

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный 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

Виндамэкс, 61 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тафамидис.

Каждая капсула содержит 61 мг тафамидиса.

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 мягкие желатиновые капсулы красновато-коричневого цвета с надписью белого цвета «VYN 61». Содержимое капсулы – суспензия от белого до розового цвета.

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

Препарат Виндамэкс показан для лечения взрослых пациентов с транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией (ATTR-КМП) дикого или наследственного типов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение следует начинать под контролем врача, имеющего опыт оказания медицинской

помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией.

Если у пациента имеется специфический медицинский анамнез или признаки сердечной недостаточности или кардиомиопатии, этиологический диагноз должен устанавливаться врачом, обладающим знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией, для того, чтобы подтвердить ATTR-КМП и исключить AL-амилоидоз до начала приема тафамидиса при помощи соответствующих методов диагностики, таких как сцинтиграфия костей и анализы крови/мочи и/или гистологическое исследование биоптатов, а также генотипирование транстиретина (TTR) для того, чтобы дифференцировать дикий или наследственный тип транстиретинового амилоидоза.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Виндамэкс составляет одну капсулу 61 мг (тафамидиса) внутрь один раз в сутки (см. раздел 5.1).

Препарат Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса меглюмина. Тафамидис и тафамидиса меглюмин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг (см. раздел 5.2).

Применение препарата Виндамэкс следует начинать как можно в более ранней стадии заболевания, когда клиническая польза в отношении прогрессирования заболевания может быть более очевидной. В то же время, если сердечная недостаточность, обусловленная прогрессией кардиомиопатии, в связи с отложением амилоида, более выражена, например класс III по NYHA, решение о начале или продолжении лечения должно приниматься на усмотрение врача, имеющего опыт по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией (см. раздел 5.1). Имеются ограниченные клинические данные у пациентов с классом IV по NYHA.

Если после приема препарата возникает рвота, и в рвотных массах обнаруживается неповрежденная капсула препарата Виндамэкс, то при возможности следует принять дополнительную дозу препарата Виндамэкс. Если капсула не обнаружена, то нет необходимости принимать дополнительную дозу, и следует вернуться к обычному режиму приема препарата на следующий день.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (в возрасте ≥ 65 лет) коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек и печени

У пациентов с нарушениями функции почек или с нарушениями функции печени легкой или средней степени коррекции дозы препарата не требуется. Доступны ограниченные данные о пациентах с тяжелым нарушением функции почек (при клиренсе креатинина меньше или равном 30 мл/мин). Тафамидис не изучался у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому его следует применять с осторожностью в этой группе пациентов (см. раздел 5.2).

Дети

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

Способ применения

Для приема внутрь.

Капсулы следует глотать целиком, не измельчая и не разрезая. Препарат Виндамэкс можно принимать в независимости от приема пищи.

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

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

Женщинам, способным к деторождению, следует использовать надлежащие методы контрацепции в период приема тафамидиса и продолжить применение надлежащего метода контрацепции на протяжении 1 месяца после прекращения лечения тафамидисом (см. раздел 4.6).

Тафамидис следует добавить к стандарту оказания медицинской помощи для пациентов с транстиретиновым амилоидозом. Врачам следует проводить наблюдение за пациентами и продолжать оценивать потребность пациента в ином лечении, включая необходимость

трансплантации органа, как часть стандарта оказания медицинской помощи. В связи с отсутствием доступных данных в отношении применения тафамидиса при трансплантации органов применение тафамидиса следует прекращать у пациентов, которым проводится трансплантация органа.

Может возникать повышение показателей функциональных печеночных проб и снижение уровня тироксина (см. раздел 4.5 и 4.8).

Этот лекарственный препарат содержит не более 44 мг сорбитола в каждой капсуле. Сорбитол является источником фруктозы.

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 перорального применения при одновременном применении.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В ходе клинического исследования среди здоровых добровольцев тафамидис меглюмин в дозировке 20 мг не индуцировал и не ингибировал изофермент CYP3A4 системы цитохрома P450.

В исследованиях *in vitro* тафамидис ингибирует эффлюксный переносчик BCRP (белок резистентности рака молочной железы (breast cancer resistant protein)) при дозе тафамидиса 61 мг/сутки при ИК50 на уровне 1,16 мкМ, а также может вызывать межлекарственные взаимодействия при клинически значимых концентрациях с субстратами этого переносчика (например, метотрексат, розувастатин, иматиниб). В клиническом исследовании среди здоровых участников экспозиция розувастатина, субстрата BCRP, увеличивалась примерно в 2 раза после многократного ежедневного приема 61 мг тафамидиса.

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,

адефовиrom, цидофовиrom, зидовудином и зальцитабином). На основании данных *in vitro* максимальные прогнозируемые изменения в AUC субстратов OAT1 и OAT3, по результатам определений, были менее 1,25 для дозы 61 мг тафамидиса, следовательно, ожидается, что ингибирование тафамидисом переносчиков OAT1 или OAT3 не будет приводить к клинически значимым взаимодействиям.

Исследования лекарственного взаимодействия тафамидиса с другими лекарственными препаратами не проводились.

Отклонения от нормы в результатах лабораторных исследований

Тафамидис может снижать сывороточные концентрации общего тироксина без сопутствующего изменения 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 рецептором тироксина ТТР. Никаких соответствующих клинических результатов, соответствующих дисфункции щитовидной железы, не наблюдалось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения тафамидисом и, вследствие продолжительного периода полувыведения, в течение одного месяца после завершения лечения.

Беременность

Данные по применению тафамидиса у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали эмбриофетальную токсичность (см. раздел 5.3). Тафамидис не рекомендуется применять во время беременности, а также женщинам способным к деторождению, и не использующих контрацептивы.

Лактация

Доступные данные у животных показали, что тафамидис проникает в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденного/младенца. Тафамидис не следует принимать во время 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 полагать, что тафамидис не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В данных по безопасности отражен уровень воздействия у 176 пациентов с АТТР-КМП, которые получали по 80 мг (которые принимались как 4×20 мг) тафамидиса меглюмина ежедневно в 30-месячном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с установленным диагнозом АТТР-КМП (см. раздел 5.1).

Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших лечение с применением 80 мг тафамидиса меглюмина, была сходной и сопоставимой с плацебо.

О следующих нежелательных явлениях сообщалось чаще у пациентов, получавших лечение тафамидисом меглюмином в дозе 80 мг, в сравнении с плацебо: метеоризм [8 пациентов (4,5 %) в сравнении с 3 пациентами (1,7 %)] и повышение значений функциональных печеночных проб [6 пациентов (3,4 %) в сравнении с 2 пациентами (1,1 %)]. Причинно-следственная связь не была установлена.

Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса меглюмина. Тафамидис и тафамидис меглюмин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Данные по безопасности для тафамидиса 61 мг доступны по результатам открытого долгосрочного расширенного исследования.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В таблице ниже представлены нежелательные реакции из совокупных клинических данных участников с диагнозом АТТР-КМП.

Системно-органный класс	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь Зуд

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл.почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Объем клинических данных о случаях передозировки препаратом минимален. В ходе клинических исследований два пациента с диагнозом АТТР-КМП случайно приняли одну дозу тафамидиса меглюмина 160 мг, не испытав при этом каких-либо нежелательных явлений. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев наивысшая доза тафамидиса меглюмина составляла 480 мг однократно. При приеме этой дозы было зарегистрировано одно нежелательное явление, связанное с лечением в виде гордеолума 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 транстиретины (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, которое приводит к нарушению сердечной деятельности. Диссоциация тетрамера транстиретины на мономеры является скоростью-лимитирующим этапом в патогенезе транстиретинового амилоидоза. Свернутые мономеры подвергаются частичной

денатурации для образования альтернативно свернутых мономерных амилоидогенных промежуточных продуктов. Эти промежуточные соединения затем неправильно собираются в растворимые олигомеры, профиламенты, филаменты и амилоидные фибриллы. Тафамидис отрицательно кооперативно связывается с двумя сайтами связывания тироксина в нативной тетрамерной форме транстиретина, предотвращая диссоциацию на мономеры. Ингибирование диссоциации тетрамера ТТР служит основанием для использования тафамидиса у пациентов с АТТН-КМП.

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 значимых мутаций в гене ТТР после приема тафамидиса один раз в сутки. Тафамидис также стабилизировал тетрамер ТТР для 25 клинически значимых мутаций в гене ТТР, испытанных *ex vivo*, демонстрируя тем самым стабилизацию 40 амилоидогенных генотипов ТТР.

В многоцентровом международном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании (см. раздел «Клиническая эффективность и безопасность») стабилизация ТТР наблюдалась в месяц 1 и сохранялась до месяца 30.

Биомаркеры, ассоциированные с сердечной недостаточностью (NT-proBNP и тропонин I) указывали в пользу препарата Виндамэкс относительно плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность была продемонстрирована в многоцентровом международном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании 3 режимов лечения с участием 441 пациента с диким типом или с наследственным АТТН-КМП.

Пациенты были рандомизированы для получения либо тафамидиса меглюмина 20 мг (n = 88) или 80 мг [которые применялись в виде четырех капсул по 20 мг тафамидиса меглюмина] (n = 176), либо подобранного плацебо (n = 177) один раз в сутки в дополнение к стандартному лечению (например, диуретикам) на протяжении 30 месяцев. Распределение лечения стратифицировалось по наличию или отсутствию клинически значимых мутаций в гене ТТР, а также по исходной степени тяжести заболевания (класс по NYHA). В таблице 1 описаны демографические данные пациентов и характеристики на исходном уровне.

Таблица 1. Демографические данные пациентов и характеристики на исходном уровне

Характеристика	Объединенная группа терапии тафамидисом N = 264	Плацебо N = 177
Возраст — лет		
Среднее значение (стандартное отклонение)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Медиана (минимум, максимум)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Пол — число (%)		
Мужчины	241 (91,3)	157 (88,7)
Женщины	23 (8,7)	20 (11,3)
Генотип TTR — число (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Класс — по NYHA (%)		
Класс I по NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Класс II по NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Класс III по NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Сокращения: ATTRm — вариантный транстиретиновый амилоид; ATTRwt — транстиретиновый амилоид дикого типа; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association).

В рамках первичного анализа использовали иерархическую комбинацию, применяя метод Финкельштейна — Шенфельда для оценки смертности от всех причин и частоты госпитализаций в связи заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которую определяли как число госпитализаций пациента в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Используя данный метод, сравнивали каждого пациента со всеми остальными пациентами в рамках каждой страты попарно, что продолжали далее, используя иерархический подход и смертность от всех причин, за которой следовала частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, когда пациентов невозможно было дифференцировать на основании смертности.

Этот анализ показал значительное снижение ($p = 0,0006$) смертности от всех причин и частоты госпитализаций в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в объединенной группе, получавшей тафамидис в дозе 20 мг и 80 мг, в сопоставлении с плацебо (таблица 2).

Таблица 2. Первичный анализ с применением метода Финкельштейна — Шенфельда (Ф–Ш) для оценки смертности от всех причин и частоты госпитализаций в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Первичный анализ	Объединенная группа терапии тафамидисом N = 264	Плацебо N = 177
Число (%) пациентов, которые оставались живы* к месяцу 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Среднее число госпитализаций в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в течение 30 месяцев (на пациента в год) среди пациентов, которые оставались живы к месяцу 30†	0,297	0,455
Р-значение из метода Ф–Ш	0,0006	

*Трансплантация сердца и имплантации устройств механической поддержки кровообращения считаются факторами, указывающими на приближение к терминальной стадии. Вследствие чего эти пациенты рассматриваются в анализе как эквивалентные смерти. Следовательно, подобных пациентов не включали в число «Число (%) пациентов, которые оставались живы к месяцу 30» даже при условии, что эти пациенты живы по результатам оценки состояния здоровья при последующем наблюдении через 30 месяцев.

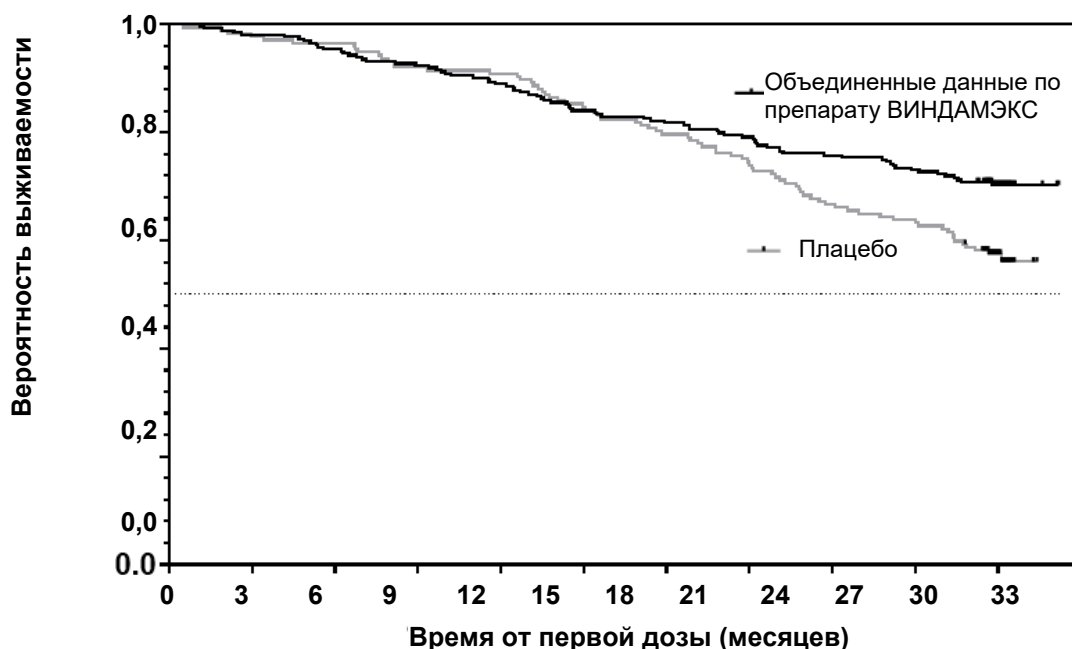
†Описательное среднее значение среди тех, кто пережил 30 месяцев.

Анализ отдельных компонентов первичного анализа (смертность от всех причин и госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями) также показал значительное снижение значений для тафамидиса в сопоставлении с плацебо.

Отношение рисков для смертности от всех причин в модели пропорциональных рисков Кокса для объединенной группы получения тафамидиса составило 0,698 (95 % ДИ 0,508; 0,958), что указывает на снижение риска летального исхода на 30,2 % относительно группы

получения плацебо ($p = 0,0259$). График Каплана — Майера времени до явления для смертности от всех причин представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Смертность от всех причин*



Испытуемые, для которых сохраняется риск
(общее число явлений)

Совокупность	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
ВИНДАМЭКС	0	5	12	20	29	42	48	55	64	71	78	78
Плацебо	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

*Трансплантация сердца и имплантации устройств механической поддержки кровообращения учитывались как смерть. Отношение рисков из модели пропорциональных рисков Кокса с учетом лечения, генотипа ТТР (вариантный и дикого типа) и класса согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической классификации (NYHA) (классы I и II вместе и класс III NYHA) на исходном уровне в качестве факторов.

Отмечалось значительно меньше госпитализаций в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при применении тафамидиса в сравнении с плацебо при снижении риска на 32,4 % (таблица 3).

Таблица 3. Частота госпитализаций в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

	Объединенная группа терапии тафамидисом N = 264	Плацебо N = 177
Общее (%) число пациентов с госпитализациями в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями	138 (52,3)	107 (60,5)
Госпитализации в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в год*	0,4750	0,7025
Отличие лечения в объединенной группе получения тафамидиса в сопоставлении с плацебо (отношение относительных рисков)*	0,6761	
p-значение*	< 0,0001	

Сокращение: NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association).

*Этот анализ был основан на модели с пуассоновской регрессией с лечением, генотипом TTP (вариантный или дикий тип), классом по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (классы I и II по NYHA вместе и класс III по NYHA) на исходном уровне, зависимостью лечения от генотипа TTP и зависимостью лечения от класса по NYHA на исходном уровне в качестве факторов.

Эффект лечения тафамидисом на функциональную способность и состояние здоровья оценивался при помощи 6-минутного теста с ходьбой (6-Minute Walk Test (6MWT)) и оценки по Канзасскому опроснику для пациентов с кардиомиопатией — общему резюме (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS)) (состоящему из таких доменов, как общие симптомы, физические ограничения, качество жизни и социальные ограничения) соответственно. Значительный эффект лечения в пользу тафамидиса впервые наблюдался к 6 месяцу и оставался стабильным до месяца 30 по результатам, как расстояния в 6MWT, так и оценки по KCCQ-OS (таблица 4).

Таблица 4. 6MWT и KCCQ-OS, а также оценки по доменам, являющимся компонентами вопросника

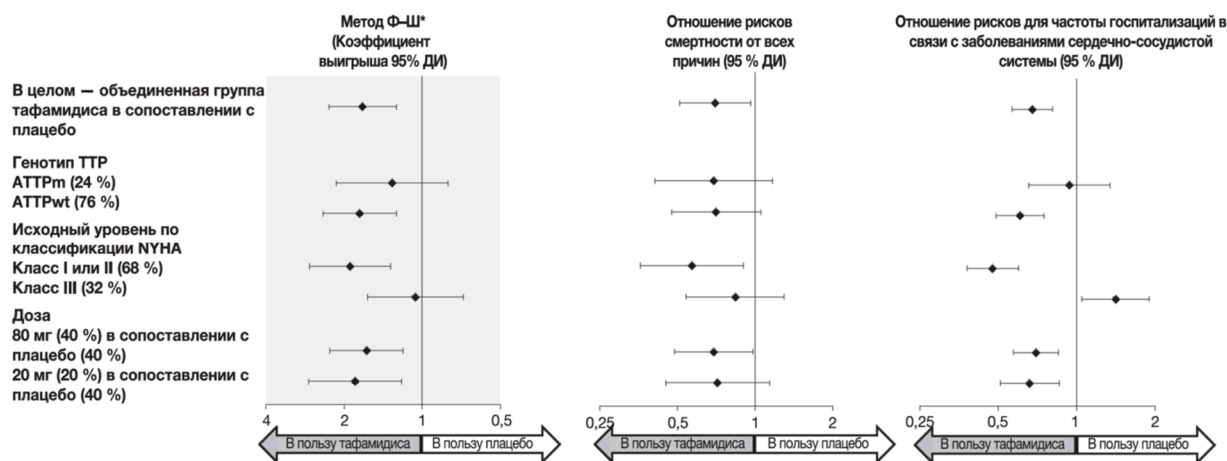
Конечные точки	Средний исходный уровень (СО)		Изменение от исходного уровня к месяцу 30, среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов (СО)		Отличие от лечения от плацебо Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов (95 % ДИ)	p-значение
	Объединенная группа терапии тафамидисом N = 264	Плацебо N = 177	Объединенная группа терапии тафамидисом	Плацебо		
6MWT* (метры)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56, 93,80)	p < 0,000 1
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 < 0,000 1

* Более высокие значения указывают на лучшее состояние здоровья.

Сокращения: 6MWT — 6-минутный тест с ходьбой (6-Minute Walk Test); KCCQ-OS — Канзасский вопросник для пациентов с кардиомиопатией — общее резюме (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary); LS — метод наименьших квадратов (least squares); ДИ — доверительный интервал.

Результаты применения метода Ф–Ш, представленные коэффициентом выигрыша для объединенной конечной точки и ее компонентов (смертность от всех причин и частота госпитализаций в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы), неизменно указывали в пользу тафамидиса в сопоставлении с плацебо с учетом дозы и по всем подгруппам (дикий тип, вариантный и класс I и II и III по NYHA) за исключением частоты госпитализаций в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при классе III по NYHA (рисунок 2), которая выше в группе, получавшей лечение тафамидисом, по сравнению с плацебо (см. раздел 4.2). Анализы 6MWT и KCCQ-OS также были в пользу тафамидиса относительно плацебо в каждой подгруппе.

Рисунок 2. Результаты применения метода Ф–Ш и компонентов в зависимости от подгруппы и дозы



Сокращения: АТТРm — вариантный транстиретиновый амилоид, АТТРwt — транстиретиновый амилоид дикого типа, Ф–Ш — метод Финкельштейна — Шенфельда, ДИ — доверительный интервал.

*Результаты Ф–Ш представлены с использованием коэффициента выигрыша (на основании данных по смертности от всех причин и частоте госпитализаций в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы). Коэффициент выигрыша представляет собой число пар «выигрышей» пациентов, получавших лечение, разделенное на число пар «выигрышей» пациентов, получавших плацебо.

Трансплантация сердца и имплантации устройств механической поддержки кровообращения учитывались как смерть.

При применении метода Ф–Ш индивидуально к каждой группе, получавшей определенную дозу, применение тафамидиса снижало объединенный показатель смертности от всех причин и частоты госпитализаций в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, как для дозы 80 мг, так и для дозы 20 мг по сравнению с плацебо ($p = 0,0030$ и $p = 0,0048$ соответственно). Результаты первичного анализа, 6MWT к месяцу 30 и KCCQ-OS к месяцу 30 были статистически значимыми для обеих доз тафамидиса меглюмина, 80 мг и 20 мг, в сопоставлении с плацебо, при этом результаты для обеих доз были сходными.

Данные по эффективности для тафамидиса 61 мг недоступны, так как эта лекарственная форма не оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании фазы 3. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса меглюмина. Тафамидис и тафамидис меглюмин не являются взаимозаменяемыми в

пересчете на мг. Относительная биодоступность тафамидиса 61 мг сходна с тафамидиса меглюмином 80 мг в равновесном состоянии (см. раздел 5.2).

Однократная пероральная сверхтерапевтическая доза 400 мг раствора тафамидиса меглюмина у здоровых добровольцев, как было показано, не приводила к удлинению интервала QTc.

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 для ознакомления с информацией о применении у детей).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При однократном приеме внутрь одной капсулы натошак максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигалась спустя 4 часа (t_{max} — медиана времени достижения максимальной концентрации) для 61 мг тафамидиса и 2 часа для 80 мг тафамидиса меглюмина (4×20 мг). Одновременный прием высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров снижал скорость, но не степень всасывания. Полученные результаты подтвердили возможность приема тафамидиса в независимости от приема пищи.

Распределение

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

Степень связывания тафамидиса с белками плазмы крови была оценена в исследованиях с плазмой крови животных и человека. Сродство тафамидиса к ТТР выше, чем 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

Однозначное подтверждение того, что тафамидис выводится у человека с желчью, отсутствует. 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. Исходя из результатов популяционного фармакокинетического анализа, кажущийся пероральный клиренс тафамидиса составляет 0,263 л/ч, а средний период полувыведения для популяции — приблизительно 49 часов.

Линейность (нелинейность)

Воздействие приема однократной суточной дозы тафамидиса меглюмина увеличивалось с увеличением однократной дозы до 480 мг и многократных доз до 80 мг/сутки. В целом, увеличение было пропорционально или почти пропорционально дозе, и клиренс тафамидиса был постоянным на протяжении времени.

Относительная биодоступность тафамидиса 61 мг сходна с биодоступностью тафамидиса меглюмина 80 мг в равновесном состоянии. Тафамидис и тафамидис меглюмин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг.

Фармакокинетические параметры были схожими после однократного и многократного приема тафамидиса меглюмина в дозе 20 мг, что указывает на отсутствие индукции или ингибирования метаболизма тафамидиса.

Результаты однократного ежедневного приема перорального раствора тафамидиса меглюмина в дозе от 15 до 60 мг в течение 14 дней продемонстрировали достижение равновесного (ss) состояния в 14 день.

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

P-гликопротеин; P-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

Применение тафамидиса у пациентов с нарушением функции почек специально не изучалось. Влияние клиренса креатинина на фармакокинетику (ФК) тафамидиса было изучено в популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с клиренсом креатинина > 18 мл/мин. При вычислении фармакокинетических показателей не было выявлено никаких различий кажущегося перорального клиренса тафамидиса между пациентами с клиренсом креатинина < 80 мл/мин и пациентами с клиренсом креатинина ≥ 80 мл/мин. У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

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 меглумаина у людей с нарушениями функции печени средней степени (7–9 баллов по шкале Чайлда — Пью включительно) по сравнению со здоровыми людьми, что было связано с более высокой концентрацией несвязанной фракции тафамидиса. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени средней степени концентрации ТТР снижены в сравнении со здоровыми людьми, коррекция дозировки не требуется, так как стехиометрии тафамидиса с его белком-мишенью (ТТР) будет достаточно для стабилизации тетрамера ТТР. Информация об экспозиции тафамидиса у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени отсутствует.

Лица пожилого возраста

По результатам популяционного фармакокинетического анализа у пациентов в возрасте 65 лет и старше расчетный кажущийся пероральный клиренс препарата в равновесном состоянии был в среднем на 15 % ниже, чем у пациентов младше 65 лет. Однако такое

различие в клиренсе вызывает увеличение на $< 20\%$ средних значений $C_{\max}$ и AUC в сравнении с более молодыми людьми 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 наблюдались при уровнях воздействия приблизительно равных AUC у человека в равновесном состоянии при применении тафамидиса в клинической дозе 61 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 $\geq 2,1$ раза больше, чем AUC у человека в равновесном состоянии при применении тафамидиса в клинической дозе 61 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 тафамидиса для человека 0,8 мг/кг/сутки), эта доза приблизительно равна клинической дозе 61 мг тафамидиса.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Макрогол 400

Полисорбат 20

Повидон (K-90)

Бутилгидрокситолуол

Состав желатиновой капсулы

Желатин прозрачный (желатин (195 кислотный тип), сорбитола специальная глицериновая смесь)

Краситель железа оксид красный (E172)

Состав чернил

Надпись «VYN 61» наносится белыми чернилами Opacode® (WB) NSP-78-18022.

Количество твердых веществ из чернил для надписи остающееся на капсуле, является следовым (не более 0,8 мг/капсула).

Чернила Colorcon® Ink, White Opacode® (WB) NSP-78-18022 содержат следующие компоненты:

Макрогол MW400 (полиэтиленгликоль)

Поливинилацетата фталат

Пропиленгликоль

Титана диоксид

Лецитин соевый и триглицериды со средней длиной цепи используются в производственном процессе в качестве лубрикантов для смазки желатиновой ленты.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °C.

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 установленными национальным законодательством 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

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, проспект Нурсултана Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл. почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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