

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8 «Нежелательные реакции».

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Виндакель, 20 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тафамидис.

Каждая капсула содержит 20 мг тафамидис (в виде меглюмина).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

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

Содержимое капсулы – от белого до розового цвета суспензия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Виндакель показан для лечения транстиретинового амилоидоза у взрослых старше 18 лет с клинически выраженной полинейропатией с целью задержки развития нарушений в периферических нервах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение следует начинать под контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов с транстиретиновой амилоидной полинейропатией (АТТР-ПН).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Виндакель составляет 20 мг 1 раз в сутки.

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.

Особые группы 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 (см. раздел 5.2).

Применение у пациентов с нарушением функции почек или печени

У пациентов с нарушениями функции почек или нарушениями функции печени легкой и средней степени коррекция дозы препарата не требуется. Данные по применению препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (при клиренсе креатинина меньше или равном 30 мл/мин) ограничены. Тафамидиса меглюмин не исследовался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, в этом случае препарат следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Виндакель у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Внутри, независимо от приема пищи. Капсулу следует принимать целиком. Не следует разжевывать, разламывать или разрезать капсулу.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к тафамидису или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Женщины, способные к деторождению, должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение 1 месяца после завершения терапии тафамидиса меглюмином (см. раздел 4.6).

Тафамидиса меглюмин следует добавить к стандарту лечения для пациентов с АТТР-ПН. Врачам следует проводить наблюдение за пациентами в рамках оказания стандартной медицинской помощи, периодически оценивая потребность пациента в ином лечении, включая необходимость трансплантации печени. В связи с отсутствием доступных данных в отношении применения тафамидиса меглюмина у пациентов, перенесших трансплантацию печени прием тафамидиса меглюмина следует прекращать у данной категории пациентов.

Этот лекарственный препарат содержит не более 44 мг сорбитола в каждой капсуле.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Следует учитывать аддитивный эффект принимаемых одновременно препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), а также потребление сорбитола (или фруктозы) с пищей.

Содержание сорбитола в лекарственных препаратах для перорального применения может повлиять на биодоступность других лекарственных препаратов для приема внутрь при одновременном применении.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В клиническом исследовании среди здоровых добровольцев применение тафамидиса меглюмина в дозировке 20 мг не приводило к индукции и ингибированию фермента CYP3A4 цитохрома P450.

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 глюкоуридилтрансферазы (УДФ-ГТ). Тафамидис может ингибировать интестинальную активность УДФ-ГТ1A1.

Тафамидис продемонстрировал низкий потенциал системного ингибирования белка множественной лекарственной резистентности (MDR1) (также известный как Р-гликопротеин; P-gp) и в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), переносчика органических катионов 2 (OCT2), переносчика белков экстружии лекарственных препаратов и токсинов 1 (MATE1) и MATE2K, полипептида, переносчика органических анионов 1B1 (OATP1B1) и OATP1B3 в клинически значимых концентрациях.

Исследования *in vitro* показали, что тафамидис ингибирует эффлюксный переносчик BCRP (белок резистентности рака молочной железы (breast cancer resistant protein)), при этом ИК50 составляет 1,16 мкМ, а при клинически значимых концентрациях также может вызывать межлекарственные взаимодействия с субстратами этого переносчика (например, с метотрексатом, розувастатином, иматинибом) после приема дозы 20 мг тафамидиса меглюмина. Аналогичным образом, тафамидис ингибирует активность переносчиков захвата OAT1 и OAT3 (переносчики органических анионов) при ИК50 на уровне 2,9 мкМ и 2,36 мкМ соответственно и при клинически значимых концентрациях он может вызывать межлекарственные взаимодействия с субстратами этих переносчиков (например, с нестероидными противовоспалительными препаратами, буметанидом, фуросемидом,

ламивудином, метотрексатом, осельтамивиром, тенофовиром, ганцикловиром, адефовиром, цидофовиром, зидовудином и зальцитабином). На основании результатов исследований *in vitro* максимальные прогнозируемые изменения в AUC субстратов ОАТ1 и ОАТ3 составили менее 1,25 для дозы 20 мг тафамидиса меглюмина, следовательно, не ожидается, что ингибирование тафамидисом переносчиков ОАТ1 или ОАТ3 приведет к клинически значимым взаимодействиям.

Исследования влияния других лекарственных препаратов на тафамидиса меглюмин, 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 раз в сутки 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). Вероятно, причиной этого наблюдения в отношении общих значений тироксина может быть снижение связывания тироксина с транстиретином (ТТР) или его вытеснение из-за высокой аффинности связывания тафамидиса с ТТР рецептором тироксина. Соответствующих клинических данных, указывающих на нарушение функции щитовидной железы, получено не было.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины, способные к деторождению

Женщины, способные к деторождению, должны использовать надежные методы контрацепции во время и на протяжении одного месяца после завершения терапии в связи с продолжительным периодом полувыведения препарата.

Беременность

Данные о применении тафамидиса меглюмина у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных обнаружена эмбриофетальную токсичность (см. раздел 5.3). Применение тафамидиса меглюмина во время беременности и у женщин, способных к деторождению, не использующих контрацепцию, не рекомендуется.

Лактация

Доступные данные у животных показали, что тафамидис выделяется в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденного/младенца. Тафамидиса меглюмин не следует принимать в период грудного вскармливания.

Фертильность

В доклинических исследованиях отрицательного влияния на репродуктивную функцию не наблюдалось (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

На основании фармакодинамического и фармакокинетического профиля можно заключить, что тафамидиса меглюмин не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общие клинические данные отражают применение препарата у 127 пациентов с АТТР-ПН, которые принимали тафамидиса меглюмин в дозе 20 мг ежедневно на протяжении в среднем 538 дней (в диапазоне от 15 до 994 дней). Нежелательные реакции обычно были легкой или средней степени тяжести.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции, сгруппированные в зависимости от системно-органный класса и частоты развития. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$). В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения степени серьезности. В таблице ниже частота нежелательных реакций, зарегистрированных в ходе клинической разработки препарата, указана согласно тому, с какой частотой реакции возникали в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 (исследование Fx-005).

Системно-органный класс	Очень часто
Инфекции и инвазии	Инфекция мочевыводящих путей
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея
	Боль в верхней части живота

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический опыт передозировки минимален. В ходе клинических исследований два пациента с диагнозом транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией (АТТР-КМ) случайно приняли однократно дозу тафамидиса меглюмина 160 мг без возникновения каких-либо нежелательных явлений. Наибольшая однократная доза тафамидиса меглюмина, которую получали здоровые добровольцы в клиническом исследовании, составляет 480 мг. При приеме этой дозы было зарегистрировано одно связанное с лечением нежелательное явление, ячмень легкой степени тяжести.

Лечение

В случае передозировки следует при необходимости принять стандартные меры поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний нервной системы

Код АТХ: N07XX08

Механизм действия

Тафамидис является селективным стабилизатором ТТР. Тафамидис связывается с ТТР в участках связывания тироксина, стабилизируя тетрамер и замедляя диссоциацию на мономеры — фактор, ограничивающий скорость, в процессе амилоидогенеза.

Фармакодинамические эффекты

Транстиретиновый амилоидоз — это тяжелое инвалидизирующее заболевание, вызываемое накоплением в тканях различных нерастворимых фибриллярных белков, или амилоида, в количестве, достаточном для нарушения нормального функционирования. Диссоциация тетрамера транстиретина на мономеры является фактором, ограничивающим скорость, в патогенезе транстиретинового амилоидоза. Собранные мономеры подвергаются частичной денатурации для образования альтернативно собранных мономерных амилоидогенных промежуточных продуктов. Эти промежуточные вещества впоследствии неправильным образом собираются в растворимые олигомеры, профиламенты, филаменты и амилоидные фибриллы. Тафамидис связывается с отрицательной кооперативностью с двумя участками связывания тироксина на нативной тетрамерной форме транстиретина, что препятствует диссоциации на мономеры. Ингибирование диссоциации тетрамера ТТР обосновывает применение тафамидиса для замедления прогрессирования заболевания у пациентов с 1-й стадией АТТР-ПН.

Анализ стабилизации ТТР использовался в качестве фармакодинамического маркера и для оценки стабильности тетрамера ТТР.

Тафамидис стабилизировал как тетрамер ТТР «дикого» типа, так и тетрамеры 14 клинически испытанных вариантов ТТР после приема тафамидиса один раз в сутки. Тафамидис также стабилизировал тетрамер ТТР 25 вариантов, испытанных *ex vivo*, демонстрируя тем самым стабилизацию 40 амилоидогенных генотипов ТТР.

Клиническая эффективность и безопасность

Опорное исследование тафамидиса меглюмина у пациентов с 1 стадией АТТР-ПН представляло собой 18-месячное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. В исследовании оценивали безопасность и эффективность приема тафамидиса меглюмина по 20 мг один раз в сутки у 128 пациентов с АТТР-ПН с мутацией Val30Met и преимущественно 1-й стадией заболевания; 126 из 128 пациентам постоянно не требовалась помощь для передвижения. Первичными показателями для оценки исходов были оценка по шкале неврологических нарушений в нижних конечностях (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb — NIS-LL: проводимая врачом оценка результатов неврологического обследования нижних конечностей) и оценка качества жизни (Total Quality of Life — TQOL) по Норфолкской шкале оценки качества жизни при диабетической нейропатии (Norfolk Quality of Life — Diabetic Neuropathy (QOL-DN): оценка результата пациентом). Другие показатели для оценки исходов включали комплексные оценки функции крупных нервных волокон (нервная проводимость, порог ощущения вибрации и ответ сердечного ритма на глубокое дыхание [heart rate response to deep breathing — HRDB]) и мелких нервных волокон (порог ощущения боли и высокой температуры, порог холодовой чувствительности и HRDB), а также оценки алиментарного статуса с использованием модифицированного индекса массы тела (МИМТ: ИМТ, умноженный на концентрацию альбумина в сыворотке в г/л).

Восемьдесят шесть из 91 пациента, который завершил 18-месячный период лечения, впоследствии были включены в открытое расширенное исследование, в рамках которого все они принимали тафамидиса меглюмин в дозе 20 мг один раз в сутки на протяжении еще 12 месяцев.

После 18 месяцев лечения большее число пациентов, получавших лечение тафамидиса меглюмином, ответили на лечение по результатам оценки по NIS-LL (изменение на менее чем 2 балла по NIS-LL). Исходы для предварительно заданных анализов первичных конечных точек приводятся в следующей таблице:

Виндакель в сравнении с плацебо: показатели NIS-LL и TQOL в месяц 18 (исследование Fx-005)		
	Плацебо	Виндакель
Предварительно запланированный анализ на ИТТ-выборке	N = 61	N = 64
Пациенты, ответившие на лечение по показателю NIS-LL (процентная доля пациентов)	29,5 %	45,3 %
Различие (результат группы препарата Виндакель минус результат группы плацебо)	15,8 %	
95 % ДИ для различия (p-значение)	-0,9 %; 32,5 % (0,068)	
Изменения TQOL по сравнению с исходным уровнем (среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов [CO])	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Различия пределов среднего (CO)	-5,2 (3,31)	
95 % ДИ для различия (p-значение)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Предварительно запланированный анализ на выборке участников, завершивших лечение по протоколу (EE – Efficacy Evaluable, Per-protocol)	N = 42	N = 45
Пациенты, ответившие на лечение по показателю NIS-LL (процентная доля пациентов)	38,1 %	60,0 %
Различие (результат группы препарата Виндакель минус результат группы плацебо)	21,9 %	
95 % ДИ для различия (p-значение)	1,4 %; 42,4 % (0,041)	
Изменения TQOL по сравнению с исходным уровнем (среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов [CO])	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Различия пределов среднего (CO)	-8,8 (4,32)	
95 % ДИ для различия (p-значение)	-17,4, -0,2 (0,045)	

В предварительно заданном анализе количества пациентов, ответивших на лечение по показателю NIS-LL (анализ на ИТТ-выборке пациентов) пациенты, прервавшие лечение до оценки спустя 18 месяцев в связи с процедурой трансплантации печени, считались не ответившими на лечение. В предварительно заданном анализе оцениваемой эффективности использовались данные по тем пациентам, которые завершили 18-месячный курс лечения в соответствии с протоколом (EE – Efficacy Evaluable, Per-protocol).

Анализ вторичных конечных точек показал, что в сравнении с приемом плацебо лечение с применением тафамидиса меглюмина приводило к менее выраженному ухудшению неврологической функции и улучшению алиментарного статуса (МИМТ), что показано в таблице ниже.

Изменения вторичных конечных точек к месяцу 18 относительно исходного уровня, выраженные в виде пределов среднего (со стандартной ошибкой) (выборка пациентов, которым назначено лечение [ИТТ]) (исследование Fx-005)				
	Плацебо N = 61	Виндакель N = 64	P- значение	Изменение в группе приема препарата Виндакель в сравнении с плацебо (%)
Изменение показателя NIS-LL относительно ИУ <i>Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов (CO)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	–52 %
Изменения со стороны крупных волокон относительно ИУ <i>Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов (CO)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	–53 %
Изменения со стороны мелких волокон относительно ИУ <i>Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов (CO)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	–81 %

Изменение мИМТ относительно ИУ <i>Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов (CO)</i>	-33,8 (11,8)	39.3 (11,5)	< 0,0001	НП
--	-----------------	-------------	----------	----

мИМТ является произведением концентрации сывороточного альбумина и индекса массы тела.

По результатам дисперсионного анализа повторных измерений, в котором в качестве зависимой переменной изучалось изменение относительно значения на исходном уровне, с неструктурированной ковариационной матрицей, с моделью, в которой группа лечения, месяц и лечение в зависимости от месяца выступали в качестве постоянных эффектов, а пациент являлся случайным эффектом.

НП — неприменимо.

В открытом продленном исследовании частота изменения показателя NIS-LL в ходе 12 месяцев лечения была аналогична частоте, зарегистрированной у пациентов, прошедших рандомизацию и получавших лечение тафамидисом в рамках предыдущего 18-месячного периода лечения.

Эффекты тафамидиса оценивались у пациентов с АТТР-ПН с мутациями не Val30Met в подтверждающем открытом исследовании с участием 21 пациента и в постмаркетинговом наблюдательном исследовании с участием 39 пациентов. На основании результатов этих исследований, механизма действия тафамидиса и результатов в отношении стабилизации ТТР, ожидается, что тафамидиса меглюмин будет полезен пациентам с 1-й стадией АТТР-ПН вызванной мутациями, отличными от Val30Met.

Эффекты тафамидиса оценивались в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с 3 режимами лечения у 441 пациента с «диким» типом или с наследственной транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией (АТТР-КМ). Первичный анализ объединенных данных по тафамидиса меглюмину (20 мг и 80 мг) в сопоставлении с плацебо показал значительное снижение ($p = 0,0006$) смертности от всех причин и частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений.

При однократном приеме тафамидиса в сверхтерапевтической дозе (400 мг) у здоровых добровольцев увеличения длительности интервала QTc не наблюдалось.

Европейское агентство по лекарственным средствам отклонило требование о представлении результатов исследований с тафамидисом во всех подгруппах пациентов детского возраста при транстиретиновом амилоидозе (см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения» для ознакомления с информацией о применении у детей).

Данный лекарственный препарат был зарегистрирован «в связи с исключительными обстоятельствами». Это означает, что в связи с редкостью заболевания получить полную информацию о данном лекарственном препарате было невозможно. Европейское агентство по лекарственным средствам будет каждый год изучать всю новую информацию, при этом данная ОХЛП будет обновляться согласно необходимости.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При однократном приеме мягкой капсулы натошак максимальная пиковая концентрация (C_{max}) достигается в рамках медианы времени (t_{max}) 4 часа. Одновременный прием высококалорийной пищи с большим содержанием жиров изменял скорость, но не степень всасывания. Эти результаты обосновывают возможность приема тафамидиса как совместно с пищей, так и независимо от приема пищи.

Распределение

Тафамидис очень хорошо связывается с белками (>99 %) плазмы. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составляет 16 литров.

Активность связывания тафамидиса с белками плазмы крови была оценена в исследованиях с плазмой животных и человека. Сродство тафамидиса к ТТР больше, чем таковое к альбумину. Следовательно, высока вероятность того, что в плазме тафамидис связывается преимущественно с ТТР, несмотря на значительно более высокую концентрацию альбумина (600 мкМ) относительно концентрации ТТР (3,6 мкМ).

Биотрансформация и Элиминация

Однозначных подтверждений того, что тафамидис выводится у человека с желчью, получено не было. На основании результатов доклинических исследований предполагается, что метаболизм тафамидиса протекает путем глюкуронирования с последующим выведением с желчью. Этот путь биотрансформации наиболее вероятен для человека, так как примерно 59 % от всей принятой дозы обнаруживается в фекалиях и примерно 22 % обнаруживается в моче. На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа кажущийся клиренс тафамидиса меглюмина при приеме внутрь составляет 0,228 л/ч, а среднее значение периода полувыведения в популяции составляет приблизительно 49 часов.

Линейность (нелинейность)

Уровень воздействия при приеме тафамидиса меглюмина один раз в сутки повышался при увеличении дозы до однократной дозы до 480 мг и многократных доз до 80 мг/сутки. В целом повышения были пропорциональны или примерно пропорциональны дозе, и клиренс тафамидиса был постоянным на протяжении времени.

После однократного и многократного приема тафамидиса меглюмина в дозе 20 мг фармакокинетические параметры были аналогичны, что указывает на отсутствие индукции или ингибирования метаболизма тафамидиса.

Результаты приема один раз в сутки от 15 мг до 60 мг раствора для приема внутрь тафамидиса меглюмина на протяжении 14 дней показали, что равновесное состояние достигается ко дню 14.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Данные исследований *in vitro* показали, что тафамидис не оказывает значительного ингибирующего влияния на ферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 цитохрома P450. Ожидается, что тафамидис не будет вступать в клинически значимые межлекарственные взаимодействия, обусловленные индукцией CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

Исследования *in vitro* указывают на то, что маловероятно, что тафамидис будет вступать в межлекарственные взаимодействия при клинически значимых концентрациях с субстратами УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT) на системном уровне. Тафамидис может ингибировать активность UGT 1A1 в кишечнике.

Тафамидис продемонстрировал низкий потенциал к ингибированию белка множественной лекарственной устойчивости (Multi-Drug Resistant Protein — MDR1) (также известного как Р-гликопротеин; Р-gp) на системном уровне и в желудочно-кишечном (ЖК) тракте, переносчика органических катионов 2 (organic cation transporter 2 — OCT2), переносчика экстррузии лекарственных препаратов и токсинов 1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1 — MATE1) и MATE2K, полипептидного переносчика органических анионов 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1 — OATP1B1) и OATP1B3 при клинически значимых концентрациях.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Тафамидис конкретно не оценивался в специализированном исследовании у пациентов с нарушением функции почек. Влияние клиренса креатинина на фармакокинетику тафамидиса оценивалось в популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с клиренсом креатинина более 18 мл/мин. Фармакокинетические оценки указывали на отсутствие различий в кажущемся клиренсе тафамидиса после приема внутрь у пациентов с клиренсом креатинина менее 80 мл/мин в сравнении с пациентами с клиренсом креатинина больше или равным 80 мл/мин. У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не считается необходимой.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические данные указывали на снижение системного воздействия (приблизительно на 40 %) и повышение общего клиренса (0,52 л/ч в сопоставлении с

0,31 л/ч) тафамидиса меглюмина у пациентов с нарушениями функции печени средней степени (7–9 баллов включительно по шкале Чайлда — Пью) по сравнению со здоровыми добровольцами, что было связано с более высокой концентрацией несвязанной фракции тафамидиса. Поскольку у пациентов с нарушением функции печени средней степени уровни ТТР ниже, чем у здоровых добровольцев, коррекция дозировки не требуется, так как стехиометрии тафамидиса с его белком-мишенью (ТТР) будет достаточно для стабилизации тетрамера ТТР. Информация об уровне воздействия тафамидиса у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени отсутствует.

Лица пожилого возраста

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа у лиц в возрасте ≥ 65 лет расчетное значение кажущегося клиренса после приема препарата внутрь в равновесном состоянии было в среднем на 15 % ниже, чем у лиц младше 65 лет. Однако это различие в клиренсе приводит к повышению на < 20 % средних значений $C_{\max}$ и AUC по сравнению с таковыми у более молодых пациентов и не является клинически значимым.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили никакой опасности для человека на основании результатов стандартных исследований фармакологической безопасности, репродуктивной токсичности и токсичности в отношении ранних стадий эмбрионального развития, генотоксичности и канцерогенного потенциала. В исследованиях токсичности многократных доз и в исследованиях канцерогенности у различных видов животных, подвергавшихся испытаниям, органом-мишенью токсического воздействия оказывалась печень. Эффекты со стороны печени наблюдаются при уровнях воздействия приблизительно в $\geq 2,5$ раза выше AUC у человека в равновесном состоянии при применении тафамидиса меглюмина в клинической дозе 20 мг.

В исследованиях эмбриофетальной токсичности у кроликов наблюдалось незначительное повышение частоты пороков развития и отклонений со стороны скелета, а также выкидыши у небольшого числа самок, снижение эмбриофетальной выживаемости и уменьшение массы плода при уровнях воздействия приблизительно в $\geq 7,2$ раза больше, чем AUC у человека в равновесном состоянии при применении тафамидиса меглюмина в клинической дозе 20 мг.

В исследовании влияния тафамидиса на пери- и постнатальное развитие у крыс после введения самкам препарата в дозах 15 и 30 мг/кг/сутки во время беременности и лактации наблюдалось снижение выживаемости и уменьшение массы тела у детенышей. Уменьшение массы тела детенышей мужского пола сопровождалось задержкой полового созревания (отделение крайней плоти) при применении дозы 15 мг/кг/сутки. Ухудшение результатов в тесте с водным лабиринтом на обучаемость и память наблюдалось при применении дозы 15 мг/кг/сутки. Доза NOAEL для жизнеспособности и роста потомства поколения F1 после введения матерям тафамидиса во время беременности и лактации

составляла 5 мг/кг/сутки (что эквивалентно дозе для человека 0,8 мг/кг/сутки), эта доза приблизительно в 4,6 раза выше клинической дозы тафамидиса меглюмина 20 мг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Макрогол 400

Полисорбат 80

Сорбитана олеат

Состав желатиновой капсулы

Желатин Прозрачный (желатин (195 кислотный тип), сорбитола специальная глицериновая смесь: раствор сорбитола сорбитана, глицерин)

Краситель железа оксид желтый

Титана диоксид

Состав чернил

Этанол денатурированный

Аммиака раствор 28 %

Вода очищенная

Макрогол 400

Поливинилацетата фталат

Пропиленгликоль

Кармин

Краситель бриллиантовый голубой

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

24 месяца.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистере ПВХ/Ал/оПА/ПВХ с подложкой из Ал/ПЭТ/бумаги или по 10 капсул в блистере ПВХ/Ал/оПА/ПВХ с подложкой из алюминиевой фольги.

3 блистера по 10 капсул вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с локальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Тел.: +1(212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

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

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл. почта: Russia@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000693)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 13 апреля 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Виндакель доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.