

15.12.2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

По медицинскому применению лекарственного препарата

ВИНДАКЕЛЬ

Регистрационный номер: ЛП-004181

Торговое наименование: Виндакель

Международное (непатентованное) наименование (МНН): тафамидис

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу:

действующее вещество:

тафамидис меглюмин 20,0 мг.

вспомогательные вещества:

макрогол 400 481,0 мг, полисорбат 80 66,0 мг, сорбитана олеат 33,0 мг

Состав желатиновой капсулы:

L3DXHBAHR Желатин Прозрачный 366,6 мг (желатин (195 АН 8) 216,6 мг, сорбитола специальная глицериновая смесь 150,0 мг), краситель железа оксид желтый 1,0 мг, титана диоксид 2,1 мг

Состав чернил «Opacode® (WB) NSP-78-10015»:

Этанол денатурированный 31,89%, аммиака раствор 28 % 1,00 %, изопропанол 9,40%, вода очищенная 11,60%, макрогол 400 2,70%, поливинилацетата фталат 13,31%, пропиленгликоль 25,90 %, кармин 4,15%, краситель бриллиантовый голубой 0,05%

Описание

Продолговатые, непрозрачные, желтые мягкие желатиновые капсулы с надписью красного цвета «VYN 20».

Содержимое капсулы – от белого до розового цвета суспензия.

Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний нервной системы

Код АТХ: N07XX08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тафамидис является принципиально новым селективным стабилизатором транстиретина (ТТ). Тафамидис с отрицательной кооперативностью связывается с двумя тироксинсвязывающими участками ТТ в нативной (тетрамерной) форме, что предотвращает диссоциацию комплекса на мономеры и замедляет амилоидогенез. Ингибирование диссоциации тетрамерных форм ТТ обосновывает целесообразность применения тафамидиса для замедления прогрессирования транстиретинового амилоидоза, — главным образом, семейной транстиретиновой амилоидной полинейропатии (ТТ-СТАП).

Анализ стабилизации ТТ использовался в качестве фармакодинамического маркера для оценки стабильности тетрамера ТТ в условиях денатурации.

Тафамидис стабилизировал как немутантный тип ТТ-тетрамера, так и тетрамеры 10 вариантов ТТ, в рамках клинических исследований, после ежедневного однократного применения тафамидиса в дозе 20 мг. Также тафамидис стабилизировал дополнительные 25 вариантов ТТ-тетрамера в исследованиях *ex vivo*, в совокупности демонстрируя стабилизацию 35 амилоидогенных генотипов ТТ.

Было установлено, что такие параметры, как возраст, пол, расовая принадлежность, модифицируемый индекс массы тела, вариация гена ТТ, тяжесть и длительность заболевания не влияют на фармакодинамику тафамидиса.

Безопасность и эффективность тафамидиса в дозе 20 мг ежедневно оценивалась в ходе мультицентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого исследования с общим количеством пациентов 128. Через 18 месяцев лечения, в группе активного лечения тафамидисом, большее количество пациентов продемонстрировало отсутствие прогрессии заболевания по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо. Также, в первой группе пациентов наблюдалось меньшее снижение общего качества жизни по сравнению с группой плацебо

Фармакокинетика

Всасывание

При однократном приеме тафамидиса в дозе 20 мг натощак максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигалась спустя 1,75 ч (t_{max} — медиана времени достижения максимальной концентрации). Одновременный прием пищи снижал скорость, но не степень

всасывания. Полученные результаты подтвердили возможность приема тафамидиса как совместно с пищей, так и независимо от приема пищи.

Распределение

Тафамидис очень хорошо связывается с белками (99,9 %) плазмы крови. Наблюдаемый равновесный объем распределения составляет 18,5 литра.

Активность связывания тафамидиса с белками плазмы крови была оценена в исследованиях с плазмой животных и человека. Сродство тафамидиса к ТТ в 1000 раз выше, чем к альбумину. Таким образом тафамидис преимущественно связывается с ТТ, несмотря на то, что концентрация альбумина в плазме крови (600 мкМ) значительно превышает концентрацию ТТ (3,6 мкМ).

Метаболизм и выведение

Однозначные подтверждения того, что тафамидис выводится у человека с желчью, отсутствуют, однако на основании результатов доклинических исследований предполагается, что метаболизм тафамидиса протекает путем глюкуронирования с последующим выведением с желчью. Этот путь метаболизма и экскреции наиболее вероятен для человека, так как примерно 59 % от всей принятой дозы выводится через кишечник преимущественно в неизмененном виде и примерно 22 % выводится через почки, в основном в виде метаболита, образованного при глюкуронировании. При приеме тафамидиса в дозе 20 мг один раз в сутки в течение 14 дней, средний период полувыведения в равновесном состоянии у здоровых людей составлял 59 ч, средний общий клиренс составлял 0,42 л/ч.

Линейность зависимости временных точек от дозы

При применении тафамидиса в дозах 15, 30 или 60 мг 1 р/сут в течение 14 дней значения C_{max} и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) возрастали пропорционально дозе в диапазоне доз от 15 до 30 мг и возрастали менее интенсивно, чем возрастала доза, в диапазоне доз от 30 до 60 мг.

После многократного приема тафамидиса в дозе 20 мг средний период полувыведения и клиренс при пероральном приеме были аналогичны показателям, зарегистрированным при однократном приеме, что свидетельствует об отсутствии индукции или ингибирования метаболизма тафамидиса.

Достижение равновесного состояния (ss) наблюдалось к 14 дню приема тафамидиса в дозе 20 мг 1 р/сут в течение 14 дней.

Применение в особых популяциях

Пациенты пожилого возраста

По результатам популяционного фармакокинетического анализа у пациентов старше 60 лет расчетный клиренс препарата в равновесном состоянии был в среднем на 19 % ниже, чем у пациентов младше 60 лет. Однако предполагается, что такое отличие клиренса не является клинически значимым и не способно вызывать клинически существенные отклонения концентрации тафамидиса в равновесном состоянии в сравнении с концентрацией у более молодых людей.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени коррекция дозы препарата не требуется. Фармакокинетические данные указывали на снижение системной экспозиции (примерно на 40 %) и повышение общего клиренса (0,52 л/ч по сравнению с 0,31 л/ч) тафамидиса у людей с нарушениями функции печени средней степени (7–9 (включительно) баллов по шкале Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми людьми. Поскольку концентрации ТТ у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести снижены по сравнению со здоровыми людьми, экспозиция тафамидиса, релевантная концентрации ТТ, будет достаточной для стабилизации тетрамера ТТ в этой группе пациентов. Экспозиция тафамидиса у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени была аналогична экспозиции у здоровых людей.

Информация об экспозиции тафамидиса у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени отсутствует.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение тафамидиса у пациентов с нарушениями функции почек специально не изучалось. Тафамидис преимущественно метаболизируется путем глюкуронирования и предположительно выводится по гепатобилиарному пути. Влияние клиренса креатинина (КК) на фармакокинетику (ФК) тафамидиса было изучено в популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с КК > 30 мл/мин. При вычислении фармакокинетических показателей не было выявлено никаких различий клиренса тафамидиса в равновесном состоянии между пациентами с КК < 80 мл/мин и пациентами с КК > 80 мл/мин. У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени коррекция дозы препарата не требуется. Данные о применении препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК ≤ 30 мл/мин) отсутствуют.

Показания к применению

Виндакель показан для лечения транстиретинового амилоидоза у взрослых с клинически выраженной полинейропатией с целью задержки развития нарушений в периферических нервах.

Противопоказания

- гиперчувствительность к тафамидису или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата;
- беременность, период грудного вскармливания;
- врожденная непереносимость фруктозы;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Препарат Виндакель следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Не рекомендуется применение тафамидиса в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих контрацептивы.

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции в период лечения, а также в течение одного месяца после завершения лечения тафамидисом.

Информация об опыте применения тафамидиса в период беременности отсутствует. Исследования на животных выявили неблагоприятный эффект на внутриутробное развитие плода. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Период грудного вскармливания

Влияние тафамидиса на детей, находящихся на грудном вскармливании у матерей, получающих терапию тафамидисом, не изучалось. Однако в доклинических исследованиях было установлено, что тафамидис проникает в молоко кормящих крыс. Не получено никаких клинических данных, которые бы свидетельствовали о проникновении тафамидиса в женское грудное молоко. Поскольку многие лекарственные средства проникают в грудное молоко, нельзя исключить потенциальный риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Женщины, получающие тафамидис, не должны кормить грудью и давать грудное молоко детям.

Фертильность

Согласно результатам доклинических исследований, тафамидис не оказывал отрицательного влияния на репродуктивную функцию и фертильность.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата Виндакель составляет 20 мг, внутрь, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

Капсулу следует принимать целиком. Не следует разжевывать, разламывать или разрезать капсулу.

В случае пропуска дозы препарата, пациент должен принять пропущенную дозу сразу же после того, как вспомнит о пропуске. Однако если наступило время приема следующей дозы, принимать пропущенную дозу не следует; пациент должен принять следующую дозу согласно обычному графику приема. Не следует принимать двойную дозу.

Применение у детей

Виндакель не должен применяться у детей, поскольку транстиретиновая амилоидная полинейропатия не встречается в этой группе пациентов.

Применение у пациентов пожилого возраста

Данные о применении препарата у пациентов пожилого возраста крайне ограничены.

У пациентов пожилого возраста (в возрасте ≥ 65 лет) коррекции дозы препарата не требуется.

Применение у пациентов с нарушением функции почек или печени

У пациентов с нарушениями функции почек или с нарушением функции печени легкой или средней степени коррекции дозы препарата не требуется.

Тафамидис не исследовался у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому его следует применять с осторожностью в этой группе пациентов.

Побочное действие

ТТ-СТАП – это редкое заболевание.

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

Очень частые	$\geq 10\%$
--------------	-------------

Частые	≥1 % и <10 %
Нечастые	≥0,1 % и <1 %
Редкие	≥0,01 % и <0,1 %
Очень редкие	<0,01 %

Со стороны пищеварительной системы: очень частые - диарея, боль в верхних отделах живота.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень частые – инфекция мочевыводящих путей, вагинальная инфекция.

Передозировка

Клинический опыт наблюдения случаев передозировки минимален. В ходе клинических испытаний два пациента с диагнозом АТТ-КМ случайно приняли по одной дозе тафамидиса меглюмина, равной 160 мг, без возникновения каких-либо побочных эффектов. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев максимальная доза тафамидиса меглюмина составляла 480 мг однократно. При применении этой дозы было зарегистрировано одно побочное действие, связанное с проводимым лечением, в виде гордеолума легкой степени тяжести.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В ходе клинического исследования среди здоровых добровольцев тафамидис не индуцировал и не ингибировал изофермент CYP3A4. Исследования *in vitro* также показали, что тафамидис не оказывает значительного индуцирующего или ингибирующего воздействия на изоферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Кроме того, тафамидис не индуцировал изофермент CYP1A2, но индуцировал CYP2B6 *in vitro*, однако, основываясь на отрицательных клинических результатах индукции изофермента CYP3A4, можно сделать вывод, что вероятность клинической индукции изофермента CYP2B6 является низкой.

Согласно результатам исследований *in vitro*, маловероятно системное лекарственное взаимодействие тафамидиса в клинически значимых дозах с субстратами уридин-5-дифосфат глюкозилтрансферазы (УДФ-ГТ). Тафамидис может ингибировать кишечинальную активность УДФ-ГТ1A1

Тафамидис продемонстрировал низкий потенциал системного ингибирования белка множественной лекарственной резистентности (MDR1) (также известный как P-

гликопротеин; P-gp) и в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), переносчика органических катионов 2 (OCT2), переносчика белков экструзии лекарственных препаратов и токсинов 1 (MATE1) и MATE2K, полипептида, переносчика органических анионов 1B1 (OATP1B1) и OATP1B3 в клинически значимых концентрациях.

Тем не менее, тафамидис имеет потенциал ингибирования эффлюксного переносчика белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и может увеличивать системную экспозицию субстратов этого переносчика (например, метотрексата, розувастатина и иматиниба) после применения тафамидиса меглюмина в дозах 20 мг или 80 мг в сутки.

Тафамидис может обладать потенциалом ингибировать переносчика органических анионов 1 (OAT1) и OAT3 и может вызывать лекарственные взаимодействия с субстратами этих переносчиков (например, нестероидные противовоспалительные препараты, буметанид, фуросемид, ламивудин, метотрексат, осельтамивир, тенофовир, ганцикловир, адефовир, цидофовир, зидовудин, зальцитабин). Однако были проведены дополнительные оценки риска на основе модели значений $R (AUC_i / AUC = 1 + (C_{max, u} / K_i))$, и было установлено, что максимальные прогнозируемые изменения в AUC субстратов OAT1 и OAT3 составляют менее 1,25 для суточной дозы тафамидиса меглюмина в 20 мг и суточной дозы тафамидиса меглюмина 80 мг, поэтому не ожидается, что ингибирование переносчиков OAT1 или OAT3 тафамидисом приведет к клинически значимым взаимодействиям.

Исследования влияния других лекарственных препаратов на тафамидис не проводились.

При однократном приеме мидазолама (субстрата изофермента CYP3A4) в дозе 7,5 мг до и после 14-дневного курса приема тафамидиса меглюмина в дозе 20 мг 1 р/сут значительного влияния на фармакокинетику мидазолама или на образование его активного метаболита (1-гидроксимидазолама) не наблюдалось. Общая системная экспозиция ($AUC_{0-\infty}$) и общий клиренс (CL/F) мидазолама были эквивалентны до и после приема исследуемого препарата. Кроме того, тафамидис не индуцировал активность изофермента CYP3A4 ни у мужчин, ни у женщин.

Изменения лабораторных показателей

Тафамидис может снижать сывороточные концентрации общего тироксина без сопутствующего изменения уровня свободного тироксина (Т4) или тиреотропного гормона (ТТГ). Это наблюдение в отношении общих значений тироксина, вероятно, может быть результатом снижения связывания тироксина с транстиретином (ТТР) или его вытеснения из-за высокой аффинности связывания тафамидиса с ТТР рецептором тироксина. Никаких

соответствующих клинических результатов, указывающих на дисфункцию щитовидной железы, получено не было.

Особые указания

Клинических исследований о применении тафамидиса у пациентов, перенесших трансплантацию печени, не проводилось. Эффективность и безопасность препарата Виндакель у пациентов, перенесших трансплантацию печени, не установлена.

Влияние лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований о влиянии тафамидиса на способность управлять автотранспортом не проводилось.

Форма выпуска

Капсулы 20 мг.

По 10 капсул в блистере ПВХ/ПА/Ал. /ПВХ с подложкой из Ал./ПЭТ/бумаги.

3 блистера по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

24 месяца.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Пфайзер Инк., США

235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

Производитель

Каталент Фарма Солюшнз ЭлЭлСи, США

2725, Шерер Драйв, Санкт-Петербург, 33716-1016, США

Выпускающий контроль качества

Андерсонбрекон (ЮК) Лимитед

Блоки 2-7, Уай Вэлли Бизнес Парк, Брекон Роуд, Хэй-Он-Уай, Херефорд, HR3 5PG,
Соединенное Королевство

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067

Руководитель отдела регистрации

С.А.Осипова