

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tafamidis Accord 61 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje 61 mg mikronizovaného tafamidisu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá mäkká kapsula obsahuje nie viac ako 25 mg sorbitolu (E 420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Červenohnedé nepriehľadné podlhovasté mäkké želatínové kapsuly približne 19,5 mm dlhé a označené nápisom „61“ na jednej strane kapsúl, obsahujúce bielo až ružovo sfarbenú suspenziu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tafamidis Accord je indikovaný na liečbu hereditárnej transtyreťínovej amyloidózy u dospelých pacientov s kardiomyopatiou (ATTRh-CM).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba pacientov sa má začať pod dohľadom odborného lekára so skúsenosťami v liečbe pacientov s amyloidózou alebo kardiomyopatiou.

V prípade podozrenia u pacientov s prítomnou špecifickou anamnézou alebo s príznakmi srdcového zlyhávania alebo kardiomyopatie sa má pred začiatkom podávania tafamidisu vykonať etiologická diagnostika lekárom so skúsenosťami s liečbou amyloidózy alebo kardiomyopatie, aby sa potvrdila ATTRh-CM a vylúčila AL amyloidóza, a to použitím príslušných vyhodnocovacích nástrojov, ako sú: kostná scintigrafia a vyhodnotenie krvi/moču a/alebo histologické vyhodnotenie prostredníctvom biopsie a transtyreťínová (TTR) genotypizácia na stanovenie hereditárneho typu.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna kapsula lieku Tafamidis Accord 61 mg (tafamidis) podávaná perorálne jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

Tafamidis Accord 61 mg (tafamidis) zodpovedá 80 mg tafamidis meglumínu. Tafamidis a tafamidis meglumín nie sú zameniteľné na mg báze (pozri časť 5.2).

Tafamidis Accord sa má začať užívať čo najskôr v priebehu ochorenia, aby klinická prospešnosť z hľadiska progresie ochorenia mohla byť evidentnejšia. Naopak, keď je kardiologické poškodenie súvisiace s amyloidom pokročilejšie, ako pri NYHA III. triedy, rozhodnutie o tom, či začať alebo pokračovať v liečbe, je na posúdení lekára so skúsenosťami s liečbou pacientov s amyloidózou alebo kardiomyopatiou (pozri časť 5.1). Klinické údaje o pacientoch s NYHA IV. triedy sú obmedzené.

Ak sa po užití dávky u pacienta objaví vracanie a vo zvratkoch je prítomná neporušená kapsula lieku Tafamidis Accord, potom sa má podľa možnosti užiť ďalšia dávka lieku Tafamidis Accord. Ak žiadna kapsula nie je prítomná, užitie ďalšej dávky nie je potrebné a v dávkovaní sa má pokračovať ďalší deň ako zvyčajne.

Osobitné skupiny pacientov

Starší

U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene a obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší alebo rovný 30 ml/min) sú obmedzené. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili štúdie s tafamidisom a odporúča sa postupovať s opatnosťou (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie tafamidisu sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Mäkké kapsuly sa majú prehltnúť celé a nemajú sa drviť ani deliť (pretože obsahujú suspenziu, pozri časť 3). Tafamidis Accord sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby tafamidisom používať primeranú antikoncepciu a pokračovať v jej používaní 1 mesiac po skončení liečby tafamidisom (pozri časť 4.6).

Tafamidis sa má pridať k štandardnej liečbe pacientov s transtyreťínovou amyloidózou. V rámci tejto štandardnej starostlivosti majú lekári pacientov monitorovať a pokračovať v posudzovaní potreby inej liečby vrátane potreby transplantácie orgánu. Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa užívania tafamidisu po transplantácii orgánu, liečba tafamidisom sa má ukončiť u pacientov, ktorí podstúpia transplantáciu orgánu.

Môže sa objaviť zvýšenie funkčných testov pečene a zníženie tyroxínu (pozri časť 4.5 a 4.8).

Súbežné podávanie tafamidisu so substrátmi proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP) môže zvyšovať expozíciu substrátu BCRP. V prípade súbežného podávania majú byť u pacientov sledované nežiaduce reakcie súvisiace so substrátom BCRP a môže sa zvažiť zníženie dávky substrátu BCRP (pozri časť 4.5).

Tento liek obsahuje nie viac ako 25 mg sorbitolu v každej kapsule. Sorbitol je zdrojom fruktózy.

Má sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných produktov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných súbežne podávaných liekov na perorálne použitie.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinickej štúdii u zdravých dobrovoľníkov 20 mg tafamidis meglumínu neindukovalo ani neinhibovalo enzým CYP3A4 cytochrómu P450.

Tafamidis *in vitro* inhibuje eflux prenášača BCRP v dávke 61 mg/deň tafamidisu s $IC_{50} = 1,16 \mu M$ a pri klinicky významných koncentráciách môže vyvolávať liekové interakcie so substrátmi tohto prenášača (napr. metotrexát, rosuvastatín, atorvastatín, apixabán, rivaroxabán, imatinib). V klinickej štúdii u zdravých účastníkov sa približne dvojnásobne zvýšila expozícia BCRP substrátu rosuvastatínu, po viacerých denných dávkach 61 mg tafamidisu. Preto majú byť u pacientov sledované nežiaduce reakcie súvisiace so substrátom BCRP, keď sa používa súbežne s tafamidisom. Môže sa zväziť zníženie dávky substrátu BCRP (pozri časť 4.4).

Tafamidis takisto inhibuje vychytávanie prenášačov OAT1 s $IC_{50} = 2,9 \mu M$ a OAT3 (prenášač organických aniónov - organic anion transporter) s $IC_{50} = 2,36 \mu M$ a pri klinicky významných koncentráciách môže vyvolávať liekové interakcie so substrátmi týchto prenášačov (napr. nesteroidové protizápalové lieky, bumetanid, furosemid, lamivudín, metotrexát, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudín, zalcitabín). Na základe údajov *in vitro* boli maximálne predikované zmeny v AUC pre OAT1 a OAT3 substráty stanovené menej ako 1,25 pri 61 mg dávke tafamidisu. Preto sa neočakáva, že by inhibícia prenášačov OAT1 alebo OAT3 prostredníctvom tafamidisu viedla ku klinicky signifikantným interakciám.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie, ktoré by hodnotili účinok iných liekov na tafamidis.

Abnormality v laboratórnych testoch

Tafamidis môže znižovať sérové koncentrácie celkového tyroxínu bez sprievodnej zmeny voľného tyroxínu (T4) alebo hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH – thyroid stimulating hormone). Toto pozorovanie týkajúce sa celkových hodnôt tyroxínu môže byť pravdepodobne spôsobené redukovaným viazaním tyroxínu na TTR alebo jeho vytesňovaním z TTR v dôsledku vysokej väzobnej afinity tafamidisu k TTR receptoru pre tyroxín. Nepozorovali sa žiadne klinické nálezy, ktoré by zodpovedali dysfunkcii štítnej žľazy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Z dôvodu jeho predĺženého polčasu majú ženy vo fertilnom veku počas liečby tafamidisom a počas jedného mesiaca po ukončení liečby používať antikoncepcčné prostriedky.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní tafamidisu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali vývojovú toxicitu (pozri časť 5.3). Tafamidis sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie tafamidisu do materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Tafamidis sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovala žiadna porucha fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Podľa farmakodynamického a farmakokinetického profilu sa predpokladá, že tafamidis nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostné údaje odrážajú expozíciu 176 pacientov s ATTR-CM 80 mg (podávanými ako 4 x 20 mg) tafamidis meglumínu podávanými denne počas 30-mesačného placebom kontrolovaného skúšania u pacientov s diagnostikovanou ATTR-CM (pozri časť 5.1).

Frekvencia nežiaducich udalostí u pacientov liečených 80 mg tafamidis meglumínu bola vo všeobecnosti podobná a porovnateľná s placebom.

Nasledovné nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u pacientov liečených tafamidis meglumínom 80 mg v porovnaní s placebom: flatulencia [8 pacientov (4,5%) verus 3 pacienti (1,7%)], zvýšenie funkčných testov pečene [6 pacientov (3,4%) verus 2 pacienti (1,1%)]. Kauzálna súvislosť nebola potvrdená.

Bezpečnostné údaje pre 61 mg tafamidisu sú k dispozícii z otvorenej dlhodobej pokračovacej štúdie.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie podľa tried orgánových systémov databázy MedDRA a na základe frekvencií podľa štandardných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci každej kategórie frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí ich klesajúcej závažnosti. Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke nižšie sú z kumulatívnych klinických údajov u účastníkov s ATTR-CM.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka pruritus

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

S predávkovaním sú minimálne klinické skúsenosti. Počas klinických skúšaní dvaja pacienti s diagnostikovanou ATTR-CM neúmyselne užili jednu 160 mg dávku tafamidis meglumínu bez toho, aby došlo k akýmkoľvek asociovaným nežiaducim udalostiam. Najvyššia dávka tafamidis meglumínu podávaná zdravým dobrovoľníkom v klinickom skúšaní bola 480 mg ako jednorazová dávka. Pri tejto dávke bol hlásený jeden nežiaduci účinok súvisiaci s liečbou, mierne hordeolum.

Liečba

V prípade predávkovania by sa mali podľa potreby vykonať štandardné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, ATC kód: N07XX08

Mechanizmus účinku

Tafamidis je selektívny stabilizátor TTR. Tafamidis sa viaže na TTR vo väzbových miestach pre tyroxín, pričom stabilizuje tetramér a spomaľuje jeho disociáciu na monoméry, čo je krok limitujúci rýchlosť amyloidogénneho procesu.

Farmakodynamické účinky

Transtyretínová amyloidóza je závažný invalidizujúci stav spôsobený akumuláciou rôznych nerozpustných vláknitých proteínov, alebo amyloidu, v tkanivách v množstvách postačujúcich na poškodenie normálnej funkcie. Disociácia transtyretínového tetraméru na monoméry je krok určujúci rýchlosť v patogenéze transtyretínovej amyloidózy. Poskladané monoméry podstúpia čiastočnú denaturáciu a vytvoria inak poskladané monoméne amyloidogénne intermediáty. Tieto intermediáty sa potom chybné poskladajú do rozpustných oligomérov, profilamentov, filamentov a amyloidových fibríl. Tafamidis sa s negatívnou kooperativitou viaže na dve väzobné miesta tyroxínu v prirodzenej tetramérnej forme transtyretínu, a tak zabraňuje disociácii na monoméry. Inhibícia disociácie TTR tetraméru je dôvodom na užívanie tafamidisu u pacientov s ATTRh-CM.

TTR stabilizačný test sa využíval ako farmakodynamický marker a vyhodnocoval stabilitu TTR tetraméru.

Tafamidis stabilizoval tetraméry 14 TTR variantov, keď sa klinicky testoval po podávaní tafamidisu jedenkrát denne. Tafamidis stabilizoval aj TTR tetramér 25 variantov testovaných *ex vivo*, čím sa demonštrovala stabilizácia TTR pre 40 amyloidogénnych TTR genotypov.

V multicentrickej, medzinárodnej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdií (pozri časť Klinická účinnosť a bezpečnosť) sa pozorovala stabilizácia TTR v 1. mesiaci a udržiavala sa až do 30. mesiaca.

Biomarkery asociované so srdcovým zlyhávaním (NT-proBNP a troponín I) favorizovali tafamidis oproti placebu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť sa demonštrovala v multicentrickej, medzinárodnej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej 3-ramennej štúdií u 441 pacientov, z toho 106 pacientov s ATTRh-CM.

Pacienti boli randomizovaní buď do skupiny, ktorej sa podával tafamidis meglumín 20 mg (n = 88) alebo 80 mg [podávaný ako štyri 20 mg kapsuly tafamidis meglumínu] (n = 176), alebo do zodpovedajúcej skupiny s placebom (n = 177) jedenkrát denne, navyše ku štandardnej starostlivosti (napr. diuretiká) počas 30 mesiacov. Priradenie liečby sa stratifikovalo podľa prítomnosti alebo neprítomnosti variantného TTR genotypu, ako aj podľa východiskovej závažnosti ochorenia (triedy NYHA). Tabuľka 1 opisuje demografické údaje pacientov a ich východiskové charakteristiky.

Tabuľka 1: Demografické údaje pacientov a ich východiskové charakteristiky

Charakteristika	Tafamidis spolu N = 264	Placebo N = 177
Vek — roky		
Priemer (štandardná odchýlka)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)

Charakteristika	Tafamidis spolu N = 264	Placebo N = 177
Medián (minimum, maximum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Pohlavie — počet (%)		
Mužské	241 (91,3)	157 (88,7)
Ženské	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR genotyp — počet (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
Iný	201 (76,1)	134 (75,7)
Trieda NYHA — počet (%)		
NYHA I. triedy	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA II. triedy	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA III. triedy	78 (29,5)	63 (35,6)

Skratky: ATTRm = variantný transtyreínový amyloid, NYHA = New York Heart Association.

Primárna analýza využívala hierarchickú kombináciu aplikujúcu metódu podľa Finkelsteina-Schoenfelda (F-S) na mortalitu zo všetkých príčin a frekvenciu hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením, ktorá bola definovaná ako počet hospitalizácií pacienta (tzn. prijatí do nemocnice) z dôvodu morbidít súvisiacej s kardiovaskulárnym ochorením. Touto metódou sa porovnával každý pacient s každým iným pacientom v rámci každej vrstvy párovým spôsobom, ktorý prebiehal hierarchickým spôsobom využívajúcim mortalitu zo všetkých príčin a následne frekvenciu hospitalizácií súvisiacu s kardiovaskulárnym ochorením, keď sa pacienti nedali diferencovať na základe mortality.

Táto analýza demonštrovala signifikantnú redukciu ($p = 0,0006$) mortality zo všetkých príčin a frekvencie hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením v spojenej skupine tafamidis v dávkach 20 mg a 80 mg verus placebo (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Primárna analýza s použitím metódy podľa Finkelsteina-Schoenfelda (F-S) pre mortalitu zo všetkých príčin a frekvencie hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením

Primárna analýza	Tafamidis spolu N = 264	Placebo N = 177
Počet (%) živých pacientov* v 30. mesiaci	186 (70,5)	101 (57,1)
Priemerný počet hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením počas 30 mesiacov (na pacienta za rok) u tých pacientov, ktorí žili v 30. mesiaci†	0,297	0,455
p-hodnota podľa F-S metódy	0,0006	

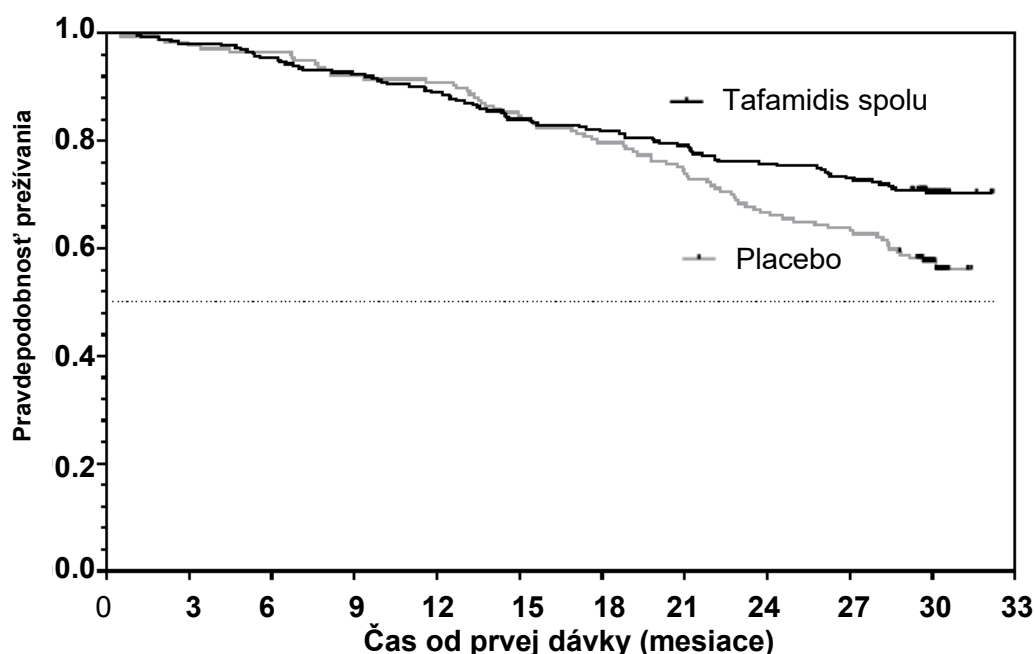
* Transplantácia srdca a implantácia zariadenia na mechanickú podporu srdca sa považujú za indikátory blížaceho sa terminálneho štádia. Z tohto dôvodu sa v analýze k týmto pacientom pristupovalo rovnako ako k prípadom úmrtia a títo pacienti neboli zahrnutí do „počtu živých pacientov v 30. mesiaci“, aj keď boli nažive na základe sledovacieho vyhodnocovania životných funkcií v 30. mesiaci.

† Deskriptívny priemer tých pacientov, ktorí sú nažive po 30 mesiacoch.

Analýza individuálnych komponentov primárnej analýzy (mortalita zo všetkých príčin a hospitalizácia súvisiaca s kardiovaskulárnym ochorením) tiež demonštrovala významné redukcie pre tafamidis verus placebo.

Miera rizika na základe Coxovho modelu proporcionálnych rizík mortality zo všetkých príčin bola 0,698 (95 % IS 0,508; 0,958), z čoho vyplýva 30,2 % redukcia rizika smrti v porovnaní s placebo skupinou ($p = 0,0259$). Kaplanov-Meierov graf mortality zo všetkých príčin vo vzťahu k času je znázornený na obrázku 1.

Obrázok 1: Mortalita zo všetkých príčin*



Nadalej ohrození pacienti
(Kumulatívne udalosti)

Tafamidis spolu	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

* Transplantácia srdca a implantácia zariadenia na mechanickú podporu srdca sa považujú za indikátory blížaceho sa terminálneho štádia. Miera rizika na základe Coxovho modelu proporcionálnych rizík, pričom faktormi boli liečba, TTR genotyp (variantový a iný) a východisková New York Heart Association (NYHA) klasifikácia (NYHA I. a II. Triedy spolu a NYHA III. triedy).

Pri podávaní tafamidisu došlo k významne nižšiemu počtu hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením ako pri placebe, s 32,4 % redukciou rizika (tabuľka 3).

Tabuľka 3: Frekvencia hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením

	Tafamidis spolu N = 264	Placebo N = 177
Celkový (%) počet pacientov s hospitalizáciami súvisiacimi s kardiovaskulárnym ochorením	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizácie súvisiace s kardiovaskulárnym ochorením za rok*	0,4750	0,7025
Rozdiel medzi liečbou tafamidisom a placebom (relatívna miera rizika)*	0,6761	
p-hodnota*	< 0,0001	

Skratka: NYHA=New York Heart Association.

* Táto analýza bola založená na Poissonovom regresnom modeli, pričom faktormi boli liečba, TTR genotyp (variantový a iný), východisková New York Heart Association (NYHA) klasifikácia (spolu NYHA I. a II. triedy a NYHA III. triedy), interakcia medzi liečbou a TTR genotypom a interakcia medzi liečbou a východiskovou NYHA klasifikáciou.

Účinok liečby tafamidisom na funkčnú kapacitu a zdravotný stav sa vyhodnocoval 6-minútovým testom chôdze (6MWT) a skóre Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) (pozostávajúcom z domén pre celkové príznaky, fyzické limity, kvalitu života a sociálne limity). Významný účinok liečby favorizujúci tafamidis sa prvýkrát pozoroval v 6. mesiaci a konzistentne pretrvával do 30. mesiaca ako pri 6MWT vzdialenosti, tak aj pri KCCQ-OS skóre (tabuľka 4).

Tabuľka 4: 6MWT a KCCQ-OS a zložkové doménové skóre

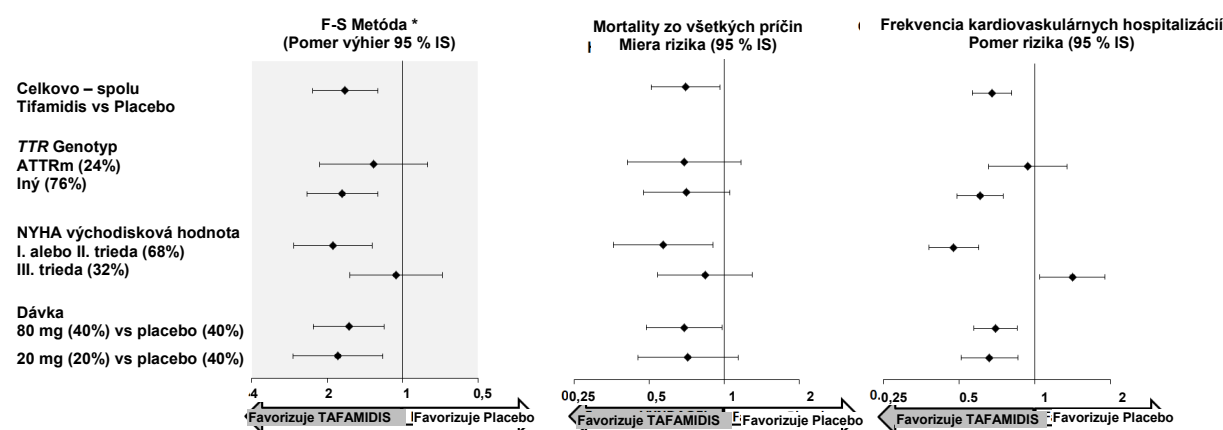
Koncové ukazovatele	Východiskový priemer (SD)		Zmena oproti východiskovej hodnote v 30. mesiaci, LS priemer (SE)		Rozdiel medzi liečbou a placebom LS priemer (95 % IS)	p-hodnota
	Tafamidis spolu N = 264	Placebo N = 177	Tafamidis spolu	Placebo		
6MWT* (metre)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-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)	$p < 0,0001$

*Vyššie hodnoty indikujú lepší zdravotný stav.

Skratky: 6MWT = 6-minútový test chôdze; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LS = metóda najmenších štvorcov; IS = interval spoľahlivosti.

Výsledky F-S metódy prezentované prostredníctvom pomeru „výhier“ pre kombinovaný koncový ukazovateľ a jeho komponenty (mortalita zo všetkých príčin a frekvencia hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením) konzistentne favorizovali tafamidis oproti placebo podľa dávky a naprieč všetkými podskupinami (variantný, iný a NYHA I. a II. triedy a III. triedy) okrem frekvencie hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením v NYHA III. triedy (obrázok 2), ktorých počet bol vyšší v skupine liečenej tafamidisom v porovnaní s placebom (pozri časť 4.2). Analýzy 6MWT a KCCQ-OS tiež favorizovali tafamidis oproti placebo v každej podskupine.

Obrázok 2: Výsledky F-S metódy a komponenty podľa podskupín a dávky



Skratky: ATTRm = variantný transtyretínový amyloid, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, IS = interval spoľahlivosti.

* F-S výsledky prezentované použitím pomeru „výhier“ (na základe mortality zo všetkých príčin a frekvencie hospitalizácií v súvislosti s kardiovaskulárnym ochorením). Pomer „výhier“ je počet párov liečených pacientov, ktorí boli úspešní, vydelený počtom párov pacientov v placebo skupine, ktorí boli úspešní.

Transplantácia srdca a implantácia zariadenia na mechanickú podporu srdca sa považujú za rovnaké prípady ako úmrtie.

Aplikovaním metódy F-S na každú dávkovú skupinu individuálne, tafamidis redukoval kombináciu mortality zo všetkých príčin a frekvenciu hospitalizácií súvisiacich s kardiologickým ochorením pre ako 80 mg tak aj 20 mg dávky v porovnaní s placebom ($p = 0,0030$ a $p = 0,0048$ v tomto poradí). Výsledky primárnej analýzy, 6MWT v 30. mesiaci boli štatisticky významné pre dávky tafamidis meglumínu 80 mg aj 20 mg v porovnaní s placebom, s podobnými výsledkami pre obe dávky.

Dáta o účinnosti pre 61 mg tafamidisu nie sú k dispozícii, nakoľko táto formulácia sa nehodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdii fázy 3. Relatívna biologická dostupnosť tafamidisu 61 mg je podobná tafamidis meglumínu 80 mg v rovnovážnom stave (pozri časť 5.2).

Supraterapeutická jednorazová perorálna dávka 400 mg roztoku tafamidis meglumínu u zdravých dobrovoľníkov neprekázala žiadne predĺženie QTc intervalu.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tafamidisom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s transtretínovou amyloidózou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní mäkkej kapsuly jedenkrát denne sa maximálna vrcholová koncentrácia ($C_{\max}$) dosiahne za strednú dobu ($t_{\max}$) 4 hodiny pre tafamidis 61 mg a 2 hodiny pre tafamidis meglumín 80 mg (4 x 20 mg), ak sa dávka užije nalačno. Súbežné požitie vysokokalorického jedla s vysokým obsahom tuku zmenilo rýchlosť absorpcie, ale nie rozsah absorpcie. Tieto výsledky podporujú podávanie tafamidisu s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Tafamidis sa výrazne viaže na plazmatické proteíny (> 99 %). Zdanlivý distribučný objem v ustálenom stave je 18,5 litrov.

Rozsah väzby tafamidisu na plazmatické proteíny sa vyhodnocoval s použitím živočíšnej a ľudskej plazmy. Afinita tafamidisu voči TTR je vyššia ako afinita pre albumín. Preto je tafamidis náchylný preferenčne sa viazať na TTR napriek signifikantne vyššej koncentrácii albumínu (600 μM) v porovnaní s koncentráciou TTR (3,6 μM).

Biotransformácia a eliminácia

O vylučovaní tafamidisu žľou u ľudí neexistuje jednoznačný dôkaz. Na základe predklinických údajov možno tvrdiť, že tafamidis sa metabolizuje glukuronidáciou a vylučuje prostredníctvom žľe. Táto cesta biotransformácie je u ľudí prijateľná, pretože približne 59 % z celkovej užitej dávky sa objaví v stolici a približne 22 % v moči. Na základe výsledkov populačnej farmakokinetiky je zdanlivý perorálny klírens tafamidisu 0,263 l/h a priemerný polčas v populácii je približne 49 hodín.

Linearita dávky a času

Expozícia tafamidis meglumínu pri dávkovaní jedenkrát denne sa zvyšovala so zvyšovaním dávky až do 480 mg pri jednej dávke a pri viacerých dávkach až do 80 mg/deň. Vo všeobecnosti bolo zvyšovanie priamo úmerné alebo takmer priamo úmerné dávke a klírens tafamidisu bol v danom čase stabilný.

Relatívna biologická dostupnosť tafamidisu 61 mg je podobná relatívnej biologickej dostupnosti tafamidis meglumínu 80 mg v ustálenom stave. Tafamidis a tafamidis meglumín nie sú zameniteľné na mg báze.

Farmakokinetické parametre boli podobné po jednorazovom a opakovanom podaní dávky 20 mg tafamidis meglumínu, čo naznačuje nedostatočnú indukciu alebo inhibíciu metabolizmu tafamidisu.

Účinky podávania tafamidis meglumínu v dávke 15 mg až 60 mg perorálneho roztoku po dobu 14 dní preukázali, že sa rovnovážny stav dosiahol na 14. deň.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické údaje svedčia o zníženej systémovej expozícii (približne 40 %) a zvýšenom celkovom klírense (0,52 l/h oproti 0,31 l/h) tafamidis meglumínu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (skóre podľa Childovej-Pughovej klasifikácie v rozmedzí 7 – 9 vrátane) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi v dôsledku vyššej nenasviazanej frakcie tafamidisu. Aj keď

pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene vykazujú nižšie hladiny TTR ako zdraví jednotlivci, úprava dávky nie je potrebná, pretože stoichiometria tafamidisu s jeho cieľovým proteínom TTR bude dostatočná na stabilizáciu TTR tetraméru. Expozícia tafamidisu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie je známa.

Porucha funkcie obličiek

Tafamidis nebol osobitne vyhodnocovaný v štúdií zameranej na pacientov s poruchou funkcie obličiek. Vplyv klírensu kreatinínu na farmakokinetiku tafamidisu sa vyhodnocoval v populačnej farmakokinetickú analýze u pacientov s klírensom kreatinínu vyšším ako 18 ml/min. Farmakokinetické odhady neindikovali žiadny rozdiel v zdanlivom perorálnom klírense tafamidisu u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 80 ml/min v porovnaní s tými, ktorých klírens kreatinínu bol vyšší alebo rovný 80 ml/min. Úprava dávky u týchto pacientov sa nepovažuje za potrebnú.

Starší

Na základe výsledkov z populačnej farmakokinetiky mali pacienti vo veku ≥ 65 rokov v priemere o 15 % nižšiu odhadovanú hodnotu zdanlivého perorálneho klírensu v rovnovážnom stave v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. Tento rozdiel v klírense však viedol k < 20 % zvýšeniam priemerných hodnôt $C_{\max}$ a AUC v porovnaní s mladšími pacientmi a nie je klinický významný.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Z *in vitro* údajov vyplýva, že tafamidis významne neinhibuje enzýmy cytochrómu P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. Neočakáva sa, že by tafamidis spôsoboval klinicky relevantné liekové interakcie v dôsledku indukcie CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4.

In vitro štúdie naznačujú, že nie je pravdepodobné, že tafamidis v klinicky relevantných koncentráciách bude spôsobovať systémové liekové interakcie so substrátmi UDP glukuronozyltransferázy (UGT). Tafamidis môže inhibovať intestinálne aktivity UGT1A1.

Tafamidis v klinicky relevantných koncentráciách preukázal nízky potenciál inhibovať proteín multiliekovej rezistencie (Multi-Drug Resistant Protein - MDR1) (známy aj ako P-glykoproteín; P-gp) systémovo a v gastrointestinálnom trakte (GI), inhibovať prenášač organických kationov 2 (OCT2), multiliekový a toxínový extrúzný prenášač 1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1 - MATE1) a MATE2K, polypeptid prenášajúci organické anióny 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1 - OATP1B1) a OATP1B3.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, reprodukčnej toxicity a vývinu, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní a štúdiách karcinogenity sa pečeň prejavila ako cieľový orgán toxicity u rozdielnych skúmaných druhov. Účinky na pečeň sa pozorovali pri expozíciách približne rovnakých ako je AUC u ľudí v ustálenom stave pri klinickej dávke 61 mg tafamidisu.

Vo vývinovej štúdií toxicity na zajacoch sa pozoroval mierny nárast malformácií a zmien kostry, potraty u niekoľkých samičiek, redukované embryofetálne prežívanie a zníženie fetálnej hmotnosti pri expozíciách približne $\geq 2,1$ -násobne vyšších ako AUC v rovnovážnom stave u ľudí pri klinickej dávke 61 mg tafamidisu.

Vo vývinovej štúdií s tafamidisom zameranej na prenatalný a postnatalný vývin potkanov bolo počas gravidity a laktácie po podávaní maternálnej dávky 15 a 30 mg/kg/deň zaznamenané znížené prežívanie mláďat a pokles hmotnosti. Znížené hmotnosti mláďat samčiek sa spájali s oneskoreným pohlavným dospievaním (oddelenie predkožky) pri 15mg/kg/deň. Znížená výkonnosť v teste

Morrisonovým vodným labyrintom, zameranom na učenie a pamäť, sa pozorovala pri 15 mg/kg/deň. NOAEL (hladina, pri ktorej neboli pozorované nežiaduce účinky) pre životaschopnosť a rast potomstva prvej (F1) generácie po podávaní maternálnej dávky počas gravidity a laktácie s tafamidisom predstavovala 5 mg/kg/deň (human equivalent dose, ekvivalentná dávka tafamidisu pre človeka = 0,8 mg/kg/deň), čo sa približne rovná klinickej dávke 61 mg tafamidisu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obal kapsuly

želatína (E 441)
glycerol (E 422)
sorbitol, tekutý čiastočne dehydrovaný (E 420)
červený oxid železitý (E 172)
čistená voda

Obsah kapsuly

makrogol 400 (E 1521)
polysorbát 20 (E 432)
povidón
butylhydroxytoluén (E 321)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajúte pri teplote vyššej ako 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/OPA/Al/PVC-papier/PET/Al perforované blistre s jednotlivými dávkami. Každý blister obsahuje 10 x 1 mäkkú kapsulu.

Veľkosť balenia:

Balenie po 30 x 1 mäkká kapsula.

Multibalenie obsahujúce 90 x 1 (3 balenia po 30 x 1) mäkkú kapsulu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

alebo

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

alebo

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

alebo

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Tafamidis Accord (tafamidis) na trh v každom členskom štáte má držiteľ s príslušnou národnou kompetentnou autoritou odsúhlasiť obsah a formát Príručky pre predpisujúceho lekára, vrátane spôsobu komunikácie, spôsobu distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Cieľom Príručky pre predpisujúceho lekára je zvýšenie povedomia predpisujúceho lekára o:

- Potrebe informovať pacientov o príslušných opatreniach počas užívania lieku, obzvlášť ako sa vyhnúť gravidite a o potrebe používania účinnej antikoncepcie.
- Odporúčaní pacientkam ihneď informovať ich lekára o užívaní tafamidisu počas (alebo vrátane 1 mesiaca pred) tehotenstva, aby toto lekár nahlásil a posúdil.
- Odporúčaní pacientom obrátiť sa na svojho lekára v prípade výskytu akýchkoľvek nežiaducich udalostí, počas užívania tafamidisu a pripomenutí lekárom a lekárnikom požiadavku hlásiť podozrenie na nežiaduce reakcie súvisiace s liekom Tafamidis Accord (tafamidisom).
- Klinických kritériách na diagnostiku ATTRh-CM predtým, ako sa tafamidis predpíše, aby sa tak predišlo používaniu u pacientov, ktorí nespĺňajú podmienky.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

Balenie po 30 x 1 mäkká kapsula – S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

Tafamidis Accord 61 mg mäkké kapsuly
tafamidis

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá mäkká kapsula obsahuje 61 mg mikronizovaného tafamidisu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kapsula obsahuje sorbitol (E 420). **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkké kapsuly

30 x 1 mäkká kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Na vybratie kapsuly: odtrhnite jeden samostatný blister a odlepte hliníkovú fóliu.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte pri teplote vyššej ako 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2065/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tafamidis Accord 61 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

Multibalenie po 90 (3 balenia po 30 x 1) mäkkých kapsúl – S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

Tafamidis Accord 61 mg mäkké kapsuly
tafamidis

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá mäkká kapsula obsahuje 61 mg mikronizovaného tafamidisu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kapsula obsahuje sorbitol (E 420). **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkké kapsuly

Multibalenie: 90 x 1 (3 balenia po 30 x 1) mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Na vybratie kapsuly: odtrhnite jeden samostatný blister a odlepte hliníkovú fóliu.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte pri teplote vyššej ako 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2065/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tafamidis Accord 61 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA

Balenie po 30 – pre multibalenie po 90 (3 balenia po 30 x 1) mäkkých kapsúl – BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Tafamidis Accord 61 mg mäkké kapsuly
tafamidis

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá mäkká kapsula obsahuje 61 mg mikronizovaného tafamidisu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Kapsula obsahuje sorbitol (E 420). **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkké kapsuly

30 x 1 mäkká kapsula. Súčasť multibalenia, nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Na vybratie kapsuly: odtrhnite jeden samostatný blister a odlepte hliníkovú fóliu.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte pri teplote vyššej ako 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2065/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Tafamidis Accord 61 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

Perforovaný blister s jednotlivými dávkami po 10 x 1 mäkká kapsula

1. NÁZOV LIEKU

Tafamidis Accord 61 mg mäkké kapsuly
tafamidis

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Perorálne použitie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tafamidis Accord 61 mg mäkké kapsuly tafamidis

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tafamidis Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tafamidis Accord
3. Ako užívať Tafamidis Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tafamidis Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tafamidis Accord a na čo sa používa

Tafamidis Accord obsahuje liečivo tafamidis.

Tafamidis Accord je liek, ktorý lieči ochorenie nazývané dedičná transtyreťínová amyloidóza. Transtyreťínová amyloidóza je spôsobená bielkovinou nazývanou transtyreťín (TTR), ktorá nefunguje správne. TTR je bielkovina, ktorá prenáša telom ďalšie látky, napríklad hormóny.

U pacientov s týmto ochorením sa TTR rozkladá a môže vytvárať vlákna nazývané amyloid. Amyloid sa môže ukladať okolo nervov (čo sa nazýva transtyreťínová amyloidná polyneuropatia alebo ATTR-CM) a na iných miestach v tele. Amyloid spôsobuje príznaky tohto ochorenia. Keď sa toto stane, bráni to správne fungovaniu nervov.

Tafamidis Accord môže zabrániť rozkladu TTR a tvorbe amyloidu. Tento liek sa používa na liečbu dospelých pacientov, ktorých srdce je postihnuté (ľudia so symptomatickou kardiomyopatiou).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tafamidis Accord

Neužívajte Tafamidis Accord

- ak ste alergický na tafamidis alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Tafamidis Accord, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- Ženy, ktoré môžu otehotnieť majú počas užívania lieku Tafamidis Accord používať antikoncepčné prostriedky a majú v ich používaní pokračovať ešte jeden mesiac po ukončení liečby liekom Tafamidis Accord. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní lieku Tafamidis Accord u tehotných žien.

Deti a dospievajúci

Deti a dospievajúci nemajú príznaky transtyreťínovej amyloidózy. Tafamidis Accord sa preto nepoužíva u detí a dospievajúcich.

Iné lieky a Tafamidis Accord

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate čokoľvek z nasledovného, mali by ste o tom povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- nesteroidové protizápalové lieky
- lieky na odvodnenie - diuretiká (napr. furosemid, bumetanid)
- lieky na liečbu rakoviny (napr. metotrexát, imatinib)
- statíny (napr. rosuvastatín, atorvastatín)
- lieky proti zrážaniu krvi (napr. apixabán, rivaroxabán)
- antivirotiká (napr. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudín, zidovudín, zalcitabín)

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Ak ste tehotná alebo dojčíte neužívajte Tafamidis Accord.
- Ak ste žena vo veku, v ktorom môžete otehotnieť, musíte počas liečby a jeden mesiac po ukončení liečby používať antikoncepčné prostriedky.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Predpokladá sa, že Tafamidis Accord nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tafamidis Accord obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje nie viac ako 25 mg sorbitolu v každej kapsule. Sorbitol je zdrojom fruktózy.

3. Ako užívať Tafamidis Accord

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna kapsula lieku Tafamidis Accord 61 mg (tafamidisu) užívaná jedenkrát denne.

Ak po užití lieku budete vracať a vo zvratkoch nájdete neporušenú kapsulu lieku Tafamidis Accord, užite v ten deň ešte jednu dávku lieku Tafamidis Accord; ak kapsulu lieku Tafamidis Accord nenájdete, nie je potrebné užiť ďalšiu dávku lieku Tafamidis Accord a v užívaní lieku Tafamidis Accord môžete pokračovať ďalší deň ako zvyčajne.

Spôsob podávania

Tafamidis Accord je na perorálne použitie (užitie ústami).

Mäkká kapsula sa má prehltnúť celá, nemá sa drviť ani deliť (pretože obsahuje suspenziu, pozri časť 6).

Kapsula sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pokyny na otvorenie blistrov

- odtrhnite jeden jednotlivý blister pozdĺž perforácie
- odlúpnite hliníkovú fóliu

Ak užijete viac lieku Tafamidis Accord, ako máte

Neužívajte viac kapsúl ako vám povedal váš lekár. Ak užijete viac kapsúl ako vám bolo povedané, že máte užiť, kontaktujte vášho lekára.

Ak zabudnete užiť Tafamidis Accord

Ak zabudnete užiť dávku, kapsuly užite hneď, ako si spomeniete. Ak do ďalšej dávky zostáva 6 a menej hodín, neužívajte vynechanú dávku a vo zvyčajnom čase užite ďalšiu dávku. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Tafamidis Accord

Neprestaňte užívať Tafamidis Accord bez toho, aby ste sa predtým o tom poradili s vaším lekárom. Keďže Tafamidis Accord účinkuje tak, že stabilizuje bielkovinu TTR, ak ho prestanete užívať, táto bielkovina už nebude stabilizovaná a vaše ochorenie môže postupovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- hnačka
- vyrážka, svrbenie

V klinických štúdiách boli vedľajšie účinky u pacientov užívajúcich tafamidis vo všeobecnosti podobné ako u pacientov, ktorí tafamidis neužívali. U pacientov s ATTR-CM, ktorí užívali tafamidis bolo častejšie hlásené nadúvanie a zvýšenie funkčných testov pečene.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tafamidis Accord

Neuchovávajte pri teplote vyššej ako 30 °C.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie**Čo Tafamidis Accord obsahuje**

- Liečivo je tafamidis. Každá kapsula obsahuje 61 mg mikronizovaného tafamidisu.

- Ďalšie zložky sú: želatína (E 441), glycerol (E 422), tekutý čiastočne dehydrovaný sorbitol (E 420) [pozri časť 2 „Tafamidis Accord obsahuje sorbitol“], červený oxid železitý (E 172), čistená voda, makrogol 400 (E 1521), polysorbát 20 (E 432), povidón, butylhydroxytoluén (E 321).

Ako vyzerá Tafamidis Accord a obsah balenia

Červenohnedé nepriehľadné podlhovasté mäkké želatínové kapsuly približne 19,5 mm dlhé a označené nápisom „61“ na jednej strane kapsúl, obsahujúce bielo až ružovo sfarbenú suspenziu.

Tafamidis Accord je dostupný v dvoch veľkostiach balenia z PVC/OPA/Al/PVC-papier/PET/Al perforovaných blistrov s jednotlivými dávkami (každý blister obsahuje 10 x 1 mäkkú kapsulu):

- balenie po 30 x 1 mäkká kapsula
- multibalenie po 90 x 1 mäkká kapsula, pozostávajúce z 3 škatuliek, každá obsahuje 30 x 1 mäkkú kapsulu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

alebo

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

alebo

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

alebo

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.