

ИНСТРУКЦИЯ

По медицинскому применению лекарственного препарата

ВИНДАКЕЛЬ

Регистрационный номер:

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 36 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, группа пациентов, принимавших тафамидис, продемонстрировала 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.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 004181 - 150317

СОГЛАСОВАНО

Распределение

Тафамидис очень хорошо связывается с белками (99,9 %) плазмы крови. Наблюдаемый равновесный объем распределения составляет 25,7 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 неизменном 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. Значения $C_{max(ss)}$ и $C_{min(ss)}$ составляли 2,7 и 1,6 мкг/мл соответственно.

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 ТГ у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести снижены по сравнению со здоровыми людьми, экспозиция тафамидиса, релевантная концентрации ТГ, будет достаточной для стабилизации тетрамера ТГ 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 репродуктивную токсичность препарата.

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	$\geq 1\%$ и $< 10\%$

Нечастые	$\geq 0,1\%$ и $< 1\%$
Редкие	$\geq 0,01\%$ 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

Данные о случаях передозировки тафамидисом отсутствуют.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев максимальная доза тафамидиса составляла 480 мг однократно и 60 мг 1 р/сут ежедневно в течение двух недель. При применении препарата в указанных дозах не было зарегистрировано ни одной нежелательной реакции.

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.

Согласно результатам исследований *in vitro*, маловероятно лекарственное взаимодействие тафамидиса в клинически значимых дозах с субстратами уридин-5-дифосфат глюкозилтрансферазы (УДФ-ГТ), переносчиков Р-гликопротеина, переносчиков органических анионов (OAT1 и OAT3) или полипептидных переносчиков органических анионов (OATP1B1 и OATP1B3).

Тем не менее, в исследованиях *in vitro* тафамидис ингибирует эффлюксный переносчик белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и может увеличивать системную экспозицию субстратов этого переносчика (например, метотрексата, розувастатина и иматиниба).

Аналогичным образом тафамидис ингибирует активность переносчиков захвата OAT1 и OAT3 (переносчики органических анионов). При нахождении в организме в клинически значимых концентрациях он может взаимодействовать с субстратами этих переносчиков

(например, с нестероидными противовоспалительными препаратами, с буметанидом, фуросемидом, ламивудином, метотрексатом, осельтамивиром, тенофовиром, ганцикловиром, адефовиром, цидофовиром, зидовудином и зальцитабином).

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 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.

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 15 капсул в блистере ПВХ/ПХТФЭ/ПВХ/алюминиевой фольги.

2 соединенных вместе блистера по 15 капсул помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

18 месяцев.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 004181 - 150317

СОГЛАСОВАНО

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

Пенн Фармасьютикал Сервисез Лимитед, Соединенное Королевство

Блоки 23-24, Тафарнобак Индастриал Истейт, Тафарнобак, Тредегер, Гвент NP22 3AA,

Соединенное Королевство

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер»

123317 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

