

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.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тафрэмпа, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ремибрутиниб.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг ремибрутиниба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-желтого цвета, без риса. На одной стороне нанесена гравировка «LV», на другой – логотип компании Новартис.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показание к применению

Препарат Тафрэмпа показан к применению у взрослых для лечения хронической спонтанной (идиопатической) крапивницы (ХСК) при сохранении симптомов, несмотря на лечение блокаторами H1-гистаминовых рецепторов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза Тафрэмпа составляет 25 мг 2 раза в день.

Врачам рекомендуется периодически переоценивать необходимость продолжения терапии. Следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии у пациентов, у которых не наблюдалось ответа на лечение после 24 недель терапии ХСК.

Пропуск дозы

Если пациент пропустил прием Тафрэмп, следующую дозу следует принять в обычное время. Не следует принимать дополнительную дозу Тафрэмп для восполнения пропущенной.

Перерыв в лечении

Следует предупредить пациента о необходимости приостановить прием Тафрэмп за 3–7 дней до оперативного вмешательства и на 3–7 дней после него (в зависимости от типа оперативного вмешательства и риска кровотечения, см. разделы 4.5 и 4.8).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2). Выведение почками неизмененного ремибрутиниба незначительно ($\leq 1\%$). Данные о приеме ремибрутиниба пациентами с тяжелым нарушением функции почек ограничены.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы Тафрэмп не требуется (см. раздел 5.2).

Лица пожилого возраста

Не выявлено значимых фармакокинетических отличий у пациентов 65 лет и старше по сравнению с основной популяцией. Таким образом, не требуется коррекции дозы для пациентов старше 65 лет (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность Тафрэмп у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Тафрэмп принимают внутрь, запивая водой, вне зависимости от приема пищи. Пациенты должны быть проинформированы о том, что следует проглатывать таблетку целиком. Таблетку не следует делить, измельчать или жевать.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск кровотечения

У пациентов, получавших ремибрутиниб, наблюдались эпизоды кровотечения со стороны кожи и слизистых оболочек лёгкой и умеренной степени тяжести. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями были кровоизлияния, связанные с ушибами, включая петехии и кровоподтеки (см. раздел 4.8).

У пациентов, получающих ремибрутиниб одновременно с антитромботическими лекарственными препаратами, может повышаться риск развития кровотечений. При одновременном применении ремибрутиниба с антитромботическими лекарственными препаратами следует тщательно оценивать соотношение пользы и риска (см. раздел 4.5).

Пациентов следует проинформировать о необходимости незамедлительно обратиться за медицинской помощью при появлении признаков и симптомов, указывающих на значимое кровотечение. При подозрении на значимое кровотечение лечение ремибрутинибом следует временно прекратить. После разрешения кровотечения терапия может быть возобновлена при условии, что ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Рекомендуется временно прекращать лечение ремибрутинибом за 3–7 дней до проведения хирургического вмешательства и на 3–7 дней после операции в зависимости от типа хирургического вмешательства и индивидуального риска кровотечения (см. раздел 4.2).

Вакцинация

Безопасность ремибрутиниба при одновременном применении с живыми или живыми ослабленными вакцинами не изучалась. Поэтому вакцинация живыми и живыми ослабленными вакцинами не рекомендуется во время лечения ремибрутинибом.

Безопасность ремибрутиниба при одновременном применении с неживыми вакцинами изучалась, поэтому неживые вакцины можно применять во время лечения ремибрутинибом. Для оптимизации иммунного ответа на неживые вакцины следует рассмотреть возможность прерывания лечения ремибрутинибом (за 1 неделю до запланированной вакцинации и до 2 недель после вакцинации) (см. раздел 4.5).

Взаимодействие

Ремибрутиниб является субстратом изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), поэтому существует потенциальная возможность взаимодействия с другими одновременно применяемыми лекарственными препаратами, которые метаболизируются или модулируют активность изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 увеличивает экспозицию ремибрутиниба и, следовательно, может увеличить риск нежелательных реакций при применении ремибрутиниба. Следует избегать одновременного применения с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Одновременное применение с умеренными или сильными индукторами изофермента CYP3A4 снижает экспозицию ремибрутиниба и, следовательно, может снизить его эффективность. Следует избегать одновременного применения с умеренными или сильными индукторами изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Рекомендуется чаще проводить мониторинг пациентов на предмет потенциальных нежелательных реакций при применении ремибрутиниба с субстратами Р-гликопротеина (P-gp) и субстратами белка резистентности рака молочной железы (BCRP) с узким терапевтическим индексом (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Препарат Тафрэмпа содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть, по сути, "не содержит натрия".

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других препаратов на препарат Тафрэмпа

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Следует избегать одновременного приема препарата Тафрэмпа с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4.

При одновременном применении с ритонавиром, сильным ингибитором изоферментов CYP3A4/P-*gp* максимальная концентрация рембрутиниба (C_{max}) увеличилась в 3,3 раза, а площадь под фармакокинетической кривой "концентрация-время" (AUC) - в 4,3 раза.

Индукторы изофермента CYP3A4

Избегайте применения Тафрэмпа с сильными (карбамазепин, рифампицин) или умеренными (эфавиренз) индукторами изофермента CYP3A4.

Рембрутиниб является субстратом изофермента CYP3A4. Одновременное применение с сильным или умеренным индуктором изофермента CYP3A4 снижает экспозицию рембрутиниба, что может снизить эффективность Тафрэмпа.

Сильные индукторы изофермента CYP3A4: C_{max} рембрутиниба снизилась на 74%, а AUC - примерно на 77% после одновременного применения с карбамазепином (сильный индуктор изофермента CYP3A4) в дозе 300 мг два раза в день в течение 14 дней.

Умеренные индукторы изофермента CYP3A4: прогнозируется, что C_{max} рембрутиниба снизится примерно на 60%, а AUC - примерно на 64% после одновременного применения с эфавирензом (умеренный индуктор изофермента CYP3A4) в дозе 600 мг один раз в день в течение 14 дней.

Влияние Тафрэмпа на другие препараты

Субстраты Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы

Требуется соблюдать осторожность при приеме Тафрэмпа с субстратами Р-гликопротеина (Р-*gp*) с узким терапевтическим диапазоном, такими как дигоксин, так как это приводило к увеличению AUC дигоксина в 1,4 раза и повышению C_{max} дигоксина в 2,1 раза.

Требуется соблюдать осторожность при приеме Тафрэмпа с субстратами белка резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein – BCRP) с узким терапевтическим диапазоном. Одновременный приём Тафрэмпа с розувастатином (субстрат BCRP с узким терапевтическим диапазоном) приводил к увеличению AUC розувастатина в 1,7 раз и повышению C_{max} розувастатина в 1,6 раз.

Пероральные контрацептивы

Не ожидается нежелательного влияния на эффективность пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел при одновременном приеме с Тафрэмпа (субстраты изофермента CYP3A4), так как их наличие в крови не снижалось в присутствии рембрутиниба (происходило повышение C_{max} в 1,28 и в 1,36 раз и увеличение AUC в 1,16 и 1,39 соответственно).

Вакцинация и иммунный ответ

Не следует назначать живые или живые аттенуированные вакцины пациентам, которые принимают Тафрэмпа, так как данные об эффектах при их одновременном применении отсутствуют.

Инактивированные вакцины могут применяться у пациентов, принимающих Тафрэмпа. Для оптимального формирования иммунного ответа следует оценить пользу и риски при прерывании лечения препаратом Тафрэмпа (1 неделя до и 2 недели после вакцинации).

Антитромботическая терапия

Данные о одновременном приеме Тафрэмпа с антикоагулянтами отсутствуют. Данная комбинация не была разрешена в ходе проведения клинических исследований.

Использование антиагрегантов, таких как ацетилсалициловая кислота (до 100 мг в сутки) или клопидогрел (до 75 мг в сутки) было разрешено. Необходимо оценить риски и пользу при одновременном приеме антитромботической терапии с препаратом Тафрэмпа.

При одновременном применении с ремибрутинибом клинически значимых различий в фармакокинетике следующих препаратов не наблюдалось: мидазолам для приёма внутрь (субстрат изофермента CYP3A4), толбутамид (субстрат изофермента CYP2C9), кофеин (субстрат изофермента CYP1A2) и копропорфирин I (эндогенный субстрат OATP1B).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Во время лечения препаратом Тафрэмпа и как минимум 1 неделю после приема последней дозы Тафрэмпа сексуально активные женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции (при которых беременность наступает менее чем в 1 % случаев). Следует проинформировать женщину, что в исследованиях на животных было показано вредное воздействие ремибрутиниба на развивающийся плод.

Беременность

Адекватных и хорошо контролируемых исследований для выявления рисков, ассоциированных с Тафрэмпа, у беременных женщин не проводилось.

На основании результатов исследований на животных пациентка должна быть проинформирована, что ремибрутиниб может нанести вред плоду, если начать принимать Тафрэмпа во время беременности или забеременеть во время приема Тафрэмпа.

В исследовании развития эмбриона и плода у кроликов, при пероральном приеме ремибрутиниба в период органогенеза, фиксировались тератогенность и токсичность для беременной самки. У кроликов во время воздействия ремибрутиниба в дозе в 141 раз превышающую максимально рекомендованную дозу для человека (25 мг 2 раза в день) на основании AUC наблюдалось повышение случаев отсутствия век, помутнения глаз, недоразвития челюстей, гипермобильности передних конечностей. Двадцатитрёхкратное превышение дозировки не вызывало нежелательных эффектов (no observed adverse effect level – NOAEL). Маловероятно, что нарушения у плода возникли вторично из-за токсичности для беременной самки. В исследовании развития эмбриона и плода на беременных крысах не наблюдалось нежелательных реакций на самой высокой дозе 1000

мг/кг в день, что эквивалентно превышению в 126 раз максимально рекомендованной дозы для человека на основании AUC.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли Тафрэмпа или его метаболиты с молоком у человека. Данные о влиянии ремибрутиниба или его метаболитов на ребенка на грудном вскармливании или на продукцию молока, отсутствуют. Во время лечения препаратом Тафрэмпа и на 1 неделю после последней дозы рекомендовано прекратить грудное вскармливание из-за возможных нежелательных реакций у ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Не существует данных о влиянии Тафрэмпа на фертильность у человека. В исследованиях на крысах ремибрутиниб не влиял на фертильность самок или самцов в дозе до 1000 мг/кг в день. Максимальное воздействие ремибрутиниба наблюдалось при 300 мг/кг в день, что эквивалентно превышению максимально рекомендуемой дозы для человека (25 мг два раза в день) в 79 раз для самок и в 15 раз для самцов.

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

Препарат Тафрэмпа не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности препарата Тафрэмпа базируется на объединенных данных двух клинических исследований 3 фазы (REMIX-1 и REMIX-2) у взрослых пациентов с хронической спонтанной крапивницей (N=912). В течение 24 недель во время двойного слепого периода лечения пациенты получали либо Тафрэмпа по 25 мг дважды в день (N=606), либо плацебо (N=306). В течение 28 недель продолжался открытый период лечения, в котором все пациенты получали Тафрэмпа по 25 мг дважды в день.

Во время двойного слепого плацебо-контролируемого периода 3 фазы у взрослых пациентов с хронической спонтанной крапивницей при применении Тафрэмпа наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) (сообщались с частотой $\geq 5\%$) были инфекции верхних дыхательных путей (14,7%). Тяжесть всех НР варьировалась от легкой до средней степени. О тяжело протекающих нежелательных реакциях не сообщалось.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции по данным клинических исследований (таблица 1) перечислены в соответствии с системно-органными классами MedDRA. В каждом системно-органном классе нежелательные лекарственные реакции представлены в порядке убывания частоты. Кроме того, каждой нежелательной лекарственной реакции присвоена категория частоты, которая определяется на основании следующей классификации (CIOMS III):

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные лекарственные реакции у пациентов с хронической спонтанной крапивницей на неделе 24, объединенные данные двух клинических исследований 3 фазы (REMIX-1 и REMIX-2).

Системный органный класс	Нежелательные лекарственные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей ¹	Очень часто
	Герпесвирусные инфекции ²	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
Нарушения со стороны сосудов	Кровоподтеки	Часто
	Петехии	Часто
	Ушиб ³	Часто
	Экхимозы	Часто
	Пурпура	Нечасто
	Кровотечение	Часто
	Гематурия	Часто
	Эпистаксис	Нечасто
	Кровотечение под конъюнктиву	Нечасто
	Кровоточивость десен	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Часто
	Боль в животе	Часто
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Боль в спине	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка	Часто
¹ Включая инфекции верхних дыхательных путей, острый синусит, хронический синусит, грипп H1N1, грипп, ларингит, назофарингит, фарингит, стрептококковый фарингит, фаринготонзиллит, ринит, синусит, тонзиллит, бактериальный тонзиллит, бактериальная инфекция верхних дыхательных путей, вирусная инфекция верхних дыхательных путей.		
² Включая: простой герпес, опоясывающий герпес, герпес ротовой полости		

³ Включая: ушиб, повышенная склонность к кровоподтекам, гематома

Профиль безопасности у пациентов, принимавших Тафрэмпа до 52 недели, соответствовал тому, что наблюдался до 24 недели в REMIX-1 и REMIX-2.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечения кожи и слизистых

В течение 24 недель в двойном слепом плацебо-контролируемом периоде клинических исследований 3 фазы REMIX-1 и REMIX-2 кровотечения кожи и слизистых (в таблице отражены под заголовком «Нарушения со стороны сосудов») возникали у 7,8% пациентов, получавших Тафрэмпа (частота явлений, скорректированная по экспозиции составила 18,8 на 100 пациенто-лет) по сравнению с 1,6% (3,8 на 100 пациенто-лет) в группе плацебо. Среди пациентов, получавших Тафрэмпа, у 92,0% данные явления были легкой степени и у 8,0% - средней степени тяжести, в группе плацебо – 80,0% и 20,0% соответственно, тяжелых явлений не было. Не выявлено связи между кровотечениями и низким уровнем тромбоцитов. У 0,5% (3/606) пациентов, получавших Тафрэмпа и перенесших кровотечения кожи или слизистых, потребовалась отмена препарата и у 1% (6/606) – перерыв в лечении препаратом, в отличие от пациентов в группе плацебо, которым не потребовалась отмена и перерыв в лечении в связи с этими реакциями.

Во время всего периода исследования до 52 недели кровотечения кожи и слизистых возникали у 8,3% пациентов, получавших Тафрэмпа (частота явлений, скорректированная по экспозиции 9,7 на 100 пациенто-лет). Тяжесть кровотечений оставалась от легкой до средней не достигала тяжелой степени. О дополнительных случаях перерыва в лечении не сообщалось. Сообщалось об одном случае прекращения лечения препаратом Тафрэмпа.

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, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

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, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

В базовом клиническом исследовании 3 фазы не наблюдалось случаев передозировки Тафрэмпа. Дозы до 600 мг в сутки хорошо переносились участниками клинического исследования 1 фазы, в котором не получено доказательств связи нежелательных явлений с дозой.

В случае передозировки следует начать общие поддерживающие мероприятия и назначить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA60.

Механизм действия

Тирозинкиназа Брутона (ТКБ, Bruton's tyrosine kinase, ВТК) – это внутриклеточный белок, селективно представленный в тучных клетках, базофилах, В-лимфоцитах, макрофагах и тромбоцитах. Было показано, что ТКБ играет важную роль в передаче сигналов через рецептор Fc-эпсилон (FcεRI для иммуноглобулина E (IgE), активирующие гамма-рецепторы Fc (FcγR для иммуноглобулина G (IgG)), а также рецептор В-клеточного антигена (BCR). Ремибрутиниб является пероральным высокоселективным ингибитором ТКБ. Он ингибирует дегрануляцию тучных клеток и базофилов, проходящую с участием IgE или IgG, которые взаимодействуют с FcγR или IgE. Таким образом, блокируется IgE и IgG опосредованная активация тучных клеток и базофилов.

Фармакодинамические эффекты

Клинические фармакокинетические и фармакодинамические данные показали, что при приеме ремибрутиниба в дозе 25 мг дважды в день уровень связывания ТКБ в крови сохраняется на уровне $\geq 96\%$ в течение более 12 часов. Экспериментальная трансляционная модель ФК/ФД показала, что при такой же дозировке ремибрутиниб обеспечивает минимальный уровень связывания ТКБ $\geq 80\%$ в периферических тканях-мишенях.

Иммуноглобулины

Зрелые В-лимфоциты не зависят от ТКБ и поэтому ремибрутиниб не приводит к деплеции циркулирующих В-лимфоцитов. Так как зрелые плазматические клетки являются источником IgG и не экспрессируют ТКБ, не ожидается влияния ремибрутиниба на общий уровень циркулирующего IgG.

В 24-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом периоде лечения в клинических исследованиях 3 фазы REMIX-1 и REMIX-2 среднее отклонение от исходного значения до минимального после исходного значения для IgG составляло для группы ремибрутиниба - 0,80 и 0,59 для группы плацебо во время периода с контролем. Средние значения для IgG и IgM оставались в пределах нормальных референсных значений в обеих группах на протяжении 52 недель.

Электрофизиология сердца

Влияние ремибрутиниба на параметры и морфологию электрокардиограммы (ЭКГ) исследовалось в двух клинических исследованиях: одно из них включало 231 здоровых добровольца после разовой или нескольких доз ремибрутиниба (максимально до 600 мг один раз в день) и второе включало 265 пациентов с хронической спонтанной крапивницей и дозами ремибрутиниба от 10 мг один раз в день до 100 мг два раза в день.

Согласно данным моделирования зависимости концентрации препарата и интервала QTc, при клинической экспозиции ремибрутиниба (25 мг дважды в день) не наблюдается клинически значимого влияния на интервал QTc (среднее удлинение составило 0,67 мс, верхняя граница 90% доверительного интервала — 0,89 мс).

Согласно фармакокинетическому моделированию, при одновременном применении ремибрутиниба (25 мг дважды в день) с сильным ингибитором CYP3A4 (сценарий высокой клинической экспозиции) наблюдалось приблизительно 2,7-кратное увеличение ($C_{\max, ss}$) ремибрутиниба. Это также не сопровождалось клинически значимым увеличением интервала QTc (среднее удлинение составило 3,18 мс, верхняя граница 90% доверительного интервала — 4,18 мс).

Влияние на артериальное давление

Влияние ремибрутиниба на артериальное давление оценивалось у пациентов с хронической спонтанной крапивницей путем амбулаторного мониторинга артериального давления в течение 24 часов в стабильном состоянии (неделя 4) по сравнению с данными до начала терапии в мультицентровом открытом исследовании 3 фазы (A2305). В это исследование было включено 144 пациента с хронической спонтанной крапивницей, не достигающих адекватного контроля заболевания на блокаторах H1-гистаминовых рецепторов второго поколения, которым назначали ремибрутиниб по 25 мг два раза в день. Верхняя граница

95% ДИ была -0,3 мм рт. ст., что было меньше предварительно заданного лимита повышения (3 мм рт. ст.). Не выявлено клинически значимого влияния на неделе 4 по сравнению с данными до начала терапии на систолическое артериальное давление в течение 24 часов (установленное среднее отклонение -1,3 мм рт. ст. (95% ДИ: -2,3, -0,3)) или на диастолическое артериальное давление (установленное среднее отклонение -0,1 (95% ДИ: -0,8, 0,6)). Также не было влияния на частоту сердечных сокращений.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата Тафрэмпта были установлены в двух подобных мультицентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях третьей фазы (REMIX-1 и REMIX-2) у взрослых пациентов с хронической спонтанной крапивницей, при сохранении симптомов, несмотря на приём блокаторов H1-гистаминовых рецепторов второго поколения.

В REMIX-1 и REMIX-2 пациенты распределялись в соотношении 2:1 и получали в течение двойного слепого периода 24 недели внутрь два раза в день Тафрэмпта 25 мг или плацебо, соответственно. В дальнейшем в открытом периоде лечения в течение 28 недель все пациенты получали Тафрэмпта 25 мг два раза в день.

Первичной конечной точкой являлось изменение оценки по шкале UAS7 относительно исходного уровня на 12-й неделе.

Клиническая эффективность

Первичная и вторичные конечные точки были достигнуты в обоих исследованиях REMIX-1 и REMIX-2, было показано статистически достоверное улучшение по проявлению зуда и сыпи у пациентов, получавших ремибрутиниб по сравнению с плацебо. Результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Эффективность по результатам REMIX-1 и REMIX-2 через 12 недель ^{a,b}

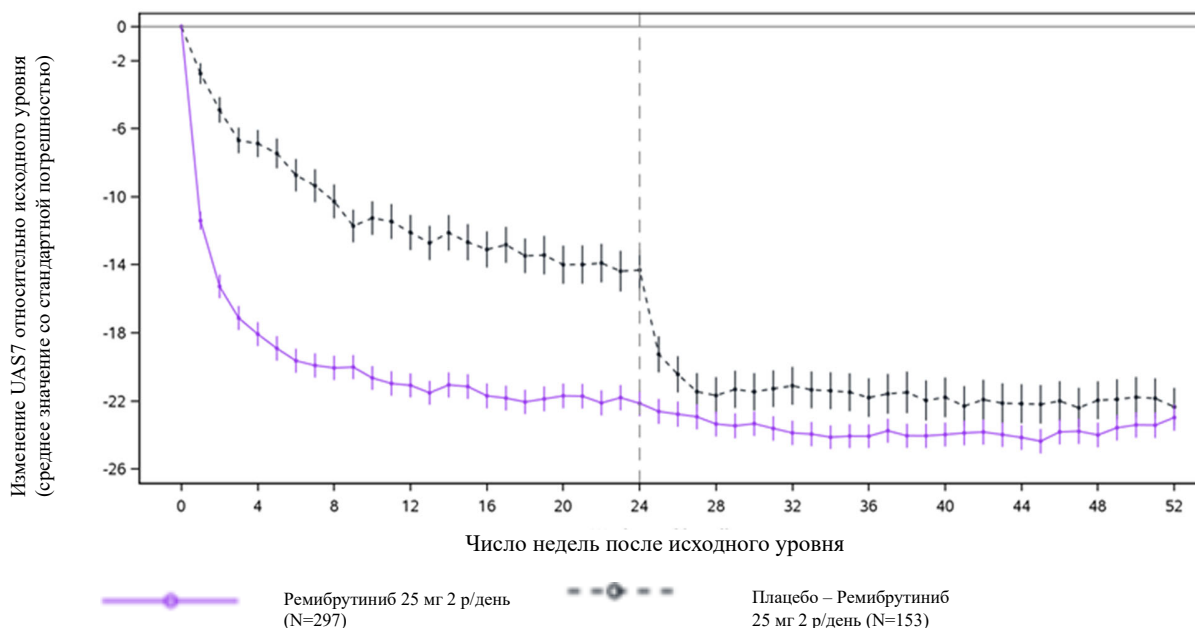
	REMIX-1		REMIX-2	
	Тафрэмпта (N=309) ^c	Плацебо (N=153) ^c	Тафрэмпта (N=297) ^c	Плацебо (N=153) ^c
Изменения от исходного уровня по UAS7 через 12 недель				
Среднее значение по методу наименьших квадратов (стандартная погрешность)*	-20.02 (0.716)	-13.79 (0.980)	-19.41 (0.702)	-11.73 (0.948)
Отличие среднего значения (стандартная погрешность) по сравнению с плацебо	-6.22 (1.136)		-7.68 (1.136)	
95% ДИ	-8.45, -4.00		-9.91, -5.46	
p-значение	<0.001		<0.001	

Изменения от исходного уровня по ISS7 через 12 недель				
Среднее значение по методу наименьших квадратов (стандартная погрешность)*	-9.52 (0.343)	-6.89 (0.470)	-8.95 (0.335)	-5.72 (0.454)
Отличие среднего значения (стандартная погрешность) по сравнению с плацебо	-2.63 (0.544)		-3.23 (0.545)	
95% ДИ	-3.70, -1.56		-4.29, -2.16	
p-значение	<0.001		<0.001	
Изменения от исходного уровня HSS7 через 12 недель				
Среднее значение по методу наименьших квадратов (стандартная погрешность)*	-10.47 (0.401)	-6.86 (0.548)	-10.47 (0.394)	-6.00 (0.531)
Отличие среднего значения (стандартная погрешность) по сравнению с плацебо	-3.61 (0.635)		-4.47 (0.634)	
95% ДИ	-4.85, -2.36		-5.71, -3.23	
p-значение	<0.001		<0.001	
Пропорция пациентов с UAS7 ≤6 на 2 неделе				
n (%)	104 (33.7)	5 (3.3)	89 (30.0)	9 (5.9)
Различие между группами лечения	30.20		24.55	
(95% ДИ)	24.30, 36.10		18.31, 30.80	
p-значение	<0.001		<0.001	
Пропорция пациентов с UAS7 ≤6 на 12 неделе				
n (%)	154 (49.8)	38 (24.8)	139 (46.8)	30 (19.6)
Различие между группами лечения	25.44		27.61	
(95% ДИ)	16.48, 34.39		19.14, 36.08	
p-значение	<0.001		<0.001	
Пропорция пациентов с UAS7 = 0 на 12 неделе				
n (%)	96 (31.1)	16 (10.5)	83 (27.9)	10 (6.5)
Различие между группами лечения	20.55		21.60	
(95% ДИ)	13.35, 27.75		15.10, 28.10	
p-значение	<0.001		<0.001	
Пропорция пациентов с ответами по DLQI = 0-1 на 12 неделе				
n (%)	120 (39.0)	34 (22.2)	106 (35.7)	28 (18.3)
Различие между группами лечения	17.65		18.21	
(95% ДИ)	9.14, 26.16		9.96, 26.45	
p-значение	<0.001		<0.001	

Общее количество недель с AAS7 = 0 между исходным уровнем и 12 недель				
Среднее значение по методу наименьших квадратов (стандартная погрешность)	8.43 (0.274)	6.72 (0.330)	8.81 (0.308)	6.68 (0.343)
Отношение частот	1.25		1.32	
(95% ДИ)	(1.12, 1.41)		(1.17, 1.49)	
p-значение	<0.001		<0.001	
ДИ: доверительный интервал				
p-значение: одностороннее номинальное p-значение				
UAS7 (weekly urticaria activity score): индекс активности крапивницы за неделю				
ISS7 score (weekly itch severity score): индекс тяжести зуда за неделю				
HSS7 (weekly hive severity score): индекс тяжести крапивницы за неделю				
DLQI (dermatology life quality index): индекс качества жизни при дерматологических заболеваниях				
AAS7 (weekly angioedema activity score): индекс активности ангиоотёка за неделю				
* изменения относительно исходного уровня				
a Все конечные точки с односторонним номинальным p-значением p<0.001				
b Одна конечная точка на 2 неделе (все остальные – на 12 неделе)				
c Использовались методы множественного восстановления для пропущенных данных				

График 1 отражает, что эффект от лечения в REMIX-2 наблюдался уже на неделе 1, и улучшения сохранялись на протяжении 52 недель. Результаты в REMIX-1 были схожими.

График 1. Ежеweekly изменения по шкале UAS7 (средние значения по сравнению с исходным уровнем) до 52 недели в REMIX-2 ^{a,b}



^a В REMIX-2 на исходном уровне 297 пациентов получали ремибрутиниб, 153 пациента получали плацебо.

^b С 24 недели пациенты на плацебо вместо него также стали получать ремибрутиниб.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ремибрутиниб быстро всасывается и достигает $C_{\max}$ в крови примерно в течение 1 часа во всех исследованных дозах (от 0,5 мг до 600 мг). Абсолютная биодоступность при пероральном приеме составляет 33,8%.

Влияние пищи

При приеме ремибрутиниба вместе с пищей, богатой жирами, AUC ремибрутиниба увеличивалась на 33%, а $C_{\max}$ снижалась на 5% соответственно по сравнению с приемом натощак. Препарат Тафрэмпа может приниматься вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Ремибрутиниб легко распределяется по клеткам крови с отношением концентрации в цельной крови к концентрации в плазме крови 0,813. Связь с белками плазмы крови составляет 95,4% вне зависимости от концентрации. На основании объединенных данных из популяционного PK анализа объем распределения в равновесном состоянии составлял 58 литров (в центральном компартменте) и 1180 литров (периферический компартмент).

Биотрансформация

Ремибрутиниб метаболизируется в основном CYP3A4 с образованием 18 неактивных метаболитов, циркулирующих в небольшом количестве в периферической крови, с преобладанием исходного соединения (16,7%).

Элиминация

Средний период полувыведения ремибрутиниба в равновесном состоянии составляет от 1 до 2 часов. При приеме 100 мг [^{14}C] ремибрутиниба установлено, что экскреция радиоактивных ремибрутиниба и его метаболитов происходит с калом (70%) и мочой (30%). Выведение почками неметаболизированного ремибрутиниба после приема внутрь составляло менее 1% от дозы.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика ремибрутиниба в равновесном состоянии оставалась приблизительно линейной при общей суточной дозе от 10 до 200 мг.

Оценка потенциального лекарственного взаимодействия *in vitro*

In vitro ремибрутиниб характеризовался как слабый обратимый ингибитор CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5, время зависимый ингибитор CYP3A4/5 и индуктор CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A4/5. *In vitro* ремибрутиниб характеризовался как ингибитор P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 and MATE1. *In vitro* данные показывают, что ремибрутиниб является субстратом P-gp. Метаболизм ремибрутиниба *in vitro* преимущественно осуществляется с участием фермента CYP3A4.

Особые группы пациентов

На данных от 1152 пациентов, получавших ремибрутиниб, был проведен анализ популяционной фармакокинетики, который показал что возраст (от 18 до 80 лет), пол (63,5% женщин и 36,5% мужчин), раса/этническая принадлежность (59,3% не азиатов, 8,8% китайцев, 12,2% японцев и 19,7% других азиатов) и масса тела (от 39 до 162 кг) не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику ремибрутиниба.

Лица пожилого возраста

Из 912 пациентов с хронической спонтанной крапивницей в базовых клинических исследованиях, 77 (8,4%) пациентов были в возрасте от 65 до 85 лет, при этом пациентов старше 85 лет не было.

На основе анализа популяционной фармакокинетики в клинических исследованиях, значительных различий в фармакокинетики ремибрутиниба у пациентов в возрасте ≥ 65 лет по сравнению с более молодыми взрослыми пациентами не наблюдалось.

Раса/этническая принадлежность

На основании данных клинических исследований (включая исследования REMIX-1 и REMIX-2 фазы III), а также анализа популяционной фармакокинетики и анализа зависимости "доза-ответ", раса/этническая принадлежность не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику ремибрутиниба. Следовательно, корректировка дозы не требуется.

Почечная недостаточность

Данные популяционной фармакокинетики у пациентов с легкой или средней тяжести почечной недостаточностью и данные моделирования фармакокинетики у пациентов с

тяжелой почечной недостаточностью не выявили клинически значимых различий в фармакокинетике после приема внутрь ремибрутиниба в дозе 25 мг дважды в день у пациентов с легкой (расчётная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 60 до <90 мл/мин/1,73 м²), умеренной (рСКФ 45 до <60 мл/мин/1,73 м²) или тяжелой (рСКФ 15 до <45 мл/мин/1,73 м²) почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Печеночная недостаточность

C_{max} и AUC ремибрутиниба в состоянии равновесия увеличились в 1,85 и 2,15 раза у субъектов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью), в 1,65 и 2,07 раза у субъектов со средней тяжести печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью) и в 1,99 и 3,12 раза у субъектов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) соответственно, по сравнению с субъектами с нормальной функцией печени после приема внутрь ремибрутиниба в дозе 25 мг дважды в день. Связывание ремибрутиниба с белками у пациентов с печеночной недостаточностью не изменилось по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

Исследование иммунного ответа на вакцинацию

Потенциальные эффекты одновременного или прерванного (за 1 неделю до и 2 недели после вакцинации) использования ремибрутиниба по сравнению с плацебо на иммунный ответ на выбранные неживые вакцины были исследованы с участием здоровых добровольцев с тремя вакцинами: вакциной против гриппа (зависимой от Т-клеток), пневмококковой полисахаридной вакциной (PPV23) (независимой от Т-клеток) и вакциной гемоцанина лимфы улитки (KLH) (зависимой от Т-клеток). Иммунный ответ оценивался на основе увеличения титров антител и достижения защитных уровней титров антител (вакцины против гриппа и PPV23) и увеличения уровней антител IgG и IgM (вакцина KLH).

Исследование показало, что по сравнению с плацебо, иммунный ответ на вакцину против гриппа и вакцину PPV23 не был значительно затронут, когда приём ремибрутиниба прерывался за 1 неделю до и на 2 недели после вакцинации. Аналогично, иммунный ответ на вакцину KLH на основе IgG, по сравнению с плацебо, не был затронут прерыванием приёма Тафрэмпа, в то время как иммунный ответ на основе IgM был снижен (на 23%). При одновременном приёме Тафрэмпа, ответ на вакцинацию был в целом ниже по сравнению с плацебо. Однако защитные титры антител были достигнуты для большинства антигенов (3 из 4) для вакцины против гриппа. Одновременный приём Тафрэмпа был связан с 60% снижением числа ответчиков на вакцину PPV23 и более низкими уровнями антител (снижение на 21% и 25% для IgG и IgM соответственно) на вакцину KLH.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека на основе традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности при повторном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и фототоксичности. Однако доклинические данные по безопасности продемонстрировали влияние на иммунные клетки (ингибирование первичного иммунного ответа) и гемостаз (ингибирование специфических функций тромбоцитов).

Фармакологическая безопасность и токсичность при повторном введении

В исследовании фармакологической безопасности на крысах не было выявлено влияния на дыхательную или центральную нервную систему при дозах до 1000 мг/кг. Оценка фармакологической безопасности сердечно-сосудистой системы показала ингибирование гена калиевых каналов сердца *in vitro* при концентрации полумаксимального ингибирования 1,4 мкмоль/л (экспозиция в 192 раза выше по сравнению с несвязанной C_{max} в плазме при максимальной рекомендуемой дозе для человека (MRHD) 25 мг дважды в день). Кроме того, ремибрутиниб вызвал небольшое увеличение интервала QTc при высокой экспозиции (экспозиция на основе C_{max} в 24 раза (общая кровь) или 46 раз (несвязанная фракция в плазме) по сравнению с MRHD 25 мг дважды в день) в исследовании оценки сердечно-сосудистой системы у собак (исследование не соответствовало требованиям надлежащей лабораторной практики), но не в каком-либо ключевом исследовании на собаках.

В 26-недельном исследовании на крысах наблюдались неблагоприятные эффекты на поджелудочную железу при различных уровнях доз, которые считались специфическими для крыс и маловероятными для возникновения у человека. В 39-недельном исследовании на собаках была установлена максимальная доза, при которой не наблюдается вредное воздействие, при самой высокой тестируемой дозе 300 мг/кг/день. Экспозиция у крыс и собак варьировалась от примерно 15 до 146 раз (AUC_{0-24h}) или от 7,2 до 88 раз (C_{max}) относительно MRHD 25 мг дважды в день. Эти значения определяются максимальной достижимой экспозицией.

Ремибрутиниб ингибировал первичный иммунный ответ в фармакологических исследованиях на грызунах и увеличивал время кровотечения из хвоста крысы при оценке гемостаза. Эти наблюдения считались связанными с влиянием ремибрутиниба на специфические функции В-клеток и тромбоцитов соответственно.

Канцерогенность и генотоксичность

Ремибрутиниб не показал канцерогенного потенциала в исследовании на мышах и крысах.

Ремибрутиниб не показал генотоксического потенциала в стандартном наборе тестов.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях эмбриофетального развития на беременных животных ремибрутиниб вводили перорально крысам в дозах до 1000 мг/кг/сут и кроликам в дозах 100, 300 и 450 мг/кг/сут в период органогенеза. У крыс и кроликов как материнская, так и эмбриофетальная максимальная доза, при которой не наблюдается вредного воздействия, были установлены на уровне 1000 мг/кг/сут и 100 мг/кг/сут соответственно, что эквивалентно 126 и 23-кратной MRHD по 25 мг дважды в день на основе AUC. Увеличение внешних пороков развития плода (например, отсутствие век, помутнение глаз, недоразвитие челюстей, гипермобильность передних конечностей) и материнская токсичность (временное снижение потребления пищи и неблагоприятные клинические признаки) наблюдались у кроликов при дозе 300 мг/кг/сут (141-кратная превышение MRHD на основе AUC). Считается, что эти находки у плодов маловероятно связаны с материнской токсичностью. Доза 450 мг/кг/сут уже не переносилась беременными кроликами.

В исследовании пренатального и постнатального развития ремибрутиниб вводили перорально самкам крыс в дозах до 1000 мг/кг/сут с 6-го дня беременности до 21-го дня лактации. Ремибрутиниб вызывал неблагоприятные эффекты при дозе 1000 мг/кг/сут, влияя на самок (состояние агонии и клинические признаки токсичности, несколько более длительные сроки беременности) и на потомство до 1 дня лактации (несколько большее среднее количество мертворожденных, мертвых детенышей, меньший средний размер помета, потеря помёта). Никаких неблагоприятных эффектов при дозах до 1000 мг/кг/сут не наблюдалось у выжившего потомства, развивающегося во взрослую особь. Максимальная доза, при которой не наблюдается вредного воздействия для материнских животных и потомства был установлен на уровне 300 мг/кг/сут, что эквивалентно 67-кратной MRHD 25 мг дважды в день на основе AUC.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Коповидон

Натрия лаурилсульфат

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Оболочка пленочная:

Оболочка премикс белый (поливиниловый спирт, макрогол 4000, тальк, титана диоксид (E 171))

Оболочка премикс желтый (поливиниловый спирт, макрогол 4000, тальк, краситель железа оксид желтый (E 172))

Оболочка премикс красный (поливиниловый спирт, макрогол 4000, тальк, краситель железа оксид красный (E 172))

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистер из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 3 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария / Switzerland

Новартис Оверсиз Инвестментс АГ/ Novartis Overseas Investments AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Lichtstrasse 35, 4056 Basel

Телефон/Tel.: +41 061 324 11 11

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

ТОО «Новартис Казахстан»

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика препарата Тафрэмпа доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)