

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tafamidis Accord 61 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 61 mg zmikronizowanego tafamidisu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka zawiera nie więcej niż 25 mg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka.

Miękkie kapsułki żelatynowe barwy czerwono-brązowej, nieprzezroczyste, podłużne, o długości około 19,5 mm, oznaczone nadrukiem „61” po jednej stronie, zawierające zawiesinę w kolorze od białego do różowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tafamidis Accord jest wskazany w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTRh-CM).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z amyloidozą lub kardiomiopatią.

Jeśli chodzi o pacjentów z konkretnym wywiadem medycznym lub objawami niewydolności serca bądź kardiomiopatii, przed rozpoczęciem stosowania tafamidisu lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu amyloidozy lub kardiomiopatii musi przeprowadzić diagnostykę etiologiczną, aby potwierdzić ATTRh-CM i wykluczyć amyloidozę AL – w tym celu musi użyć odpowiednich narzędzi oceny, takich jak scyntygrafia kości oraz badanie krwi/moczu i/lub ocena histopatologiczna materiału pobranego za pomocą biopsji oraz genotypowanie transtyretyny (TTR) w celu zidentyfikowania czynnika dziedzicznego.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna kapsułka produktu Tafamidis Accord 61 mg (tafamidisu) doustnie, raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Produkt Tafamidis Accord 61 mg (tafamidis) odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu. Tafamidis i megluminian tafamidisu nie są wymienne w przeliczeniu na mg (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktu Tafamidis Accord należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej w przebiegu choroby, ponieważ korzyści kliniczne podczas progresji choroby mogą być bardziej widoczne. Gdy jednak uszkodzenie serca wynikające z naciekania amyloidu będzie w bardziej zaawansowanym stadium, takim jak klasa III według NYHA, decyzja o rozpoczęciu lub kontynuowaniu leczenia

powinna być podejmowana przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z amyloidozą lub kardiomiopatią (patrz punkt 5.1). Dane kliniczne dotyczące pacjentów klasyfikowanych do klasy IV według NYHA są ograniczone.

Jeśli po podaniu produktu leczniczego wystąpią wymioty, w których stwierdzono obecność nienaruszonej kapsułki produktu Tafamidis Accord, należy zastosować, o ile to możliwe, dodatkową dawkę produktu Tafamidis Accord. Jeśli nie stwierdzono obecności kapsułki, nie ma konieczności stosowania dodatkowej dawki. Kolejną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć następnego dnia o wyznaczonej porze.

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny równy 30 ml/min lub mniejszy). Nie badano stosowania tafamidisu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie tafamidisu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki miękkie należy połykać w całości, nie należy ich kruszyć ani dzielić (ponieważ zawierają zawieszinę, patrz punkt 3). Produkt leczniczy Tafamidis Accord może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku rozrodczym podczas stosowania tafamidisu powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji i kontynuować ich stosowanie przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia tafamidisem (patrz punkt 4.6).

Tafamidis należy dodać do standardowego leczenia pacjentów z ATTR. Lekarze powinni monitorować pacjentów i stale prowadzić ocenę, czy potrzebne jest zastosowanie innej terapii, w tym przeszczepienia narządu, jako części standardowego leczenia. Z powodu braku dostępnych danych dotyczących stosowania tafamidisu u pacjentów po przeszczepieniu narządu należy przerwać stosowanie tafamidisu w tej grupie pacjentów.

Mogą wystąpić podwyższone wartości prób wątrobowych oraz obniżony poziom tyroksyny (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Jednoczesne stosowanie tafamidisu z substratami białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistant protein*, BCRP) może zwiększać ekspozycję na substrat BCRP. W przypadku jednoczesnego stosowania pacjentów należy monitorować pod kątem działań niepożądanych związanych z substratem BCRP i można rozważyć zmniejszenie dawki substratu BCRP (patrz punkt 4.5).

Ten produkt leczniczy zawiera nie więcej niż 25 mg sorbitolu w każdej kapsułce. Sorbitol jest źródłem fruktozy.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) i spożycie sorbitolu (lub fruktozy) w produktach żywnościowych.

Zawartość sorbitolu w produktach leczniczych podawanych doustnie może wpływać na biodostępność innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych do podawania doustnego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu klinicznym u zdrowych ochotników megluminian tafamidisu w dawce 20 mg nie indukował i nie hamował enzymu CYP3A4 cytochromu P450.

W warunkach *in vitro* tafamidis działa hamująco wobec transportera błonowego BCRP, gdy dawka tafamidisu wynosi 61 mg/dziennie przy wartości $IC_{50} = 1,16 \mu M$, i przy istotnych klinicznie stężeniach może powodować interakcje międzylekowe z substratami tego transportera (np. metotreksatem, rosuwastatyną, atorwastatyną, apiksabanem, rywaroksabanem, imatynibem). W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano tafamidis w wielokrotnych dawkach dobowych wynoszących 61 mg, ekspozycja na rosuwastatynę, substrat BCRP, zwiększyła się około 2-krotnie. Dlatego, podczas jednoczesnego stosowania z tafamidisem, pacjentów należy monitorować pod kątem działań niepożądanych związanych z substratem BCRP. Można rozważyć zmniejszenie dawki substratu BCRP (patrz punkt 4.4).

Podobnie hamująco tafamidis działa na transportery wychwyty OAT1 i OAT3 (ang. *organic anion transporters* – transportery anionów organicznych) przy wartościach IC_{50} równych, odpowiednio, $2,9 \mu M$ oraz $2,36 \mu M$, i przy istotnych klinicznie stężeniach może powodować interakcje międzylekowe z substratami tych transporterów (np. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, bumetanidem, furosemidem, lamiwudyną, metotreksatem, oseltamiwirem, tenofowirem, gancyklowirem, adefowirem, cydofowirem, zydowudyną, zalcytabiną). Na podstawie danych z badań *in vitro* stwierdzono, że maksymalne przewidywane zmiany wartości AUC substratów OAT1 i OAT3 są mniejsze niż 1,25 dla tafamidisu w dawce 61 mg, dlatego nie oczekuje się, aby hamowanie transporterów OAT1 lub OAT3 przez tafamidis powodowało klinicznie znaczące interakcje.

Nie wykonywano badań interakcji międzylekowych oceniających wpływ innych produktów leczniczych na tafamidis.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Tafamidis może zmniejszać stężenie tyroksyny całkowitej w surowicy, nie zmieniając jednocześnie wartości stężenia wolnej tyroksyny (T4) ani hormonu tyreotropowego (TSH). Zaobserwowana zmiana w wartościach stężenia tyroksyny całkowitej może być wynikiem zmniejszonego wiązania tyroksyny z TTR lub jej wypierania z TTR z powodu wysokiego powinowactwa wiązania tafamidisu do receptora tyroksyny TTR. Nie zaobserwowano objawów klinicznych korespondujących z zaburzeniami czynności tarczycy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Z powodu długiego okresu półtrwania produktu kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję podczas leczenia tafamidisem oraz przez miesiąc od zakończenia leczenia.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania tafamidisu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania tafamidisu w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Dostępne dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały, że tafamidis przenika do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Tafamidisu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano zaburzeń płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznego uważa się, że tafamidis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sumaryczne dane dotyczące bezpieczeństwa odzwierciedlają ekspozycję 176 pacjentów z ATTR-CM na megluminian tafamidisu w dawce 80 mg (podawanej w schemacie 4 x 20 mg), stosowany codziennie w ramach trwającego 30 miesięcy badania kontrolowanego placebo u pacjentów ze zdiagnozowanym ATTR-CM (patrz punkt 5.1).

Częstotliwość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg była ogólnie podobna do pacjentów, którym podawano placebo.

W porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo, u pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu 80 mg częściej zgłaszano następujące działania niepożądane: wzdęcia [8 pacjentów (4,5%) w porównaniu z 3 pacjentami (1,7%)] oraz podwyższone wartości prób wątrobowych [6 pacjentów (3,4%) w porównaniu z 2 pacjentami (1,1%)]. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w przypadku tafamidisu w dawce 61 mg są dostępne w ramach poświęconego mu długoterminowego, rozszerzonego badania otwartego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania według standardowej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli pochodzą z sumarycznych danych klinicznych od uczestników z ATTR-CM.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania jest niewielkie. Podczas badań klinicznych dwóch pacjentów, u których rozpoznano ATTR-CM, przypadkowo połąkło pojedynczą dawkę 160 mg megluminianu tafamidisu i nie zaobserwowano u nich żadnych powiązanych działań niepożądanych. Największa dawka megluminianu tafamidisu podawana zdrowym ochotnikom w badaniu klinicznym wynosiła 480 mg w pojedynczej dawce. Przy tej dawce zgłoszono jedno działanie niepożądane związane z leczeniem – jęczmień o przebiegu łagodnym.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące w zależności od potrzeb.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na układ nerwowy, kod ATC N07XX08

Mechanizm działania

Tafamidis jest selektywnym stabilizatorem TTR. Tafamidis wiąże się z TTR w miejscach wiązania tyroksyny, stabilizując jej tetramer i spowalniając dysocjację do monomerów, będącą etapem limitującym szybkość procesu amyloidogenezy.

Działanie farmakodynamiczne

Amyloidozą transtyretynową jest silnie wyniszczającym stanem, do którego dochodzi w wyniku odkładania się różnych nierozpuszczalnych białek fibrylarnych (amyloidów) w tkankach w takich ilościach, że złogi te zaburzają prawidłowe funkcjonowanie zajętych struktur. Dysocjacja tetramery transtyretyny do monomerów jest samoograniczającym się etapem w patogenezie amyloidozy transtyretynowej. Pofałdowane monomery podlegają częściowej denaturacji, dając alternatywnie pofałdowane, monomerowe, amyloidogenowe związki pośrednie. Związki te następnie ulegają nieprawidłowej integracji w rozpuszczalne oligomery, profilamenty, filamenty i włókienka amyloidowe. Tafamidis wiąże się w sposób ujemnie kooperatywny z dwoma miejscami wiążącymi tyroksynę na natywnej, tetramerycznej formie transtyretyny, zapobiegając jej dysocjacji do monomerów. Hamowanie dysocjacji tetramery TTR daje podstawę do zastosowania tafamidisu u pacjentów z ATTRh-CM.

Markerem farmakodynamicznym był test stabilizacji TTR, podczas którego oceniano stabilność struktury tetramery TTR.

Tafamidis stabilizował tetramery 14 wariantów mutacyjnych TTR badanych klinicznie po podawaniu tafamidisu raz na dobę. Tafamidis stabilizował również tetramer 25 wariantów mutacyjnych TTR

badanych w warunkach *ex vivo*. W ten sposób wykazano stabilizację TTR w łącznie 40 amyloidogennych genotypach TTR.

W wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (patrz punkt „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”) stabilizację TTR udało się zaobserwować w 1. miesiącu i utrzymać aż do 30. miesiąca .

Biomarkery związane z niewydolnością serca (NT-proBNP i Troponina I) przemawiały za tafamidisem w porównaniu z placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność została wykazana w wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniu trójramiennym kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 441 pacjentów, z których 106 pacjentów miało zdiagnozowane ATTRh-CM.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej megluminian tafamidisu 20 mg (n=88) lub 80 mg [podawany w postaci 4 kapsułek po 20 mg megluminianu tafamidisu] (n=176) bądź do grupy otrzymującej placebo (n=177) raz dziennie – dodatkowo wszyscy otrzymywali standardowe leczenie (np. diuretyki) przez 30 miesięcy. Przypisane leczenie było stratyfikowane według obecności lub braku obecności wariantu genu TTR oraz według nasilenia choroby (według skali NYHA). Tabela 1 zawiera dane demograficzne badania oraz dane wyjściowe.

Tabela 1: Dane demograficzne pacjentów oraz dane wyjściowe

Charakterystyka	Tafamidis łącznie N=264	Placebo N=177
Wiek – w latach		
Średnia (standardowe odchylenie)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (minimum, maksimum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Płeć – liczba (%)		
Mężczyźni	241 (91,3)	157 (88,7)
Kobiety	23 (8,7)	20 (11,3)
Genotyp TTR – liczba (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
Other	201 (76,1)	134 (75,7)
Klasa według NYHA – liczba (%)		
Klasa I według NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Klasa II według NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Klasa III według NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Skróty: ATTRm = dziedziczna amyloidoza transtyretynowa, NYHA = New York Heart Association (Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne).

Pierwszorzędowa analiza wykorzystywała hierarchiczną kombinację, stosując metodę Finkelsteina-Schoenfelda (F-S) do ogólnej liczby zgonów bez względu na przyczynę oraz do częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, określanej jako liczba hospitalizacji (tj. przyjęć do szpitala) pacjenta w związku z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Metoda ta porównywała parami każdego pacjenta z każdym innym pacjentem w ramach każdej warstwy, stosując schemat hierarchiczny, tj. najpierw liczba zgonów bez względu na przyczynę, a następnie częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, jeśli pacjentów nie można było różnicować na podstawie zgonu.

Analiza wykazała znaczące zmniejszenie ($p=0,0006$) liczby zgonów bez względu na przyczynę oraz częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie otrzymującej tafamidis w dawce 20 mg i 80 mg w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (Tabela 2).

Tabela 2: Analiza pierwszorzędowa z wykorzystaniem metody Finkelsteina-Schoenfelda (F-S) dotycząca liczby zgonów bez względu na przyczynę oraz częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych

Analiza pierwszorzędowa	Tafamidis łącznie N=264	Placebo N=177
Liczba (%) pacjentów żywych* w miesiącu 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Średnia liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 30 miesięcy (na pacjenta na rok) pośród osób żywych w miesiącu 30 [†]	0,297	0,455
Wartość p z metody F-S	0,0006	

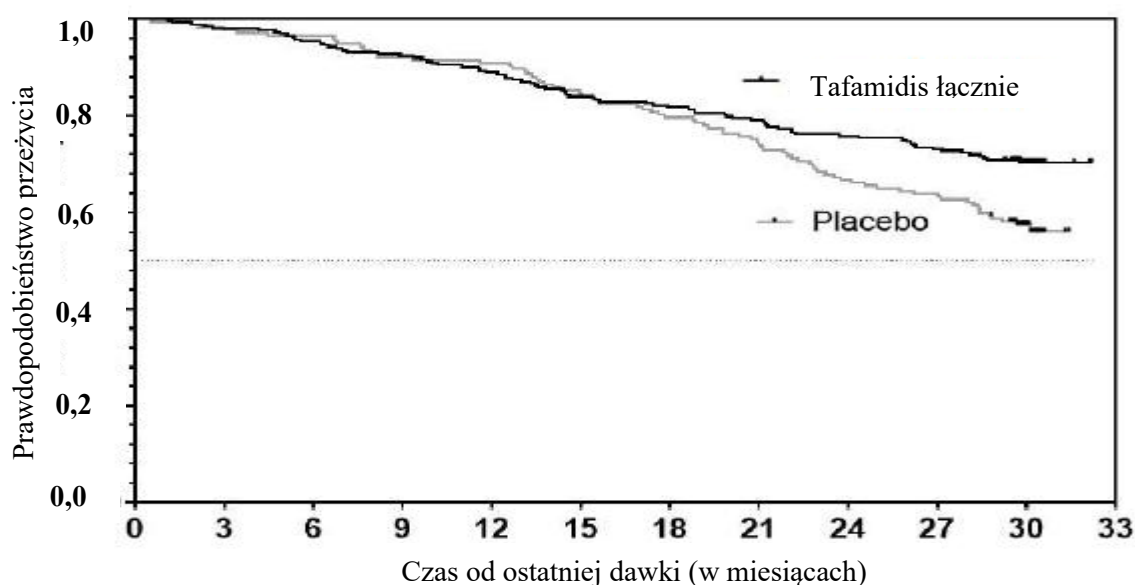
* Przeszczep serca oraz wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę komór serca są uważane za czynniki wskazujące na zbliżanie się do etapu końcowego. W związku z tym tacy pacjenci są liczeni w analizie tak samo jak pacjenci, którzy nie przeżyli. Nie są oni więc uwzględniani w statystyce „Liczba pacjentów żywych w miesiącu 30”, nawet jeśli w badaniu kontrolnym parametrów życiowych w miesiącu 30 są oni żywi.

[†] Spośród tych, którzy przeżyli 30 miesięcy.

Analiza poszczególnych komponentów analizy pierwszorzędowej (liczba zgonów bez względu na przyczynę oraz częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych) również wykazała znacząco niższe wartości u pacjentów przyjmujących tafamidis w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Współczynnik ryzyka z modelu hazardu proporcjonalnego Coxa dotyczącego liczby zgonów bez względu na przyczynę w przypadku pacjentów przyjmujących tafamidis wynosił 0,698 (95% CI 0,508; 0,958), wskazując na zmniejszenie ryzyka zgonu o 30,2% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo ($p=0,0259$). Estymator Kaplana-Meiera dotyczące liczby zgonów bez względu na przyczynę jest przedstawiony na Rysunku 1.

Rysunek 1: Liczba zgonów bez względu na przyczynę*



Uczestnicy pozostający w grupie ryzyka (zdarzenia łącznie)

Tafamidis łącznie	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

* Przeszczep serca oraz wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę komór serca są zaliczane do zgonów. Czynniki są współczynniki ryzyka z modelu hazardu proporcjonalnego z leczeniem, genotyp TTR (wariant i inne) oraz klasyfikacja wyjściowa według New York Heart Association (NYHA) (klasy I i II łącznie oraz klasa III według NYHA).

W przypadku pacjentów przyjmujących tafamidis było znacznie mniej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych niż w przypadku pacjentów otrzymujących placebo – zmniejszenie ryzyka o 32,4% (Tabela 3).

Tabela 3: Częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych

Tafamidis łącznie N=264	Placebo N=177	
Łączna liczba (%) pacjentów hospitalizowanych z przyczyn sercowo-naczyniowych	138 (52,3)	107 (60,5)
Liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych rocznie*	0,4750	0,7025
Różnica między pacjentami przyjmującymi Tafamidis a pacjentami otrzymującymi placebo (współczynnik ryzyka względnego)*	0,6761	
Wartość p*	< 0,0001	

Skrót: NYHA=New York Heart Association.

* Ta analiza została oparta na następujących czynnikach: model regresji Poissona z leczeniem, genotyp TTR (wariant i inny), klasyfikacja wyjściowa według New York Heart Association (NYHA) (Klasy I i II łącznie oraz Klasa III według NYHA), interakcja leczenie według genotypu TTR oraz interakcja leczenie według klasyfikacji wyjściowej NYHA.

Efekty leczenia tafamidisem na wydolność funkcjonalną i stan zdrowia zostały ocenione, odpowiednio, za pomocą testu 6-minutowego marszu (6MWT) oraz w oparciu o wynik kwestionariusza KCCQ-OS (składającego się z części Objawy łącznie, Ograniczenia fizyczne, Jakość życia i Ograniczenia społeczne). Znaczące efekty leczenia przemawiające za wyższością tafamidisu nad placebo zostały najpierw zaobserwowane w miesiącu 6 i pozostały spójne aż do miesiąca 30 zarówno w teście 6MWT, jak i w wyniku kwestionariusza KCCQ-OS (Tabela 4).

Tabela 4: Test 6MWT i wynik kwestionariusza KCCQ-OS oraz wyniki składowe

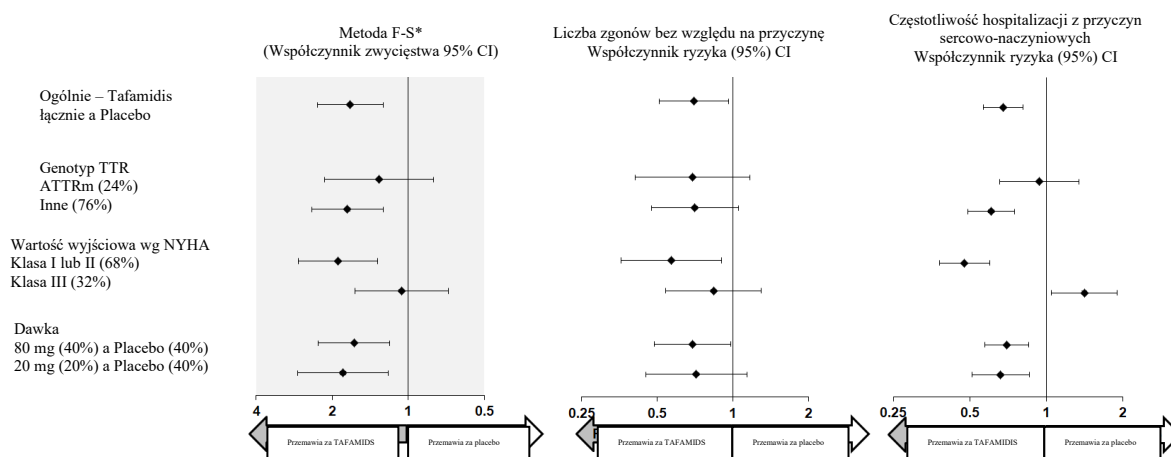
Punkty końcowe	Średnia wartość wyjściowa (SD)		Zmiana między wartością wyjściową a miesiącem 30, średnia LS (SE)		Różnica w leczeniu w porównaniu z placebo – średnia LS (95% CI)	Wartość p
	Tafamidis łącznie N=264	Placebo N=177	Tafamidis łącznie	Placebo		
6MWT* (metry)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-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

* Wyższe wartości wskazują lepszy stan zdrowia.

Skróty: 6MWT = Test 6-minutowego marszu; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LS = najmniejsze kwadraty; CI = przedział ufności.

Wyniki z metody F-S reprezentowane przez współczynnik zwycięstw dla łącznego punktu końcowego i jego komponentów (liczba zgonów bez względu na przyczynę oraz częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych) konsekwentnie wskazywały na wyższość tafamidisu nad placebo według dawki i we wszystkich podgrupach (wariant, inne oraz klasa I, II i III według NYHA), z wyjątkiem częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z klasy III według NYHA (Rysunek 2), która była wyższa w przypadku pacjentów leczonych tafamidisem niż u pacjentów otrzymujących placebo. Analizy dotyczące wyników testu 6MWT i wyników kwestionariusza KCCQ-OS również wskazywały na wyższość tafamidisu nad placebo w każdej z podgrup.

Rysunek 2: Wyniki z metody F-S oraz komponenty według podgrup i dawki



Skróty: ATTRm = dziedziczna amyloidoza transtiretynowa, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, CI = przedział ufności.

* Wyniki F-S są zaprezentowane z zastosowaniem współczynnika zwycięstw (na podstawie liczby zgonów bez względu na przyczynę oraz częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych). Współczynnik zwycięstw to liczba par „zwycięstw” wśród leczonych pacjentów podzielona przez liczbę par „zwycięstw” u pacjentów otrzymujących placebo.

Przeszczep serca oraz wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę komór serca są zaliczane do zgonów.

Zastosowanie metody F-S osobno do każdej z grup otrzymujących różne dawki wykazało, że tafamidis zmniejszył kombinację liczby zgonów bez względu na przyczynę i częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych zarówno w przypadku dawki 80 mg, jak w przypadku dawki 20 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio p=0,0030 i p=0,0048). Wyniki analizy pierwszorzędowej, testu 6MWT w miesiącu 30 oraz kwestionariusza KCCQ-OS w miesiącu 30 były statystycznie znaczące dla megluminianu tafamidisu w dawkach 80 mg i 20 mg w porównaniu z placebo – w przypadku obu dawek uzyskano podobne rezultaty.

Dane dotyczące skuteczności tafamidisu 61 mg nie są dostępne, ponieważ ten preparat nie był oceniany w ramach randomizowanego kontrolowanego placebo badania fazy 3 przeprowadzanego metodą podwójnie ślepej próby. Względna biodostępność tafamidisu 61 mg jest podobna do megluminianu tafamidisu 80 mg w stanie stacjonarnym (patrz punkt 5.2).

Po jednorazowym podaniu doustnym roztworu megluminianu tafamidisu w dawce przewyższającej terapeutyczną, wynoszącej 400 mg, nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc u zdrowych ochotników.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań tafamidisu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu amyloidoza transtyretynowa (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu na czczo kapsułki miękkiej raz na dobę maksymalne stężenie (C_{max}) jest osiągane w ciągu mediany czasu (t_{max}) 4 godziny w przypadku tafamidisu 61 mg oraz 2 godziny w przypadku megluminianu tafamidisu 80 mg (4 x 20 mg). Jednoczesne spożywanie wysokotłuszczowego, wysokokalorycznego posiłku zmieniało szybkość wchłaniania, ale nie wpływało na stopień wchłaniania. Wyniki tych badań uzasadniają możliwość podawania tafamidisu z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja

Tafamidis w wysokim stopniu (> 99%) wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 18,5 litra.

Stopień wiązania tafamidisu z białkami osocza oceniono przy użyciu osocza zwierzęcego i ludzkiego. Powinowactwo tafamidisu do TTR jest większe niż do albuminy, dlatego w osoczu tafamidis prawdopodobnie wiąże się preferencyjnie z TTR pomimo znacznie wyższego stężenia albuminy (600 μ M) niż stężenia TTR (3,6 μ M).

Metabolizm i eliminacja

Nie ma wyraźnych dowodów, że tafamidis jest wydzielany razem z żółcią u ludzi. Dane przedkliniczne sugerują, że tafamidis jest metabolizowany na drodze glukuronidacji i wydzielany z żółcią. Przyjmuje się, że taka droga biotransformacji ma miejsce u ludzi, jako że około 59% całkowitej podanej dawki jest obecne w kale, a około 22% w moczu. Na podstawie wyników populacyjnych analiz farmakokinetycznych wykazano, że pozorny klirens tafamidisu po podaniu doustnym wynosi 0,263 l/godz., a średni okres półtrwania w badanej populacji wynosi około 49 godzin.

Liniowość dawki i czasu

Ekspozycja na megluminian tafamidisu stosowanego raz na dobę zwiększała się wraz ze zwiększaniem dawkowania do pojedynczej dawki wynoszącej 480 mg i dawek wielokrotnych wynoszących do 80 mg/dobę. Ogólnie, zwiększanie ekspozycji było proporcjonalne lub prawie proporcjonalne do dawki, a klirens tafamidisu był niezmienny w czasie.

Względna biodostępność tafamidisu 61 mg jest podobna do biodostępności megluminianu tafamidisu 80 mg w stanie stacjonarnym. Tafamidis i megluminian tafamidisu nie są wymienne w przeliczeniu na mg.

Parametry farmakokinetyczne były podobne po pojedynczym i powtarzanym podawaniu megluminianu tafamidisu w dawce 20 mg, co wskazuje na brak indukcji lub hamowania metabolizmu tafamidisu.

Wyniki przy podawaniu megluminianu tafamidisu w postaci roztworu doustnego w dawce od 15 mg do 60 mg raz na dobę przez 14 dni wykazały, że stan stacjonarny był osiągany do 14. dnia.

Specjalne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne wskazywały zmniejszoną ekspozycję ogólnoustrojową (o około 40%) oraz zwiększony całkowity klirens (0,52 l/godz. w porównaniu do 0,31 l/godz.) megluminianu tafamidisu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik Child-Pugh wynoszący 7-9) w porównaniu z osobami zdrowymi wskutek zwiększonej niezwiązanej frakcji tafamidisu. Ponieważ u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdza się mniejsze stężenia TTR niż u osób zdrowych, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, jako że stechiometria tafamidisu i jego docelowego białka TTR będzie wystarczająca dla stabilizacji tetrameru TTR. Nie jest znana ekspozycja na tafamidis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono konkretnej oceny tafamidisu w badaniu klinicznym poświęconym pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Wpływ klirensu kreatyniny na farmakokinetykę tafamidisu oceniano w populacyjnej analizie farmakokinetycznej u pacjentów z klirensem kreatyniny większym niż 18 ml/min. Szacunkowe wartości farmakokinetyczne wykazały brak różnicy w pozornym klirensie tafamidisu po podaniu doustnym u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 80 ml/min. w porównaniu z odnośną wartością u pacjentów z klirensem kreatyniny większym lub równym 80 ml/min. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie wyników populacyjnych analiz farmakokinetycznych szacuje się, że u osób w wieku ≥ 65 lat pozorny klirens po podaniu doustnym w stanie stacjonarnym jest przeciętnie o 15% mniejszy w porównaniu do klirensu u osób przed 65. rokiem życia. Jednakże, różnica w klirensie powoduje zwiększenie o $< 20\%$ średnich wartości $C_{\max}$ i AUC w porównaniu do tych wartości w grupie młodszych osób i nie jest znacząca klinicznie.

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

Dane z badań *in vitro* wykazały, że tafamidis nie hamuje znacząco izoenzymów CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP2D6 (enzymów cytochromu P450). Nie oczekuje się, aby tafamidis powodował klinicznie istotne interakcje międzylekowe z powodu indukcji CYP1A2, CYP2B6 czy CYP3A4.

Wyniki badań *in vitro* sugerują, że mało prawdopodobne jest, aby przy klinicznie istotnych stężeniach tafamidis powodował interakcje międzylekowe z substratami UDP-glukuronylotransferazy (UGT) ogólnoustrojowo. Tafamidis może hamować aktywność jelitową UGT1A1.

Tafamidis wykazywał niski potencjał do hamowania białka oporności wielolekowej MDR1 (znanego również jako glikoproteina P; P-gp) ogólnoustrojowo i w przewodzie pokarmowym, transportera kationów organicznych OCT2, transporterów wielolekowych i ekstruzji toksyn MATE1 i MATE2K oraz polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B1 i OATP1B3 w klinicznie istotnych stężeniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności i rakotwórczości po podaniu wielokrotnym, wątroba okazała się docelowym organem dla działań toksycznych u poszczególnych gatunków badanych zwierząt. Oddziaływanie na wątrobę występowało przy ekspozycjach mniej więcej równej wartości AUC w stanie stacjonarnym u ludzi po podaniu dawki klinicznej tafamidisu wynoszącej 61 mg.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój u królików zaobserwowano niewielki wzrost deformacji i zmienności w obrębie szkieletu, poronienia u kilku samic, zmniejszenie odsetka przeżycia zarodka i płodu oraz zmniejszenie masy ciała płodu przy ekspozycjach około $\geq 2,1$ raza większych niż wartość AUC w stanie stacjonarnym u ludzi po podaniu dawki klinicznej tafamidisu wynoszącej 61 mg.

W badaniach rozwoju przed- i postnatalnego u szczurów otrzymujących tafamidis zaobserwowano spadek przeżycia i zmniejszenie masy ciała młodych po podawaniu samicom w okresie ciąży i laktacji tafamidisu w dawkach 15 i 30 mg/kg mc./dobę. Zmniejszenie masy ciała młodych samców wiązało się z opóźnionym dojrzewaniem płciowym (separacja napletka) przy dawce 15 mg/kg mc./dobę. Po podawaniu dawki 15 mg/kg mc./dobę obserwowano również zaburzenia wyników w teście wodnego labiryntu oceniającego uczenie się i pamięć. NOAEL dla żywotności i wzrostu w pokoleniu F1 potomstwa matek, którym w okresie ciąży i laktacji podawano tafamidis, wynosił 5 mg/kg mc./dobę (równoważna dawka tafamidisu u ludzi = 0,8 mg/kg mc./dobę); dawka ta jest mniej więcej równa dawce klinicznej tafamidisu wynoszącej 61 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Otoczka kapsułki

Żelatyna (E 441)
Gliceryna (E 422)
Sorbitol, ciekły częściowo odwodniony (E 420)
Tlenek żelaza czerwony (E 172)
Woda oczyszczona

Zawartość kapsułki

Makrogol 400 (E 1521)
Polisorbat 20 (E 432)
Powidon
Butylowany hydroksytoluen (E 321)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

PVC/OPA/Alu//PVC-papier/PET/alu blistry perforowane podzielne na pojedyncze dawki, każdy blister zawiera 10 x 1 kapsułek miękkich.

Wielkości opakowań:

opakowanie 30 x 1 kapsułek miękkich

opakowanie zbiorcze zawierające 90 x 1 (3 opakowania po 30 x 1) kapsułek miękkich

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2065/001

EU/1/26/2065/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA/WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNY/
ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA/WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNY/ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy/wytwórców odpowiedzialnego/odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

lub

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

lub

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

lub

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports. PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Tafamidis Accord (tafamidis) w krajach członkowskich, podmiot odpowiedzialny powinien ustalić zawartość i format materiałów edukacyjnych, w tym sposób komunikacji i rodzaj wysyłki oraz pozostałe szczegóły, z Narodowymi Organami Kompetentnymi.

Wytyczne dla fachowego personelu medycznego mają na celu zwiększenie świadomości lekarzy w zakresie:

- Konieczności udzielenia pacjentom informacji o zachowaniu odpowiednich środków ostrożności w czasie stosowania tafamidisu, obejmujących w szczególności informacje o unikaniu zachodzenia w ciążę oraz o potrzebie stosowania skutecznych metod antykoncepcji.
- Przypomnienia pacjentkom o niezwłocznym poinformowaniu swojego lekarza w przypadku ekspozycji na tafamidis podczas ciąży (lub w ciągu 1 miesiąca przed) w celu sporządzenia raportu oraz oceny.
- Przypomnienia pacjentkom o zgłoszeniu lekarzowi wszystkich działań niepożądanych występujących w trakcie stosowania tafamidisu oraz przypomnieniu lekarzom i farmaceutom o obowiązku raportowania wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Tafamidis Accord (tafamidis).
- Kryteriów klinicznych dotyczących rozpoznania ATTRh-CM przed przepisaniem tafamidisu, w celu wyodrębnienia pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

Opakowanie 30 x 1 kapsulek miękkich – z BLUE BOX

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tafamidis Accord 61 mg kapsułki miękkie
tafamidis

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka miękka zawiera 61 mg zmikronizowanego tafamidisu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kapsułka zawiera sorbitol (E 420). Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki miękkie

30 x 1 kapsulek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Wyjęcie kapsułki: należy oderwać jeden pojedynczy blister i zerwać folię aluminiową.

6. SPECJALNE OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2065/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Tafamidis Accord 61 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE ZEWNĘTRZNE****Opakowanie zbiorcze 90 (3 opakowania po 30 x 1) kapsulek miękkich – Z BLUE BOX****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tafamidis Accord 61 mg kapsułki miękkie
tafamidis

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka miękka zawiera 61 mg zmikronizowanego tafamidisu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kapsułka zawiera sorbitol (E 420). Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki miękkie

Opakowanie zbiorcze: 90 x 1 (3 opakowania po 30 x 1) kapsulek miękkich.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Wyjęcie kapsułki: należy oderwać jeden pojedynczy blister i zerwać folię aluminiową.

6. SPECJALNE OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2065/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Tafamidis Accord 61 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE WEWNĘTRZNE**

Opakowanie zawierające 30 kapsulek - dla opakowania zbiorczego zawierającego 90 (3 opakowania po 30 x 1) kapsulek miękkich – BEZ BLUE BOX

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tafamidis Accord 61 mg kapsułki miękkie
tafamidis

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka miękka zawiera 61 mg zmikronizowanego tafamidisu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kapsułka zawiera sorbitol (E 420). Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki miękkie

30 x 1 kapsulek miękkich. Element opakowania zbiorczego. Nie do oddzielnej sprzedaży.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Wyjęcie kapsułki: należy oderwać jeden pojedynczy blister i zerwać folię aluminiową.

6. SPECJALNE OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2065/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Tafamidis Accord 61 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI UMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER

Blistry perforowane podzielne na pojedyncze dawki zawierające 10 x 1 kapsułek miękkich

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tafamidis Accord 61 mg kapsułki miękkie
tafamidis

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tafamidis Accord 61 mg kapsulki miękkie tafamidis

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tafamidis Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tafamidis Accord
3. Jak przyjmować lek Tafamidis Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tafamidis Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tafamidis Accord i w jakim celu się go stosuje

Lek Tafamidis Accord zawiera substancję czynną tafamidis.

Lek Tafamidis Accord jest stosowany w leczeniu choroby zwanej dziedziczną amyloidozą transtyretynową. Amyloidozą transtyretynową jest spowodowana przez białko zwane transtyretyną (TTR), którego funkcja jest nieprawidłowa. TTR jest białkiem, które transportuje w organizmie inne substancje, takie jak hormony.

U pacjentów z tą chorobą TTR ulega rozpadowi, tworząc włókna zwane amyloidem. Amyloid może odkładać się między komórkami w sercu (prowadząc do choroby o nazwie amyloidozą transtyretynową serca, w skrócie ATTR-CM) i w innych miejscach organizmu. Amyloid powoduje objawy tej choroby. Upośledzone zostaje wówczas prawidłowe funkcjonowanie serca.

Lek Tafamidis Accord może zapobiegać rozpadowi TTR i tworzeniu amyloidu. Lek ten jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z tą chorobą, u których doszło do upośledzenia funkcji serca (osoby z objawową kardiomiopatią).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tafamidis Accord

Kiedy nie przyjmować leku Tafamidis Accord

Jeśli pacjent ma uczulenie na tafamidis lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tafamidis Accord należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Kobiety w wieku rozrodczym podczas przyjmowania leku Tafamidis Accord oraz przez miesiąc po zakończeniu leczenia lekiem Tafamidis Accord powinny stosować antykoncepcję. Nie ma danych dotyczących stosowania leku Tafamidis Accord u kobiet w ciąży.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie występują objawy amyloidozy transtyretynowej, dlatego leku Tafamidis Accord nie stosuje się u dzieci i młodzieży.

Lek Tafamidis Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z poniższych leków:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne
- leki moczopędne (np. furosemid, bumetanid)
- leki przeciwnowotworowe (np. metotreksat, imatynib)
- statyny (np. rosuwastatyna, atorwastatyna)
- leki przeciwzakrzepowe (np. apiksaban, rywaroksaban)
- leki przeciwwirusowe (np. oseltamiwir, tenofowir, gancyklowir, adefowir, cydofowir, lamiwudyna, zydowudyna, zalcytabina).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Nie należy przyjmować leku Tafamidis Accord w okresie ciąży i karmienia piersią.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować antykoncepcję podczas leczenia i przez miesiąc po jego zakończeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Uważa się, że lek Tafamidis Accord nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Tafamidis Accord zawiera sorbitol

Ten lek zawiera nie więcej niż 25 mg sorbitolu w każdej kapsułce. Sorbitol jest źródłem fruktozy.

3. Jak przyjmować lek Tafamidis Accord

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna kapsułka leku Tafamidis Accord 61 mg (tafamidis) przyjmowana raz na dobę.

W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu leku, gdy stwierdzono obecność nienaruszonej kapsułki Tafamidis Accord w zwróconej treści, należy przyjąć dodatkową dawkę leku w tym samym dniu; jeśli nie stwierdzono obecności kapsułki Tafamidis Accord, nie jest konieczne przyjmowanie dodatkowej dawki. Następnego dnia należy przyjąć lek Tafamidis Accord o zwykłej porze.

Sposób podania

Lek Tafamidis Accord przeznaczony jest do stosowania doustnego.

Kapsułkę miękką należy połknąć w całości, nie należy jej kruszyć ani dzielić (ponieważ zawiera zawieszinę, patrz punkt 6).

Kapsułkę można przyjmować wraz z posiłkiem lub bez posiłku.

Instrukcja otwierania blistra

- Oderwać jeden pojedynczy blister z całego blistra wzdłuż perforowanej linii.
- Oderwać folię aluminiową.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tafamidis Accord

Nie należy przyjmować większej dawki leku niż zalecił lekarz. W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Tafamidis Accord

W przypadku pominięcia dawki leku, kapsułkę należy przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu sobie o konieczności przyjęcia leku. Jeśli do przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć nieprzyjętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Tafamidis Accord

Nie należy przerywać przyjmowania leku Tafamidis Accord bez porozumienia z lekarzem. Ponieważ lek Tafamidis Accord stabilizuje białko TTR, przerwanie stosowania spowoduje, że białko nie będzie dłużej stabilizowane, a przebieg choroby może ulec pogorszeniu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często: poniżej wymienione mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób:

- Biegunka
- Wysypka, świąd

W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane u pacjentów przyjmujących lek tafamidis były na ogół podobne do występujących u pacjentów nieprzyjmujących leku tafamidis. U pacjentów z amyloidozą kardiomiopatyczną związaną z transtyretyną (ATTR-CM) leczonych lekiem tafamidis częściej zgłaszano wzdęcia oraz podwyższone wyniki prób wątrobowych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tafamidis Accord

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i na pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tafamidis Accord

- Substancją czynną leku jest tafamidis. Każda kapsułka zawiera 61 mg zmikronizowanego tafamidisu.
- Pozostałe składniki to: żelatyna (E 441), gliceryna (E 422), sorbitol ciekły częściowo odwodniony (E420) [patrz punkt 2 „Lek Tafamidis Accord zawiera sorbitol”), tlenek żelaza czerwony (E 172), woda oczyszczona, makrogol 400 (E 1521), polisorbat 20 (E 432), powidon, butylowany hydroksytoluen (E 321)

Jak wygląda lek Tafamidis Accord i co zawiera opakowanie

Miękkie kapsułki żelatynowe barwy czerwono-brązowej, nieprzezroczyste, podłużne, o długości około 19,5 mm, oznaczone nadrukiem „61” po jednej stronie, zawierające zawiesinę w kolorze od białego do różowego.

Lek Tafamidis Accord dostępny jest w dwóch wielkościach opakowań PVC/PPA/Alu/PVC-papier/PET/alu, blistry perforowane podzielne na pojedyncze dawki (każdy blister zawiera 10 x 1 kapsułek miękkich):

- opakowanie zawierające 30 x 1 kapsułek miękkich
- opakowanie zbiorcze zawierające 90 x 1 kapsułek miękkich, składające się z 3 opakowań, z których każde zawiera 30 x 1 kapsułek miękkich.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

lub

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

lub

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

lub

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.