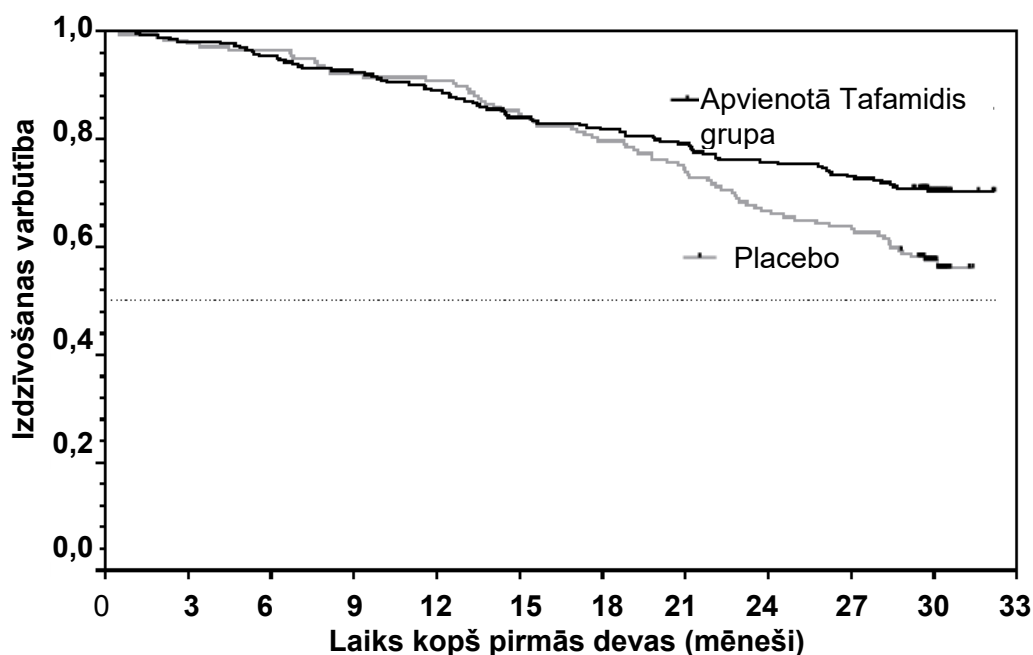
Attiecīgi šādas pētāmās personas analīzē tiks uzskatītas par vienādām ar mirušām. Tāpēc šīs pētāmās personas netiek iekļautas “30. mēnesī dzīvu pētāmo personu” skaitā, pat ja šādas pētāmās personas bija dzīvas 30. mēneša vitālā stāvokļa novērošanā.

† Aprakstotā vidējā vērtība starp tiem, kas izdzīvoja līdz 30. mēnesim.

Primārās analīzes atsevišķu komponentu (visu cēloņu mirstība un ar kardiovaskulārajām slimībām saistītās hospitalizācijas) analīze arī demonstrēja nozīmīgu samazinājumu tafamidis grupā, salīdzinot ar placebo.

Riska attiecība (RA) (*Hazard ratio*) no visu cēloņu mirstības Koksa (*Cox*) proporcionālajā riska modelī apvienotajā tafamidis grupā bija 0,698 (95% TI 0,508; 0,958), norādot uz 30,2% nāves riska samazinājumu, salīdzinot ar placebo grupu ($p=0,0259$). 1. attēlā ir parādīta Kaplāna-Meijera diagramma par laiku līdz visu cēloņu mirstības notikumam.

1. attēls. Visu cēloņu mirstība*



Atlikušās riskam pakļautās personas
(kumulatīvie notikumi)

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

* Sirds transplantācija un sirds mehāniska atbalsta ierīces tika uzskatītas kā nāve. Riska attiecība no Koksas (Cox) proporcionālā riska modeļa, kurā kā faktori ir iekļauti terapijas veids, TTR genotips (variantais un cits), kā arī Ņujorkas Sirds asociācijas (New York Heart Association – NYHA) sākuma stāvokļa klasifikācija (apvienotā NYHA I klase un II klase, un NYHA III klase)

Tafamidis grupā, salīdzinot ar placebo, bija nozīmīgi mazāks ar sirds un asinsvadu slimībām saistīto hospitalizācijas gadījumu skaits, un riska samazinājums bija 32,4% (3. tabula).

3. tabula. Ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizācijas gadījumu biežums

	Apvienotā tafamidis grupa N = 264	Placebo N = 177
Kopējais (%) pētāmo personu skaits, kam bija ar kardiovaskulārajām slimībām saistītas hospitalizācijas	138 (52,3)	107 (60,5)
Ar kardiovaskulārajām slimībām saistītās hospitalizācijas vienā gadā*	0,4750	0,7025
Apvienotās tafamidis grupas atšķirība, salīdzinot ar placebo (relatīvā riska attiecība)*	0,6761	
p vērtība*	< 0,0001	

Saīsinājums: NYHA=Ņujorkas Sirds asociācija (New York Heart Association).

* Šī analīze ir balstīta uz Puasona regresijas modeli, kurā kā faktori ir terapijas veids, TTR genotips (variantais un cits), Ņujorkas Sirds asociācijas (New York Heart Association – NYHA) klase sākuma stāvoklī (apvienotā NYHA I un II klase un NYHA III klase), terapijas un TTR genotipa mijiedarbība un terapijas un NYHA klases sākuma stāvoklī mijiedarbība.

Tafamidis ietekme uz funkcionālo spēju un veselības stāvokli tika novērtēta attiecīgi ar 6 minūšu staigāšanas testu (6MWT) un Kanzasas Kardiomiopātijas kopsavilkuma aptaujas (Kansas City

Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary – KCCQ-OS) rezultātu (ko veido visu simptomu, fizisko ierobežojumu, dzīves kvalitātes un sociālo ierobežojumu sfēras). Nozīmīga tafamidis terapijas iedarbība pirmo reizi tika novērota 6. mēnesī un saglabājās stabila līdz 30. mēnesim gan pēc 6MWT attāluma, gan KCCQ-OS rezultāta (4. tabula).

4. tabula. 6MWT un KCCQ-OS un sfēru komponentu rezultāti

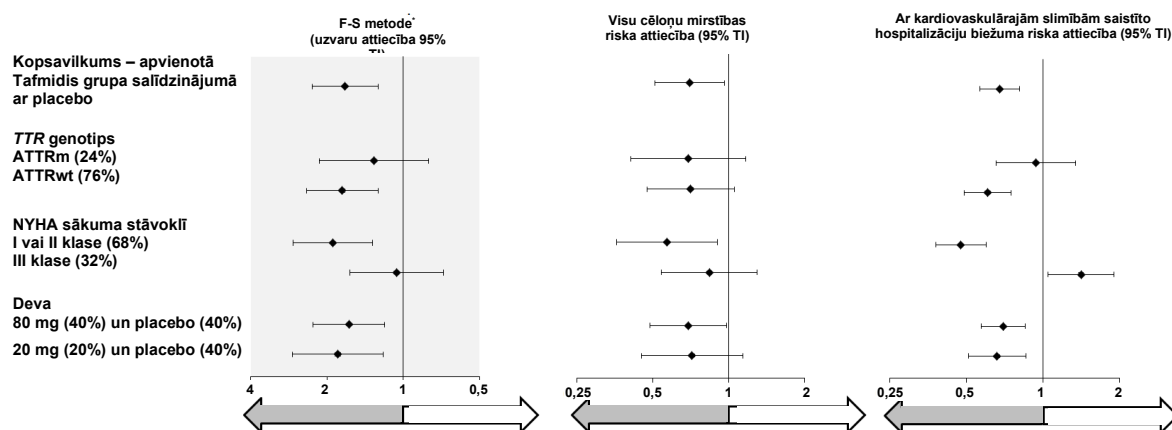
Mērķa kritēriji	Sākuma stāvokļa vidējā vērtība (SN)		Izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 30. mēnesim, LS vidējā vērtība (SE)		Terapijas atšķirība no placebo LS vidējā vērtība (95% TI)	p vērtība
	Apvienotā tafamidis grupa N = 264	Placebo N = 177	Apvienotā tafamidis grupa	Placebo		
6MWT* (metri)	350,55 (121,30)	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

* Augstākas vērtības norāda uz labāku veselības stāvokli.

Saīsinājumi: 6MWT=6 minūšu staigāšanas tests; KCCQ-OS=Kanzasas Kardiomiopātijas kopsavilkuma aptauja (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*); LS=mazāko kvadrātu [metode]; TI=ticamības intervāls.

Rezultāti no F-S metodes, kuru raksturo uzvaras attiecība apvienotajam mērķa kritērijam un tā komponentiem (visu cēloņu mirstība un ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju biežums) visos gadījumos uzrādīja labākus rezultātus tafamidis terapijai, salīdzinot ar placebo, visās apakšgrupās (variantajā, citā un I, II un III NYHA klasē), izņemot ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju biežumā NYHA III klasē (2. attēls), kas ir augstāka tafamidis terapijas grupā, salīdzinot ar placebo (skatīt 4.2. apakšpunktu). 6MWT un KCCQ-OS analīzes arī uzrādīja tafamidis pārākumu, salīdzinot ar placebo katrā apakšgrupā.

2. attēls. Rezultāti no F-S metodes un komponentiem pa apakšgrupām un devu lielumiem



Saīsinājumi: ATTRm=variantais transtiretīna amiloīds, F-S=Finkelstein-Schoenfeld, TI=ticamības intervāls.

* F-S rezultāti ir parādīti, izmantojot uzvaru attiecību (pamatojoties uz visu cēloņu mirstību un ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju biežumu). Uzvaras attiecība ir ārstēto pacientu “uzvaru” skaits pacientu pāros, kas dalīti ar placebo pacientu “uzvaru” skaitu pacientu pāros.

Sirds transplantācija un mehāniskas sirds atbalsta ierīces tiek pielīdzinātas nāvei.

Piemērojot F-S metodi katrai devu grupai individuāli, tafamidis samazināja kombinēto visu cēloņu mirstību un ar sirds un asinsvada slimībām saistīto hospitalizācijas gadījumu biežumu gan 80 mg, gan 20 mg devu grupā, salīdzinot ar placebo (attiecīgi p=0,0030 un p=0,0048). Primārās analīzes rezultāti - 6MWT 30. mēnesī un KCCQ-OS 30. mēnesī - bija statistiski nozīmīgi gan tafamidis meglumīna 80 mg devai, gan 20 mg devai, salīdzinot ar placebo, ar līdzīgiem rezultātiem abās devās.

Dati par 61 mg tafamidis efektivitāti nav pieejami, jo deva netika novērtēta dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā 3. fāzes pētījumā. Tafamidis 61 mg relatīvā bioloģiskā pieejamība ir līdzīga tafamidis meglumīna 80 mg devai līdzsvara koncentrācijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Novērots, ka vienreizēja supratrapeitiska 400 mg liela perorāla tafamidis šķīduma deva veseliem brīvprātīgajiem neradīja QTc intervāla pagarināšanos.

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt tafamidis pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar transtiretīna amiloidozi (skatīt 4.2. apakšpunktu par lietošanu pediatrikās populācijā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas mīkstās kapsulas lietošanas vienu reizi dienā tukšā dūšā maksimālā koncentrācija (C_{max}) tiek sasniegta vidēji (t_{max}) 4 stundās tafamidis 61 mg un 2 stundās tafamidis meglumīnam 80 mg (4 x 20 mg). Lietojot vienlaicīgi ar ēdienu ar augstu tauku un kaloriju saturu, izmainījās uzsūkšanās ātrums, bet ne daudzums. Šie dati apstiprina tafamidis lietošanas iespēju neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Tafamidis plazmā labi saistās ar olbaltumvielām (> 99%). Izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 18,5 litri.

Tafamidis piesaiste plazmas proteīniem ir izvērtēta, izmantojot dzīvnieku un cilvēku plazmu. Tafamidis afinitāte uz TTR ir lielāka nekā uz albumīnu. Tāpēc plazmā tafamidis visdrīzāk piesaistās TTR, neraugoties uz ievērojami augstāku albumīna koncentrāciju (600 μ M), salīdzinot ar TTR (3,6 μ M).

Biotransformācija un eliminācija

Tafamidis biliāras ekskrēcijas pierādījumi cilvēkam nav skaidri formulēti. Pamatojoties uz pirmsklīnisko pētījumu datiem, uzskata, ka tafamidis metabolizējas glikuronidācijas ceļā un izdalās ar žulti. Šis biotransformācijas ceļš cilvēkam ir ticams, jo apmēram 59% no kopējās uzņemtās devas izdalās ar fecēm un apmēram 22% izdalās ar urīnu. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas rezultātiem, tafamidis meglumīna šķietamais perorālais klīrenss ir 0,263 l/h un populācijas vidējais izvadīšanas pusperiods ir aptuveni 49 stundas.

Devas un laika linearitāte

Iedarbība no tafamidis meglumīna devas vienu reizi dienā palielinājās, palielinot devu līdz 480 mg vienreizējai devai un atkārtotām devām līdz 80 mg/dienā. Kopumā palielinājums bija proporcionāls vai gandrīz proporcionāls devai un tafamidis klīrenss laika gaitā bija nemainīgs.

Tafamidis 61 mg relatīvā biopieejamība ir līdzīga tafamidis meglumīnam 80 mg līdzsvara koncentrācijā. Tafamidis un tafamidis meglumīns nav savstarpēji aizvietojami pēc vienāda mg daudzuma.

Farmakokinētiskie rādītāji bija līdzīgi pēc vienreizējas tafamidis meglumīna 20 mg lietošanas un atkārtotām 20 mg devām. Tas liecina par to, ka tafamidis metabolisms netiek ierosināts vai kavēts.

Tafamidis meglumīna 15 mg līdz 60 mg iekšķīgi lietojama šķīduma lietošana vienu reizi dienā 14 dienas ilgi parādīja, ka līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 14. dienā.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētiskie dati liecina par samazinātu tafamidis meglumīna sistēmisko iedarbību (apmēram par 40%) un paaugstinātu kopējo klīrensu (0,52 l/h, salīdzinot ar 0,31 l/h) pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rezultāts 7-9, ieskaitot), salīdzinot ar veselīgiem subjektiem. Tas skaidrojams ar lielāku tafamidis frakciju, kas nav saistīta ar olbaltumvielām. Tā kā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir zemāks TTR līmenis nekā veselīgiem subjektiem, devas pielāgošana nav nepieciešama, jo tafamidis daudzums, kas saistās ar mērķa proteīnu TTR ir pietiekams, lai stabilizētu TTR tetramēru. Nav zināma tafamidis iedarbība uz pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Tafamidis nav īpaši pētīts speciālā pētījumā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Kreatinīna klīrensa ietekme uz tafamidis farmakokinētiku tika izvērtēta populācijas farmakokinētikas analīzē pacientiem ar kreatinīna klīrensu, kas lielāks par 18 ml/min. Farmakokinētikas novērtējums neuzrādīja atšķirību tafamidis šķīstamajā perorālajā klīrensā pacientiem ar kreatinīna klīrensu, kas mazāks par 80 ml/min., salīdzinot ar pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss bija 80 ml/min. vai lielāks. Tiek uzskatīts, ka devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētiskiem datiem, pacientiem vecumā ≥ 65 gadiem, šķīstamais perorālais klīrenss līdzsvara koncentrācijā ir vidēji par 15% zemāks, salīdzinot ar pacientiem, kuri ir jaunāki par 65 gadiem. Tomēr šis klīrensa atšķirības rada $< 20\%$ vidējā $C_{\max}$ un AUC palielinājumu, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, un nav klīniski nozīmīgas.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā saistība

In vitro dati liecināja, ka tafamidis nenozīmīgi inhibē citohroma P450 enzīmus CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6. Nav sagaidāms, ka tafamidis izraisīs klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 indukcijas dēļ.

In vitro pētījumi liecina, ka iespēja, ka tafamidis izraisīs sistēmisku zāļu mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā ar UDP glikuroniltransferāzi (UGT), ir maz ticama. Tafamidis var inhibēt UGT1A1 aktivitāti zarnās.

Tafamidis uzrādīja zemu potenciālu inhibēt vairāku zāļu rezistentu proteīnu (*Multi-Drug Resistant Protein* - MDR1) (kas zināms arī kā P-glikoproteīns, P-gp) sistēmiski un kuņģa-zarnu (KZ) traktā, organisko katjonu transportvielu 2 (OCT2), vairāku zāļu un toksīnu izvades transportvielu 1 (MATE1) un MATE2K, organisko anjonu transportējošo polipeptīdu 1B1 (OATP1B1) un OATP1B3 klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, fertilitātes un agrīno embrionālo attīstību, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes un kancerogenitātes pētījumos dažādām dzīvnieku sugām aknas tika identificētas kā toksicitātes mērķa orgāns. Ietekme uz aknām tika novērota iedarbībā, kas bija aptuveni vienāda ar cilvēka AUC līdzsvara koncentrācijā, lietojot klīnisko devu 61 mg tafamidis.

Pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību trušiem iedarbībā, kas aptuveni $\geq 7,2$ reizes pārsniedza AUC līdzsvara stāvoklī cilvēkam, lietojot klīnisko devu 20 mg tafamidis meglumīna, nedaudz biežākas konstatēja skeleta koplības un variācijas, dažām mātītēm abortu, samazinātu embrija un augļa izdzīvošanu un augļa masas samazināšanos.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos ar tafamidis kucēniem, kuru mātes grūsnības un zīdīšanas laikā saņēma tafamidis devas 15 un 30 mg/kg/dienā, novēroja samazinātu dzīvildzi un samazinātu ķermeņa masu. Samazināta ķermeņa masa kucēna vecumā tēviņiem bija saistīta ar aizkavētu dzimumnobriešanu (priekšādiņas atdalīšanos), lietojot 15 mg/kg/dienā. Novēroja sliktus mācīšanās un atmiņas testa rezultātus, lietojot 15 mg/kg/dienā. Mātītēm, kuras grūsnības un zīdīšanas laikā saņēma tafamidis devas 5 mg/kg/dienā (cilvēkam ekvivalenta tafamidis deva 0,8 mg/kg/dienā), F1 paaudzes pēcnācējiem dzīvotspējas un augšanas NOEL deva bija apmēram vienāda ar klīnisko devu 61 mg tafamidis.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas apvalks

Želatīns (E 441)
Glicerīns (E 422)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Daļēji dehidrēts sorbīta šķīdums (E 420)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Attīrīts ūdens

Kapsulas saturs

Makrogols 400 (E 1521)
Polisorbāts 20 (E 432)
Povidons
Butilēts hidroksitoluols (E 321)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/OPA/Al/PVH- papīra/PET/Al perforēti dozējamo vienību blisteri, katrs blisteris satur 10 x 1 mīkstās kapsulas.

Iepakojuma lielumi:

kastīte ar 30 x 1 mīkstām kapsulām
vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 90 x 1 mīkstās kapsulas (3 kastītes pa 30 x 1 kapsulām).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2065/001

EU/1/26/2065/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

vai

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

vai

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

vai

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Pirms Tafamidis Accord (tafamidis) ieviešanas tirgū katrā dalībvalstī RAĪ jāvienojas ar Nacionālo kompetento iestādi par Veselības aprūpes speciālista rokasgrāmatas saturu un formātu, tajā skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidu un jebkuriem citiem ar programmu saistītiem aspektiem.

Veselības aprūpes speciālista rokasgrāmatas mērķis ir palielināt zāļu izrakstītāju izpratni par:

- nepieciešamību informēt pacientus par atbilstošiem piesardzības pasākumiem tafamidis lietošanas laikā, it īpaši par nepieciešamību izsargāties no grūtniecības un par nepieciešamību lietot drošas kontracepcijas metodes;
- ieteikumu sievietēm nekavējoties informēt ārstu par tafamidis iedarbību grūtniecības laikā (vai 1 mēnesi pirms tās), ārstam tālākai ziņošanai un izvērtēšanai;
- ieteikumu pacientiem sazināties ar sārstu par jebkādam nevēlamām blakusparādībām, lietojot tafamidis, un atgādināt ārstiem un farmaceitiem par prasību ziņot par iespējamām ar Tafamidis Accord (tafamidis) saistītām blakusparādībām.
- klīniskie kritēriji ATTRh-CM diagnosticēšanai pirms tafamidis nozīmēšanas, lai izvairītos no lietošanas pacientiem, kuri nekvalificējas terapijai.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

Iepakojums ar 30 x 1 mīkstām kapsulām – ar BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tafamidis Accord 61 mg mīkstās kapsulas
tafamidis

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mīkstā kapsula satur 61 mg mikronizēta tafamida

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Kapsula satur sorbītu (E 420). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mīkstās kapsulas

30 x 1 mīkstā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Lai izņemtu kapsulu - atdaliet vienu blistera vienību un noņemiet alumīnija foliju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/26/2065/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tafamidis Accord 61mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

Vairāku kastīšu iepakojums ar 90 mīkstajām kapsulām (3 kastītes pa 30 x 1 kapsulām) – ar BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tafamidis Accord 61 mg mīkstās kapsulas
tafamidis

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mīkstā kapsula satur 61 mg mikronizēta tafamida.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Kapsula satur sorbītu (E 420). **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mīkstās kapsulas

Vairāku kastīšu iepakojums: 90 x 1 mīkstās kapsulas (3 kastītes pa 30 x 1 kapsulām)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Lai izņemtu kapsulu - atdaliet vienu blistera vienību un noņemiet alumīnija foliju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/26/2065/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tafamidis Accord 61 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KARTONA KASTĪTE

30 kapsulu iepakojums - vairāku kastīšu iepakojumam ar 90 (3 kastītes pa 30 x 1 kapsulām) mīkstajām kapsulām – bez BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tafamidis Accord 61 mg mīkstās kapsulas
tafamidis

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra mīkstā kapsula satur 61 mg mikronizēta tafamida.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Kapsula satur sorbītu (E 420). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mīkstās kapsulas

30 x 1 mīkstās kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Lai izņemtu kapsulu - atdaliet vienu blistera vienību un noņemiet alumīnija foliju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/26/2065/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tafamidis Accord 61 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

Perforēts dozējamu vienību blisteris ar 10 x 1 mīkstajām kapsulām

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tafamidis Accord 61 mīkstās kapsulas
tafamidis

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tafamidis Accord 61 mg mīksts kapsulas tafamidis

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tafamidis Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tafamidis Accord lietošanas
3. Kā lietot Tafamidis Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tafamidis Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tafamidis Accord un kādam nolūkam to lieto

Tafamidis Accord aktīvā viela ir tafamidis.

Tafamidis Accord ir zāles, ko lieto iedzimtas slimības, ko sauc par iedzimtu transtiretīna amiloidozi, ārstēšanai. Transtiretīna amiloidozi izraisa olbaltumvielas transtiretīna (TTR) darbības traucējumi. TTR ir olbaltumviela, kas organismā darbojas kā citu vielu, piemēram, hormonu, nesējs.

Pacientiem ar šo slimību TTR sadalās un var veidot šķiedras, ko sauc par amiloīdu. Amiloīds var veidoties starp šūnām Jūsu sirdī (ko sauc arī par transtiretīna amiloīda kardiomiopātiju jeb ATTR-CM) un citās ķermeņa vietās. Amiloīds izraisa šīs slimības simptomus. Kad tas veidojas Jūsu sirdī, tas neļauj Jūsu sirdij strādāt normāli.

Tafamidis Accord var novērst TTR sadalīšanos un amiloīda veidošanos. Šīs zāles lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus, kuriem ir sirds bojājumi (cilvēki ar simptomātisku kardiomiopātiju).

2. Kas Jums jāzina pirms Tafamidis Accord lietošanas

Nelietojiet Tafamidis Accord šādos gadījumos

Ja Jums ir alerģija pret tafamidis meglumīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tafamidis Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, atbilstoša kontracepcijas metode jāizmanto ne tikai Tafamidis Accord lietošanas laikā, bet arī mēnesi pēc Tafamidis Accord lietošanas pārtraukšanas. Nav datu par Tafamidis Accord lietošanu sievietēm grūtniecības laikā.

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem nav transtiretīna amiloidozes simptomu. Tāpēc Tafamidis Accord netiek lietots bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Tafamidis Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi;
- diurētiskie līdzekļi (piem., furosemīds, bumetanīds);
- pretvēža zāles (piem., metotreksāts, imatinibs);
- statīni (piem., rosuvastatīns, atorvastatīns);
- antikoagulanti (piem., apiksabāns, rivaroksabāns);
- pretvīrusu zāles (piem., oseltamivīrs, tenofovīrs, ganciklovīrs, adefovīrs, cidofovīrs, zidovudīns, zalcitabīns).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Tafamidis Accord nedrīkst lietot grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.
- Ja Jums var iestāties grūtniecība Tafamidis Accord lietošanas laikā un mēnesi pēc terapijas pārtraukšanas Jums jāizmanto atbilstoša kontracepcijas metode.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tiek uzskatīts, ka Tafamidis Accord neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tafamidis Accord satur sorbītu

Šīs zāles satur ne vairāk kā 25 mg sorbīta katrā kapsulā. Sorbīts ir fruktozes avots.

3. Kā lietot Tafamidis Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena Tafamidis Accord 61 mg (tafamidis) kapsula vienu reizi dienā.

Ja pēc kapsulas norīšanas Jums sākas vemšana un Jūs varat atrast nesagremotu Tafamidis Accord kapsulu, tajā pašā dienā jālieto papildu deva, ja iespējams. Ja kapsulu nevarat atrast, papildus Tafamidis Accord deva nav nepieciešama, zāles jāturpina lietot nākamajā dienā, kā iepriekš nozīmēts.

Lietošanas veids

Tafamidis Accord ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Mīkstā kapsula jānorij vesela, to nedrīkst sadrupināt vai sagriezt (jo tā satur suspensiju, skatīt 6. punktu).

Kapsulu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Norādījumi blisteru atvēršanai

- Pa perforēto līniju atdalīt vienu kapsulas vienību.
- Nolobīt alumīnija foliju.

Ja esat lietojis Tafamidis Accord vairāk nekā noteikts

Nelietojiet vairāk Tafamidis Accord kapsulu, nekā ārsts Jums norādījis. Ja esat lietojis vairāk kapsulu, nekā vajadzīgs, sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Tafamidis Accord

Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet kapsulu, tiklīdz atceraties. Ja atceraties 6 stundu laikā pirms nākamās devas lietošanas, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Tafamidis Accord

Nepārtrauciet Tafamidis Accord lietošanu, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu. Tā kā Tafamidis Accord darbojas, stabilizējot TTR olbaltumvielas, zāļu lietošanas pārtraukšana ietekmēs olbaltumvielu stabilitāti, un Jūsu slimība var progresēt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- izsitumi, nieze.

Klīniskajos pētījumos blakusparādības pacientiem, kuri lietoja tafamidu, kopumā bija līdzīgas tām, kas novērotas pacientiem, kuri nelietoja tafamidu. ATTR-CM pacientiem, kuri tika ārstēti ar tafamidu, biežāk tika ziņots par vēdera uzpūšanos un aknu funkcionālo testu rezultātu paaugstināšanos.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tafamidis Accord

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kartona kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiel farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tafamidis Accord satur

- Aktīvā viela ir tafamidis. Katra kapsula satur 61 mg mikronizēta tafamida.
- Citas sastāvdaļas ir želatīns (E 441), glicerīns (E 422), daļēji dehidrēts sorbīta šķīdums (E 420) [skatīt 2. punktu "Tafamidis Accord satur sorbītu"]], sarkanais dzelzs oksīds (E 172), attīrīts ūdens, makrogols 400 (E 1521), polisorbāts 20 (E 432), povidons, butilēts hidroksitoluols (E 321).

Tafamidis Accord ārējais izskats un iepakojums

Sarkanīgi brūnas, necaurspīdīgas, iegarenas formas mīkstas želatīna kapsulas, aptuveni 19,5 mm garas, kurām vienā pusē ir marķējums "61", satur baltas līdz rozā krāsas suspensiju.

Tafamidis Accord ir pieejamas PVH/OPA/Al/PVH- papīra/PET/Al perforētos dozējamu vienību blisteros (katrs blisteris satur 10 x 1 mīkstās kapsulas):

- kastītē pa 30 x 1 mīkstajām kapsulām
- vairāku kastīšu iepakojumos pa 90 x 1 mīkstajām kapsulām, ko veido 3 kastītes pa 30 x 1 mīkstajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

vai

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

vai

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

vai

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.