

11.08.2022

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сайбинкью, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Сайбинкью, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Сайбинкью, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аброцитиниб.

Сайбинкью, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг аброцитиниба.

Сайбинкью, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг аброцитиниба.

Сайбинкью, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 200 мг аброцитиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

Сайбинкью, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1,365 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4.).

Сайбинкью, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,73 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4.).

Сайбинкью, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5,46 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Сайбинкью, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с тиснением ABR 50 с одной стороны и PFE с другой.

Сайбинкью, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с тиснением ABR 100 с одной стороны и PFE с другой.

Сайбинкью, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с тиснением ABR 200 с одной стороны и PFE с другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Сайбинкью применяется для лечения атопического дерматита средней и тяжелой степени тяжести у взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет, которым показана системная терапия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Сайбинкью должно начинаться и проводиться под контролем лечащего врача, имеющего опыт в диагностике и лечении заболеваний, по поводу которых назначается Сайбинкью (см. раздел 4.1).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Сайбинкью при лечении взрослых пациентов с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести составляет 100 мг или 200 мг 1 раз в сутки, исходя из индивидуальной цели лечения и потенциального риска нежелательных реакций. Препарат Сайбинкью можно применять в сочетании с лекарственными препаратами для лечения атопического дерматита для местного применения или в качестве монотерапии. Если после 24 недель лечения достаточная терапевтическая эффективность лечения препаратом Сайбинкью не достигнута, следует рассмотреть возможность его отмены. Препарат Сайбинкью не следует назначать пациентам с числом тромбоцитов $< 150 \times 10^3/\text{мм}^3$, абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$, абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) $< 1 \times 10^3/\text{мм}^3$ или концентрацией гемоглобина < 8 г/дл (см. раздел 4.4).

Пропуск дозы

Если прием дозы препарата пропущен, пациентам следует принять препарат как можно скорее, но не позднее чем за 12 часов до приема следующей дозы — в противном случае пропущенную дозу принимать не следует. После этого лечение продолжают по обычной схеме.

Временное прекращение лечения

Если у пациента развивается серьезная инфекция, сепсис или оппортунистическая инфекция, следует рассмотреть целесообразность отмены препарата Сайбинкью до достижения контроля над инфекцией (см. раздел 4.4).

При отклонении от нормы результатов лабораторных показателей может потребоваться временная отмена препарата согласно таблице 2 (см. раздел 4.4).

Межлекарственные взаимодействия

У пациентов, проходящих лечение мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (в частности, флувоксамином, флуконазолом), дозу препарата Сайбинкью уменьшают на 50 % — со 100 мг и 200 мг 1 раз в сутки до 50 мг и 100 мг 1 раз в сутки, соответственно (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Пациентам с легким нарушением функции почек (т. е. при расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) от 60 до < 90 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Как указано в таблице 1, у пациентов со средним (pCKФ от 30 до < 60 мл/мин) и тяжелым нарушением функции почек (pCKФ < 30 мл/мин) рекомендованную дозу препарата Сайбинкью следует снижать на 50 % (см. раздел 5.2). Применение препарата Сайбинкью не изучалось у пациентов с почечной недостаточностью терминальной стадии, находящихся на диализе.

Таблица 1. Коррекция дозы при нарушении функции почек

Стадия нарушения функции почек	Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKФ)	Коррекция дозы	
		Назначаемая доза 100 мг 1 раз в сутки	Назначаемая доза 200 мг 1 раз в сутки
Легкая	От 60 до < 90 мл/мин	Нет	Нет
Средняя	От 30 до < 60 мл/мин	Сайбинкью 50 мг 1 раз в сутки	Сайбинкью 100 мг 1 раз в сутки
Тяжелая	< 30 мл/мин	Сайбинкью 50 мг 1 раз в сутки	Сайбинкью 100 мг 1 раз в сутки

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд — Пью) или средней степени (класс В по классификации Чайлд — Пью) коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Сайбинкью не изучался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд — Пью), поэтому в этой группе пациентов его применять не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы для пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется. Данные о применении препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены.

Дети

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Безопасность и эффективность препарата Сайбинкью у детей в возрасте от 0 до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Сайбинкью следует принимать внутрь один раз в сутки примерно в одно и то же время каждый день вне зависимости от приема пищи.

Если при приеме препарата Сайбинкью возникает тошнота, снизить степень ее выраженности возможно приемом препарата с пищей.

Таблетки Сайбинкью следует проглатывать целиком, запивая водой, не разделяя, не раздавливая и не разжевывая их.

4.3. Противопоказания

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

Беременность.

Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Серьезные инфекции

Сообщалось о возникновении серьезных инфекций у пациентов, принимающих препарат Сайбинкью. Наиболее частыми серьезными инфекциями в клинических исследованиях были простой герпес, опоясывающий герпес и пневмония (см. раздел 4.8). У пациентов с активными, хроническими или рецидивирующими инфекциями до начала лечения следует тщательно взвесить риски и пользу от лечения препаратом Сайбинкью.

Во время лечения препаратом Сайбинкью и после его окончания за пациентами следует вести тщательное наблюдение с целью выявления признаков и симптомов инфекции. Пациенту, у которого во время лечения препаратом Сайбинкью развивается новая инфекция, следует провести срочное полное диагностическое обследование и назначить подходящую антимикробную терапию. За пациентом должно осуществляться тщательное наблюдение, а при неэффективности стандартной терапии препарат Сайбинкью следует отменить.

Туберкулез

Перед началом лечения препаратом Сайбинкью пациентам следует пройти скрининг на туберкулез; для пациентов, живущих в высоко эндемичных регионах по туберкулезу, следует рассмотреть целесообразность ежегодного скрининга. Препарат Сайбинкью не следует назначать пациентам с активным туберкулезом. Пациентам с новым диагнозом латентного туберкулеза или ранее не леченным латентным туберкулезом перед началом

лечения препаратом Сайбинкью следует назначить профилактическое лечение по поводу латентного туберкулеза.

Реактивация вируса

Сообщалось о случаях реактивации вирусов, включая вирус герпеса (в частности, опоясывающего герпеса и простого герпеса) в клинических исследованиях (см. раздел 4.8). Частота возникновения инфекций, опосредованных вирусом опоясывающего герпеса, была выше у пациентов в возрасте 65 лет и старше (см. раздел 4.8).

Перед началом и во время лечения препаратом Сайбинкью должен проводиться скрининг на вирусный гепатит в соответствии с клиническими рекомендациями. Пациенты с признаками активных инфекций гепатита В или гепатита С (с положительным результатом ПЦР на гепатит С) исключались из клинических исследований (см. раздел 5.2). Пациенты с отрицательным результатом исследования на поверхностный антиген вируса гепатита В, положительным результатом исследования на антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В и положительным результатом исследования на антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В проходили исследование на ДНК вируса гепатита В (hepatitis B virus — HBV). Пациенты, у которых обнаруживалась ДНК HBV на уровне выше нижнего предела количественного определения (НПКО), исключались из клинических исследований. Пациенты с отрицательным результатом исследования на ДНК HBV или результатом ниже НПКО могли начать лечение препаратом Сайбинкью, при этом у них производился мониторинг ДНК HBV. При обнаружении у пациента ДНК HBV следует проконсультироваться с гепатологом.

Вакцинация

Во время лечения препаратом Сайбинкью и непосредственно перед началом его использования не рекомендуется вакцинация живыми ослабленными вакцинами. До начала лечения препаратом Сайбинкью пациентам рекомендуется сделать все необходимые прививки в соответствии с действующими рекомендациями по проведению профилактической вакцинации, в том числе прививку от герпетической инфекции.

Венозная тромбоземболия

Сообщалось о возникновении явлений тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов, принимающих ингибиторы янус-киназ (Janus kinases — JAK), включая препарат Сайбинкью (см. раздел 4.8). При применении препарата Сайбинкью пациентами с высоким риском возникновения ТГВ/ТЭЛА следует соблюдать осторожность. Факторы риска, которые следует учитывать при определении риска возникновения ТГВ/ТЭЛА, включают в себя пожилой возраст, ожирение, наличие в анамнезе ТГВ/ТЭЛА, протромботического расстройства, прием комбинированных гормональных контрацептивов или гормонозаместительная терапия, обширное хирургическое вмешательство и длительную иммобилизацию. При возникновении

клинических признаков ТГВ/ТЭЛА лечение препаратом Сайбинкью следует прекратить; пациентам следует провести срочное обследование, а затем назначить подходящее лечение.

Злокачественные новообразования (включая немеланомный рак кожи)

В клинических исследованиях препарата Сайбинкью наблюдались случаи злокачественных новообразований (включая немеланомный рак кожи (НМРК)). Имеется недостаточно клинических данных для оценки потенциальной связи между лечением препаратом Сайбинкью и развитием злокачественных новообразований. В настоящий момент продолжается оценка его долгосрочной безопасности.

Перед назначением препарата Сайбинкью пациентам со злокачественными новообразованиями, не относящимися к успешно вылеченному НМРК и раку шейки матки *in situ*, и при рассмотрении целесообразности продолжения лечения препаратом Сайбинкью у пациентов, у которых возникло злокачественное новообразование, следует рассмотреть риски и пользу от лечения препаратом Сайбинкью. Пациентам с повышенным риском возникновения рака кожи рекомендуется проводить периодическое обследование кожи.

Отклонения от нормы результатов общего анализа крови

В клинических исследованиях подтвержденные эпизоды АЧЛ $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$ и числа тромбоцитов $< 50 \times 10^3/\text{мм}^3$ были зарегистрированы менее чем у 0,5 % пациентов. Препарат Сайбинкью не следует назначать пациентам с числом тромбоцитов $< 150 \times 10^3/\text{мм}^3$, АЧЛ $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$, АЧН $< 1 \times 10^3/\text{мм}^3$ или концентрацией гемоглобина < 8 г/дл (см. раздел 4.2). Число тромбоцитов и АЧЛ следует оценивать примерно после 4 недель лечения препаратом Сайбинкью и далее в соответствии с плановым ведением пациента (см. таблицу 2).

Липиды

Сообщалось о случаях повышения уровня липидов в крови при лечении препаратом Сайбинкью, степень выраженности которых зависела от дозы (см. раздел 4.8). Параметры липидного обмена следует оценивать примерно после 4 недель лечения препаратом Сайбинкью; далее ведение пациентов следует осуществлять в соответствии с клиническими руководствами по лечению гиперлипидемии. Влияние повышения показателей содержания липидов на частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность определено не было.

Мониторинг лабораторных показателей

Таблица 2. Рекомендации по мониторингу лабораторных показателей

Лабораторный показатель	Рекомендации по мониторингу	Действие
Число тромбоцитов	Перед началом лечения, после 4 недель лечения и далее по обычной схеме.	Если число тромбоцитов составляет $< 50 \times 10^3/\text{мм}^3$, лечение следует отменить.

Абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ)	Перед началом лечения, после 4 недель лечения и далее по обычной схеме.	Если АЧЛ $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$, лечение следует временно отменить. Его можно возобновить, как только АЧЛ будет выше этого значения. При подтверждении лечение следует отменить.
Параметры липидного обмена	Перед началом лечения, после 4 недель лечения и далее в соответствии с клиническими руководствами по лечению гиперлипидемии.	За пациентами следует осуществлять наблюдение в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможность влияния других лекарственных препаратов на фармакокинетику аброцитиниба

Аброцитиниб подвергается метаболизму преимущественно изоферментами CYP2C19 и CYP2C9; его активные метаболиты выводятся почками, являясь субстратами переносчика органических анионов 3 (organic anion transporter 3 — OAT3). Таким образом, на воздействие аброцитиниба и (или) его активных метаболитов могут влиять лекарственные препараты, которые являются мощными ингибиторами или индукторами изоферментов CYP2C19 или CYP2C9 или ингибиторами переносчика OAT3. Коррекция дозы препарата (в зависимости от ситуации) на основании этих данных описана в разделе 4.2.

Совместное применение с ингибиторами изоферментов CYP2C19/CYP2C9

При совместном применении препарата Сайбинкью 100 мг с флувоксамином (мощный ингибитор изофермента CYP2C19 и умеренный ингибитор изофермента CYP3A) и флуконазолом (мощный ингибитор изофермента CYP2C19, умеренный ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A) степень воздействия активного компонента

аброцитиниба (см. раздел 5.2) повышалась на 91 % и 155 %, соответственно, по сравнению с его применением в качестве монотерапии.

Совместное применение с индукторами изоферментов CYP2C19/CYP2C9

Прием препарата Сайбинкью в дозе 200 мг после многократного введения рифампина (мощного индуктора изоферментов CYP) приводил к снижению воздействия активного компонента аброцитиниба примерно на 56 %. Препарат Сайбинкью не рекомендуется применять совместно с мощными индукторами изоферментов CYP (в частности, рифампином).

Совместное применение с ингибиторами переносчика OAT3

Прием препарата Сайбинкью в дозе 200 мг вместе с пробенецидом (ингибитором переносчика OAT3) приводил к повышению воздействия активного компонента аброцитиниба примерно на 66 %. Эти изменения не были клинически значимыми, и коррекция дозы в таких случаях не требуется.

Способность препарата Сайбинкью влиять на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Аброцитиниб или его метаболиты не проявляли значимую ингибирующую или индуцирующую активность *in vitro* в отношении изоферментов цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) или уридиндифосфатглюкурозилтрансфераз (UGT) (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7). Аброцитиниб *in vitro* ингибирует P-гликопротеин (P-glycoprotein — P-gp), переносчик органических анионов 3 (OAT3), переносчик органических катионов 1 (OCT1), белок множественной резистентности и выведения токсинов (multidrug and toxin compound extrusion protein — MATE) 1/2K и белок резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein — BCRP) и не ингибирует полипептид-переносчик органических анионов (organic anion transporting polypeptide — OATP) 1B1/1B3, насос для экспорта желчных кислот (bile salt export pump — BSEP), OAT1 и OCT2 в клинически значимых концентрациях. Для метаболитов характерен такой же риск ингибирования переносчика, что и для аброцитиниба.

Препарат Сайбинкью не оказывал клинически значимых эффектов в исследованиях межлекарственных взаимодействий с пероральными контрацептивами (в частности этинилэстрадиолом/левоноргестрелом), а также субстратами BCRP и OAT3 (в частности розувастатином), MATE1/2K (в частности метформином) и CYP3A4 (в частности мидазоламом). При однократном применении препарата Сайбинкью в дозе 200 мг совместно с дабигатрана этексилатом (субстрат P-гликопротеина) значения AUC_{inf} и C_{max} дабигатрана повышались примерно на 53 % и 40 %, соответственно, по сравнению с его применением в виде монотерапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с сохраненной репродуктивной функцией следует порекомендовать применять эффективную контрацепцию во время лечения препаратом Сайбинкью и в течение 1 месяца после приема последней дозы. Женщинам с сохраненной репродуктивной функцией следует рассмотреть планирование и предупреждение беременности.

Беременность

Данные о применении препарата Сайбинкью у беременных женщин ограничены или отсутствуют. Исследования на животных продемонстрировали его репродуктивную токсичность. Было показано, что препарат Сайбинкью приводит к изменениям скелета у беременных крыс и кроликов и влияет на роды, а также перинатальное и постнатальное развитие у беременных крыс (см. раздел 5.3). Препарат Сайбинкью противопоказан при применении во время беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Отсутствуют данные о выделении препарата Сайбинкью (или его метаболитов) с грудным молоком, влиянии на детей, находящихся на грудном вскармливании, а также влиянии на выработку молока. Препарат Сайбинкью выделялся в грудное молоко у лактирующих крыс. Риск для новорожденных/грудных детей исключить невозможно; препарат Сайбинкью противопоказан женщинам в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

Фертильность

Исходя из результатов исследований на крысах, применение препарата Сайбинкью внутрь может приводить к временному снижению фертильности у женщин с сохраненной репродуктивной функцией. Влияние на фертильность самок крыс было обратимым через 1 месяц после прекращения перорального введения препарата Сайбинкью (см. раздел 5.3).

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

Препарат Сайбинкью не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами или влияет на нее в незначительной степени. Пациенты должны быть предупреждены о возможности развития головокружения. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые возникали у $\geq 2\%$ пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в плацебо-контролируемых исследованиях, были

тошнота (10,3 %), головная боль (6,8 %), простой герпес (3,8 %), акне (3,2 %), повышение уровня креатинфосфокиназы в крови (2,6 %), головокружение (2,3 %) и рвота (2,3 %). Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями у пациентов с атопическим дерматитом были инфекции (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

В клинических исследованиях препарата Сайбинкью при атопическом дерматите всего приняло участие 2856 пациентов, что соответствует объему потребления, равному 1614 пациенто-годам. У 606 пациентов период приема препарата Сайбинкью составил более 1 года. Был проведен совокупный анализ результатов четырех плацебо-контролируемых исследований (в ходе которых 608 пациентов принимали препарат Сайбинкью в дозе 100 мг 1 р./сут., 590 пациентов — препарат Сайбинкью в дозе 200 мг 1 р./сут., а 342 пациента — плацебо) с целью оценки безопасности препарата Сайбинкью в сравнении с плацебо при применении сроком до 16 недель.

В таблице 3 перечислены нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях с участием пациентов с атопическим дерматитом. Нежелательные реакции представлены по системно-органным классам (СОК) и частоте. Частота развития определяется так: 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). В каждой частотной группе нежелательные реакции расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 3. Нежелательные реакции

Класс систем органов	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
Инфекции и инвазии		Простой герпес ^а	Опоясывающий герпес ^б
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения Лимфопения
Нарушения метаболизма и питания			Гиперлипидемия ^в
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль Головокружение	
Нарушения со стороны сосудов			Венозная тромбоемболия ^г
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Рвота Боль в верхней части живота	

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение уровня креатинфосфокиназы	

- а. Простой герпес включает в себя лабиальный герпес, офтальмологический простой герпес, герпес половых органов и дерматит, вызванный вирусом герпеса.
- б. Опоясывающий герпес включает в себя офтальмологический опоясывающий герпес.
- в. Гиперлипидемия включает в себя дислипидемию и гиперхолестеринемию.
- г. Венозная тромбоземболия включает в себя тромбоземболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции в целом

В плацебо-контролируемых исследованиях длительностью до 16 недель инфекции были зарегистрированы у 26,3 % пациентов, принимавших плацебо, и 35,2 % и 34,6 % пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозах 100 мг и 200 мг, соответственно. Большинство инфекций имели легкую или среднюю степень выраженности.

Серьезные инфекции

В плацебо-контролируемых исследованиях длительностью до 16 недель серьезные инфекции были зарегистрированы у 2 пациентов (2,31 на 100 пациенто-лет), принимавших плацебо, 6 пациентов (3,80 на 100 пациенто-лет), принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг, и 2 пациентов (1,28 на 100 пациенто-лет), принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг. Среди всех пациентов, принимавших препарат Сайбинкью, в том числе в долгосрочном расширенном исследовании, серьезные инфекции были зарегистрированы у 17 пациентов (2,65 на 100 пациенто-лет), принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг, и 24 пациентов (2,33 на 100 пациенто-лет), принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг. Наиболее частыми серьезными инфекциями были простой герпес, опоясывающий герпес и пневмония (см. раздел 4.4).

Опportunистические инфекции

Все случаи опportunистических инфекций представляли собой случаи мультидерматомного кожного опоясывающего герпеса. Среди всех пациентов, принимавших препарат Сайбинкью, в том числе в долгосрочном расширенном исследовании, опportunистические инфекции были зарегистрированы у 1 пациента (0,16 на 100 пациенто-лет), принимавшего препарат Сайбинкью в дозе 100 мг, и 9 пациентов (0,87 на 100 пациенто-лет), принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг. Большинство случаев опportunистического опоясывающего герпеса имели легкую или среднюю степень выраженности.

Венозная тромбоземболия

Среди всех пациентов, принимавших препарат Сайбинкью, в том числе в долгосрочных расширенных исследованиях, ТЭЛА была зарегистрирована у 3 пациентов (0,18 на

100 пациенто-лет), принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг. ТГВ был зарегистрирован у 2 пациентов (0,09 на 100 пациенто-лет), принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг (см. раздел 4.4).

Тромбоцитопения

В плацебо-контролируемых исследованиях длительностью до 16 недель лечение препаратом Сайбинкью сопровождалось снижением числа тромбоцитов, степень выраженности которого зависела от дозы препарата. Наибольшая выраженность влияния на тромбоциты наблюдалась в течение первых четырех недель лечения, после чего число тромбоцитов возвращалось к исходному несмотря на продолжение лечения. Подтвержденное число тромбоцитов $< 50 \times 10^3/\text{мм}^3$ было зарегистрировано у 1 пациента (0,1 %), принимавшего препарат Сайбинкью в дозе 200 мг, и ни у одного из пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг или плацебо. Среди всех пациентов, принимавших препарат Сайбинкью, в том числе в долгосрочном расширенном исследовании, подтвержденное число тромбоцитов $< 50 \times 10^3/\text{мм}^3$ было зарегистрировано у 2 пациентов (0,1 %), принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг (см. раздел 4.4).

Лимфопения

В плацебо-контролируемых исследованиях длительностью до 16 недель подтвержденные значения АЧЛ $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$ были зарегистрированы у 2 пациентов (0,3 %), принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг, и ни у одного из пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг или плацебо. Оба случая произошли в первые четыре недели приема препарата. Среди всех пациентов, принимавших препарат Сайбинкью, в том числе в долгосрочном расширенном исследовании, подтвержденные значения АЧЛ $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$ были зарегистрированы у 4 пациентов (0,1 %), принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг, и ни у одного из пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг (см. раздел 4.4).

Повышение концентрации липидов

В плацебо-контролируемых исследованиях длительностью до 16 недель наблюдалось связанное с дозой относительное увеличение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-холестерина), общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-холестерина) на неделе 4 в сравнении с плацебо, и эти показатели оставались повышенными вплоть до итогового визита периода лечения. Изменений соотношения ЛПНП/ЛПВП и содержания триглицеридов не наблюдалось. Явления, связанные с гиперлипидемией, были зарегистрированы у 1 пациента (0,2 %), принимавшего препарат Сайбинкью в дозе 100 мг, у 7 пациентов (1,2 %), принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг, и ни у одного из пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.4).

Повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК)

В плацебо-контролируемых исследованиях длительностью до 16 недель повышение концентрации КФК в крови было зарегистрировано у 1,5 % пациентов, принимавших

плацебо, 2,3 % пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг, и 2,9 % пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг. Все случаи повышения концентрации КФК были преходящими; ни один из них не привел к прекращению участия пациента в исследовании. В клинических исследованиях не было зарегистрировано случаев рабдомиолиза.

Тошнота

Тошнота чаще всего возникала в первую неделю лечения препаратом Сайбинкью и обычно разрешалась при продолжении лечения. Медиана длительности тошноты составила 15 дней. Большинство из этих случаев имели легкую или среднюю степень тяжести.

Пациенты пожилого возраста

В исследованиях препарата Сайбинкью приняли участие 145 пациентов в возрасте 65 лет и старше. Профиль безопасности препарата у пациентов пожилого возраста был аналогичен его профилю безопасности у взрослых в целом. Среди пациентов в возрасте 65 лет и старше доля пациентов, досрочно прекративших участие в клинических исследованиях, была выше, чем среди пациентов более молодого возраста. Среди всех пациентов, принимавших препарат Сайбинкью, в том числе в долгосрочном расширенном исследовании, подтвержденные значения АЧЛ $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$ были зарегистрированы только у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Среди пациентов в возрасте 65 лет и старше была выше доля пациентов, у которых были зарегистрированы значения числа тромбоцитов $< 75 \times 10^3/\text{мм}^3$. Среди пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимавших препарат Сайбинкью, частота возникновения опоясывающего герпеса (7,40 на 100 пациенто-лет) была выше, чем среди пациентов в возрасте от 18 до < 65 лет (3,44 на 100 пациенто-лет) и пациентов в возрасте < 18 лет (2,12 на 100 пациенто-лет). Данные о применении препарата у пациентов старше 75 лет ограничены.

Дети

Фармакокинетика, безопасность и эффективность препарата Сайбинкью у пациентов в возрасте младше 12 лет не установлена.

Среди 2856 пациентов с атопическим дерматитом, принимавших препарат Сайбинкью, в клинических исследованиях участвовало 364 подростка (в возрасте от 12 до < 18 лет). Профиль безопасности препарата в исследованиях с участием подростков с атопическим дерматитом был аналогичен его профилю безопасности у взрослых. Среди пациентов подросткового возраста не было зарегистрировано случаев снижения числа тромбоцитов $< 75 \times 10^3/\text{мм}^3$ или АЧЛ $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$.

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: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.ru

<http://www.roszdravnadzor.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. Нур-Султан, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Тел.: +7 (7172) 78-99-02

Эл.почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

Препарат Сайбинкью применялся в клинических исследованиях перорально в однократных дозах, достигавших 800 мг. Опыт передозировки препаратом Сайбинкью отсутствует. Специфический антидот при передозировке препаратом Сайбинкью отсутствует. В случае передозировки рекомендуется наблюдать пациента на предмет возникновения признаков и симптомов нежелательных реакций. Следует применять симптоматическую и поддерживающую терапию.

Данные о фармакокинетике препарата при однократном приеме внутрь в дозах до 800 мг (включительно) здоровыми взрослыми добровольцами позволяют предположить, что более 90 % введенной дозы выводится в течение 48 часов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие препараты, применяемые в дерматологии; средства для лечения дерматита, кроме кортикостероидов.

Код АТХ: D11AH08.

Механизм действия

Аброцитиниб представляет собой ингибитор Янус-киназы 1-го типа (Janus kinase — JAK1). Янус-киназы — внутриклеточные ферменты, которые передают сигналы, генерируемые в результате взаимодействия цитокина или фактора роста с рецептором на клеточной мембране, влияя на клеточные процессы гематопоеза и функционирования клеток иммунной системы. В рамках сигнального пути JAK фосфорилируют и активируют передатчики сигнала и активаторы транскрипции (Signal Transducers and Activators of Transcription — STAT), которые модулируют внутриклеточную активность, включая экспрессию генов. Аброцитиниб модулирует этот сигнальный путь, воздействуя на JAK1 и предотвращая фосфорилирование и активацию STAT.

Аброцитиниб обратимо и избирательно ингибирует JAK1, блокируя участок связывания аденозинтрифосфата (АТФ). В бесклеточном изолированном ферментативном анализе аброцитиниб проявлял биохимическую избирательность к JAK1 среди других изоформ JAK (JAK2 (в 28 раз), JAK3 (в > 340 раз) и тирозинкиназы (ТЮК) 2 (в 43 раза), а также даже более высокую избирательность в более широком кинеме. На клеточном уровне ферменты JAK передают сигналы парами (JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/ТЮК2, JAK2/JAK2, JAK2/ТЮК2); аброцитиниб больше ингибирует цитокин-индуцированное фосфорилирование STAT, опосредованное рецепторами, которые используют JAK1, а не только JAK2 или пары JAK2/ТЮК2. Значение ингибирования конкретных ферментов JAK для терапевтической эффективности в настоящее время неизвестно. Исходное соединение и его активные метаболиты ингибируют цитокиновые сигнальные пути с одинаковой степенью избирательности.

Фармакодинамические эффекты

Лечение аброцитинибом приводило к дозозависимому снижению содержания маркеров воспаления в сыворотке крови, в том числе высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), интерлейкина-31 (ИЛ-31) и хемокина, регулируемого тимусом и активацией (thymus and activation-regulated chemokine — TARC). Эти показатели возвращались к исходным значениям в течение 4 недель после отмены препарата.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность аброцитиниба в качестве монотерапии и в комбинации с фоновой терапией местными лекарственными препаратами оценивались в трех основных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (MONO-1, MONO-2 и COMPARE) с участием 1616 пациентов в возрасте 12 лет и старше со средним и тяжелым атопическим дерматитом, который диагностировался по шкале общей оценки исследователем (Investigator's Global Assessment — IGA) 3 балла и выше, индексе распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index — EASI) ≥ 16 , площади пораженной поверхности тела (body surface area — BSA) $\geq 10\%$ и по числовой рейтинговой шкале максимального зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale — PP-NRS) 4 и более баллов на исходном визите перед рандомизацией.

В этих исследованиях участвовали пациенты, у которых оказались неэффективными применявшиеся ранее местные препараты, или пациенты, которым местные препараты были противопоказаны, а также пациенты, которые ранее применяли системные препараты,

включая дупилумаб. В каждом из основных исследований более 40 % пациентов ранее получали системную терапию. В исследованиях MONO-1 и MONO-2 6 % пациентов ранее получали дупилумаб; в исследовании COMPARE предшествующее применение дупилумаба не разрешалось.

Соответствующие критериям пациенты, которые участвовали в первоначальных исследованиях, могли быть включены в долгосрочное расширенное исследование EXTEND, если они прошли весь период лечения в каком-либо из основных квалификационных первоначальных исследований.

В исследованиях MONO-1, MONO-2 и COMPARE оценивались такие первичные конечные точки, как ответ IGA и EASI 75 на неделе 12. Ключевые вторичные конечные точки в исследованиях MONO-1 и MONO-2 включали в себя улучшение степени тяжести до 4 и более баллов по шкале PP-NRS (PP-NRS4) на неделе 12 и изменение балла по шкале оценки зуда и симптомов атопического дерматита (Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis — PSAAD) по сравнению с исходным уровнем на неделе 12. Шкала PSAAD, состоящая из 11 пунктов, представляет собой заполняемый пациентом инструмент за предшествующий 24-часовой период для оценки степени ключевых симптомов и признаков атопического дерматита, включая зуд, боль, сухость кожи, шелушение, трещины, волдыри, красноту, изменение цвета кожи, кровотечение, жидкость и отек. Ключевые вторичные конечные точки в исследовании COMPARE включали в себя ответ PP-NRS4 на неделе 2, а также ответ IGA и EASI-75 на неделе 16. Дизайн основных и долгосрочных расширенных исследований представлен в таблице 4.

Таблица 4. Сводная информация о клинических исследованиях

Название исследования (тип схемы) Продолжительность лечения	Популяция (число рандомизированных пациентов)	Группы лечения	Первичные и ключевые вторичные конечные точки
MONO-1 (монотерапия) 12 недель	Взрослые и подростки (387)	<ul style="list-style-type: none"> • Аброцитиниб 200 мг 1 р./сут. • Аброцитиниб 100 мг 1 р./сут. • Плацебо 	Первичные <ul style="list-style-type: none"> • Ответ IGA^a на неделе 12 • Ответ EASI-75^b на неделе 12 Ключевые вторичные <ul style="list-style-type: none"> • Ответ PP-NRS4^b на неделях 2, 4 и 12 • Изменение балла по шкале PSAAD^c на неделе 12 относительно исходного уровня
MONO-2 (монотерапия) 12 недель	Взрослые и подростки (391)	<ul style="list-style-type: none"> • Аброцитиниб 200 мг 1 р./сут. • Аброцитиниб 100 мг 1 р./сут. • Плацебо 	Первичные <ul style="list-style-type: none"> • Ответ IGA на неделе 12 • Ответ EASI-75 на неделе 12 Ключевые вторичные <ul style="list-style-type: none"> • Ответ PP-NRS4 на неделях 2, 4 и 12 • Изменение балла по шкале PSAAD на неделе 12 относительно исходного уровня
COMPARE (комбинированная терапия) 16 недель	Взрослые пациенты (838)	<ul style="list-style-type: none"> • Аброцитиниб 200 мг 1 р./сут. • Аброцитиниб 100 мг 1 р./сут. • Плацебо 	Первичные <ul style="list-style-type: none"> • Ответ IGA на неделе 12 • Ответ EASI-75 на неделе 12

Таблица 4. Сводная информация о клинических исследованиях

Название исследования (тип схемы) Продолжительность лечения	Популяция (число рандомизированных пациентов)	Группы лечения	Первичные и ключевые вторичные конечные точки
		<ul style="list-style-type: none"> Дупилумаб 300 мг 2 р./сут. п/к^д <p>Все пациенты получали фоновую терапию местными лекарственными препаратами</p>	<p>Ключевые вторичные</p> <ul style="list-style-type: none"> Ответ PP-NRS4 на неделе 2 Ответ IGA на неделе 16 Ответ EASI-75 на неделе 16
EXTEND (долгосрочное расширенное исследование) различная	Взрослые и подростки (около 2300)	<ul style="list-style-type: none"> Аброцитиниб 200 мг 1 р./сут. Аброцитиниб 100 мг 1 р./сут. 	<p>Первичная</p> <ul style="list-style-type: none"> Долгосрочная безопасность

Первичные и ключевые вторичные конечные точки контролировали на множественность.

Сокращения: EASI — индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index); IGA — общая оценка исследователем (Investigator's Global Assessment); PP-NRS — числовая рейтинговая шкала максимального зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale); PSAAD — шкала оценки зуда и симптомов атопического дерматита (Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis); 1 р./сут. — один раз в сутки; 1 р./2 нед. — один раз в две недели; п/к — подкожно.

- Ответ IGA соответствует достижению чистой (0) или почти чистой кожи (1) (по 5-балльной шкале) и снижению на ≥ 2 балла по сравнению с исходным значением.
- Ответ EASI-75 соответствует улучшению балла по шкале EASI на ≥ 75 % по сравнению с исходным значением.
- Ответ PP-NRS4 соответствует улучшению на ≥ 4 балла по шкале PP-NRS.
- Шкала PSAAD варьирует от 0 до 10 баллов; чем выше балл, тем выше степень выраженности симптомов атопического дерматита.
- Лечение дупилумабом в исследовании COMPARE: 600 мг в день 1, далее по 300 мг 1 р./2 нед.

Клинический ответ

Лечение аброцитинибом в дозе 100 мг и 200 мг 1 р./сут. в виде монотерапии или в сочетании с фоновой местной лекарственной терапией приводило к снижению степени выраженности объективных признаков атопического дерматита и зуда по оценке пациентов.

Исследования препарата в виде монотерапии

В обоих основных исследованиях в режиме монотерапии (MONO-1, MONO-2) доля пациентов, достигших ответа IGA и (или) EASI-75 на неделе 12, среди пациентов, принимавших аброцитиниб в дозах 100 мг или 200 мг 1 р./сут., была значительно выше, чем в группе плацебо (см. таблицу 5).

В группах аброцитиниба 100 мг и 200 мг 1 р./сут. значительно более высокая доля пациентов достигала ответа PP-NRS4 (определяемого как улучшение степени тяжести на ≥ 4 балла по шкале PP-NRS), чем в группе плацебо, уже на неделе 2; эти различия

сохранялись до недели 12. В группах аброцитиниба 100 мг и 200 мг 1 р./сут. значительно более высокая доля пациентов достигала ответа PP-NRS4, чем в группе плацебо, к дню 6 и дню 3 (через 2 дня после первого приема препарата), соответственно (см. таблицу 5).

Таблица 5. Результаты анализа эффективности аброцитиниба в виде монотерапии на неделе 12

	MONO-1			MONO-2		
	ABR		Плацебо N = 77	ABR		Плацебо N = 78
	200 мг 1 р./сут. N = 154	100 мг 1 р./сут. N = 156		200 мг 1 р./сут. N = 155	100 мг 1 р./сут. N = 158	
	% пациентов с ответом на лечение (95 % ДИ)					
IGA 0 или 1 ^a	43,8 ^ж (35,9; 51,7)	23,7 ^п (17,0; 30,4)	7,9 (1,8; 14,0)	38,1 ^ж (30,4; 45,7)	28,4 ^с (21,3; 35,5)	9,1 (2,7; 15,5)
EASI-50 ^б	75,8 ^п (69,0; 82,6)	57,7 ^п (49,9; 65,4)	22,4 (13,0; 31,7)	79,9 ^п (73,5; 86,2)	68,4 ^п (61,1; 75,7)	19,5 (10,6; 28,3)
EASI-75 ^б	62,7 ^ж (55,1; 70,4)	39,7 ^ж (32,1; 47,4)	11,8 (4,6; 19,1)	61,0 ^ж (53,3; 68,7)	44,5 ^ж (36,7; 52,3)	10,4 (3,6; 17,2)
EASI-90 ^б	38,6 ^п (30,8; 46,3)	18,6 ^п (12,5; 24,7)	5,3 (0,2; 10,3)	37,7 ^п (30,0; 45,3)	23,9 ^п (17,2; 30,6)	3,9 (0,0; 8,2)
EASI-100 ^б	13,1 ^п (7,7; 18,4)	6,4 ^з (2,6; 10,3)	0 (0,0; 4,7)	7,1 ^з (3,1; 11,2)	5,2 ^з (1,7; 8,6)	0 (0,0; 4,7)
PP-NRS4 ^{б,г}	57,2 ^ж (48,8; 65,6)	37,7 ^с (29,2; 46,3)	15,3 (6,6; 24,0)	55,3 ^ж (47,2; 63,5)	45,2 ^ж (37,1; 53,3)	11,5 (4,1; 19,0)
PP-NRS (0 или 1)	35,4 ^п (27,2; 43,6)	21,1 ^п (13,9; 28,4)	3,2 (0,0; 7,5)	32,4 ^п (24,5; 40,2)	21,3 ^п (14,5; 28,0)	5,5 (0,3; 10,7)
	Изменение относительно исходного уровня, % (95 % ДИ)					
CHK EASI	-73,5 ^п (-79,1; -68,0)	-57,5 ^п (-63,1; -51,9)	-28,4 (-36,5; -20,3)	-73,3 ^п (-79,7; -66,9)	-60,0 ^п (-66,5; -53,6)	-28,6 (-38,4; -18,8)
CHK PP-NRS	-56,5 ^п (-63,6; -49,5)	-39,5 ^п (-46,7; -32,3)	-19,5 (-30,0; -9,0)	-56,9 ^п (-64,0; -49,8)	-43,5 ^к (-50,7; -36,3)	-20,8 (-31,6; -9,9)
CHK SCORAD	-55,1 ^п (-60,1; -50,2)	-41,5 ^п (-46,5; -36,5)	-21,6 (-28,7; -14,5)	-56,2 ^п (-61,2; -51,1)	-45,8 ^к (-50,9; -40,7)	-22,7 (-30,4; -15,1)

Таблица 5. Результаты анализа эффективности аброцитиниба в виде монотерапии на неделе 12

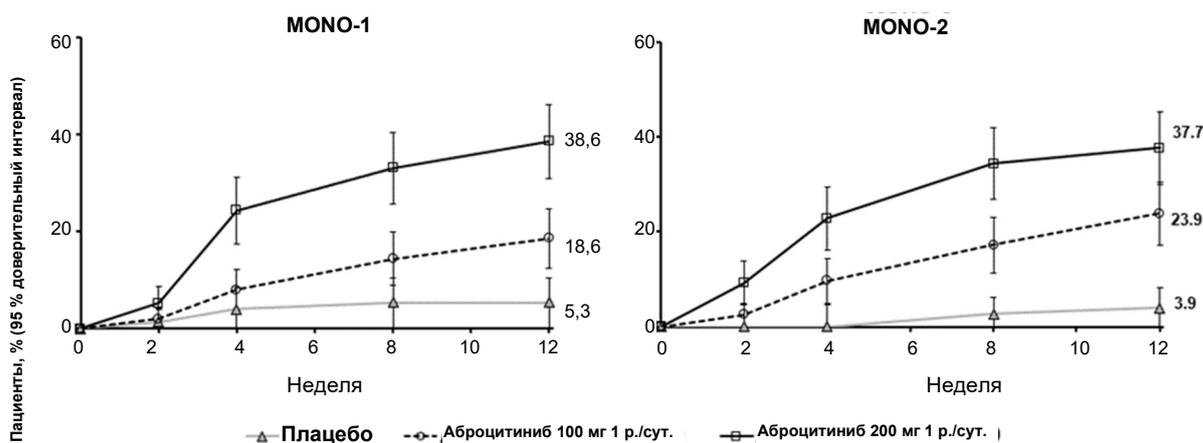
	MONO-1			MONO-2		
	ABR		Плацебо N = 77	ABR		Плацебо N = 78
	200 мг 1 р./сут. N = 154	100 мг 1 р./сут. N = 156		200 мг 1 р./сут. N = 155	100 мг 1 р./сут. N = 158	
	Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)					
CHK	-3,2 ^ж	-2,2 ^а	-1,1	-3,0 ^ж	-2,4 ^ж	-0,8
PSAAD	(-3,6; -2,8)	(-2,6; -1,9)	(-1,7; -0,6)	(-3,3; -2,7)	(-2,8; -2,1)	(-1,3; -0,3)

Сокращения: ABR — аброцитиниб; ДИ — доверительный интервал; EASI — индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index); CHK — среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов; IGA — общая оценка исследователя (Investigator Global Assessment); N — число пациентов, прошедших рандомизацию; PP-NRS — численная рейтинговая шкала оценки максимального зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale); PSAAD — шкала оценки зуда и симптомов атопического дерматита (Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis); 1 р./сут. — один раз в сутки; SCORAD — шкала оценки атопического дерматита (SCORing Atopic Dermatitis).

- а. Пациенты с ответом по шкале IGA — пациенты, достигшие балла по шкале IGA, соответствующего чистой (0) или почти чистой коже (1) (по 5-балльной шкале) и снижения значения на ≥ 2 балла по сравнению с исходным значением.
- б. Пациенты с ответом EASI-50, EASI-75, EASI-90 и EASI-100 — пациенты с улучшением по шкале EASI на $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ и $\geq 100\%$ по сравнению с исходным значением.
- в. Доля пациентов, достигших ответа PP-NRS4 на неделях 2, 4 и 8 в исследованиях MONO-1 и MONO-2, среди пациентов, принимавших аброцитиниб 200 мг и 100 мг 1 р./сут. была выше, чем в группе плацебо.
- г. Пациенты с ответом PP-NRS4 — пациенты с улучшением балла по шкале PP-NRS на ≥ 4 балла по сравнению с исходным значением.
- д. $p < 0,01$ с контролем множественности по сравнению с плацебо.
- е. $p < 0,001$ с контролем множественности по сравнению с плацебо.
- ж. $p < 0,0001$ с контролем множественности по сравнению с плацебо.
- з. Номинальное значение $p < 0,05$ в сравнении с плацебо.
- и. Номинальное значение $p < 0,01$ в сравнении с плацебо.
- к. Номинальное значение $p < 0,001$ в сравнении с плацебо.
- л. Номинальное значение $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо.

На рисунках 1 и 2 показана динамика доли пациентов, которые достигли ответа по критериям EASI-90 и PP-NRS4 в исследованиях MONO-1 и MONO-2.

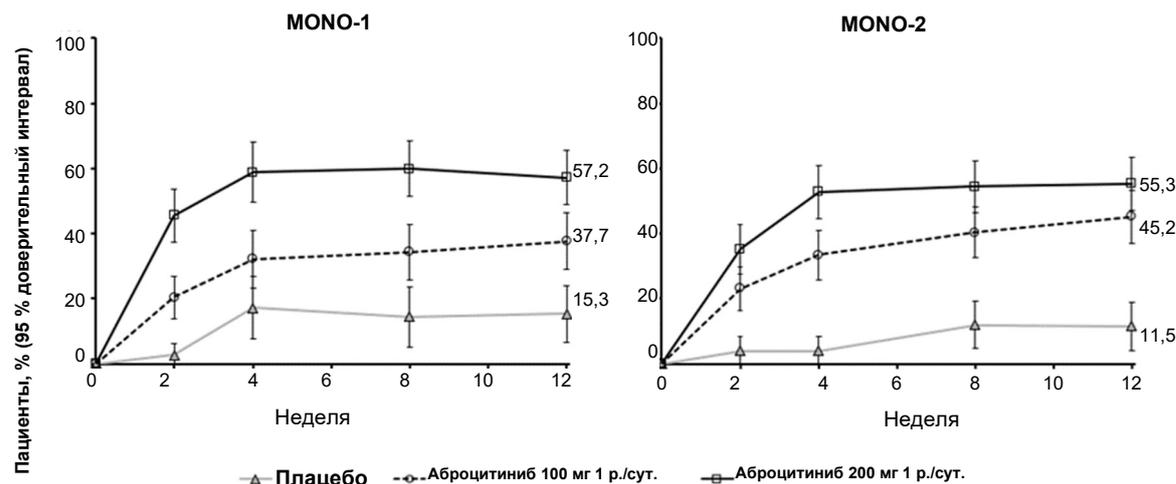
Рисунок 1. Динамика доли пациентов, достигших ответа EASI-90 в исследованиях MONO-1 и MONO-2



Сокращения: EASI — индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index); 1 р./сут. — один раз в сутки.

Ответ EASI-90 соответствует улучшению балла по шкале EASI на $\geq 90\%$ по сравнению с исходным значением.

Рисунок 2. Динамика доли пациентов, достигших ответа PP-NRS4 в исследованиях MONO-1 и MONO-2



Сокращения: PP-NRS — числовая рейтинговая шкала максимального зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale); 1 р./сут. — один раз в сутки.

Пациенты с ответом по шкале PP-NRS4 — пациенты с улучшением балла по числовой рейтинговой шкале максимального зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale — PP-NRS) на ≥ 4 балла по сравнению с исходным значением.

Эффективность лечения в различных подгруппах (в зависимости от массы тела, возраста, пола, расы и предшествующего лечения иммунодепрессивными средствами) в исследованиях MONO-1 и MONO-2 была аналогична эффективности лечения в общей популяции исследования.

Исследование комбинированной терапии

В основном исследовании комбинированной терапии (COMPARE) доля пациентов, достигших ответа IGA или EASI-75 на неделе 12, среди пациентов, принимавших

аброцитиниб 100 мг или 200 мг 1 р./сут., была значительно выше, чем в группе плацебо (см. таблицу 6).

В группах аброцитиниба 100 мг и 200 мг 1 р./сут. значительно более высокая доля пациентов достигала ответа PP-NRS4, чем в группе плацебо, к дню 9 и дню 4, соответственно; на неделе 2 и неделе 16 этот показатель в обеих группах аброцитиниба по-прежнему оставался значительно выше, чем в группе плацебо.

В группе аброцитиниба 200 мг 1 р./сут. значительно более высокая доля пациентов достигала ответа PP-NRS4, чем в группе дупилумаба, уже ко дню 4, оставаясь статистически значимо более высокой, чем в группе дупилумаба, на неделе 2. Доля пациентов, достигших ответа PP-NRS4 на неделе 2, в группах аброцитиниба 100 мг 1 р./сут. и дупилумаба была аналогичной.

Таблица 6. Результаты анализа эффективности аброцитиниба в сочетании с сопутствующей местной терапией

	Неделя 2				Неделя 12				Неделя 16			
	ABR		PBO N = 131	DUP N = 243	ABR		PBO N = 131	DUP N = 243	ABR		PBO N = 131	DUP N = 243
	200 мг N = 226	100 мг N = 238			200 мг N = 226	100 мг N = 238			200 мг N = 226	100 мг N = 238		
	% пациентов с ответом на лечение											
IGA 0 или 1 ^a	18,4 ^и	15,2 ^з	6,3	4,7	48,4 ^л	36,6 ^л	14,0	36,5	47,5 ^л	34,8 ^л	12,9	38,8
EASI-50 ^б	60,5 ^к	53,1 ^к	21,9	35,7	86,3 ^к	75,3 ^к	52,7	80,9	87,3 ^к	81,2 ^к	57,3	84,1
EASI-75 ^б	30,0 ^к	25,4 ^и	10,9	14,0	70,3 ^л	58,7 ^л	27,1	58,1	71,0 ^л	60,3 ^л	30,6	65,5
EASI-90 ^б	11,2 ^з	8,3 ^ж	2,3	2,6	46,1 ^к	36,6 ^к	10,1	34,9	48,9 ^к	38,0 ^к	11,3	38,8
EASI-100 ^б	4,5 ^ж	1,3	0	0,4	12,3 ^и	8,1 ^з	1,6	6,6	13,6 ^з	12,7 ^з	4,0	5,2
PP-NRS4 ^в	49,1 ^д е	31,8 ^г	13,8	26,4	63,1 ^к	47,5 ^и	28,9	54,5	62,8 ^к	47,0 ^з	28,7	57,1
PP-NRS (0 или 1)	15,0 ^з	8,9	4,6	4,6	36,9 ^к	21,1 ^и	7,4	24,9	32,0 ^и	24,7 ^ж	11,7	24,2
	Изменение относительно исходного уровня, %											
CHK EASI	—	—	-21,2	-38,8	—	—	-47,7	-75,4	—	—	-53,8	-80,2
CHK PP-NRS	—	—	-19,5	-29,3	—	—	-30,4	-54,8	—	—	-30,3	-58,5
CHK SCORAD	—	—	-18,1	-27,7	—	—	-33,5	-58,4	—	—	-38,8	-61,9
	Изменение относительно исходного уровня											
CHK PSAAD	-2,3 ^к	-1,8 ^к	-0,9	-1,6	-3,6 ^к	-2,7 ^к	-1,6	-3,2	-3,6 ^к	-2,8 ^к	-1,7	-3,4

Сокращения: ABR — аброцитиниб; DUP — дупилумаб; EASI — индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index); CHK — среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов; N — число пациентов, прошедших рандомизацию; PBO — плацебо; PP-NRS — числовая рейтинговая шкала максимального зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale); PSAAD — шкала оценки зуда и симптомов атопического дерматита (Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis); SCORAD — шкала оценки атопического дерматита (SCORing Atopic Dermatitis).

- ^a. Пациенты с ответом по шкале IGA — пациенты, достигшие балла по шкале IGA, соответствующего чистой (0) или почти чистой коже (1) (по 5-балльной шкале) и снижения значения на ≥ 2 балла по сравнению с исходным значением.
- ^б. Пациенты с ответом EASI-50, EASI-75, EASI-90 и EASI-100 — пациенты с улучшением по критериям EASI на $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ и $\geq 100\%$ по сравнению с исходным значением.
- ^в. Пациенты с ответом по шкале PP-NRS4 — пациенты с улучшением балла по шкале PP-NRS на ≥ 4 балла по сравнению с исходным значением.
- ^г. $p < 0,001$ с контролем множественности по сравнению с плацебо.
- ^д. $p < 0,0001$ с контролем множественности по сравнению с плацебо.

Таблица 6. Результаты анализа эффективности аброцитиниба в сочетании с сопутствующей местной терапией

	Неделя 2				Неделя 12				Неделя 16			
	ABR		PBO N = 131	DUP N = 243	ABR		PBO N = 131	DUP N = 243	ABR		PBO N = 131	DUP N = 243
	200 мг N = 226	100 мг N = 238			200 мг N = 226	100 мг N = 238			200 мг N = 226	100 мг N = 238		

с. $p < 0,0001$ с контролем множественности по сравнению с дупилумабом. Статистическое сравнение между аброцитинибом в какой-либо из доз и дупилумабом проводилось только по доле пациентов, достигших ответа по шкале PP-NRS4 на неделе 2.

ж. Номинальное значение $p < 0,05$ в сравнении с плацебо.

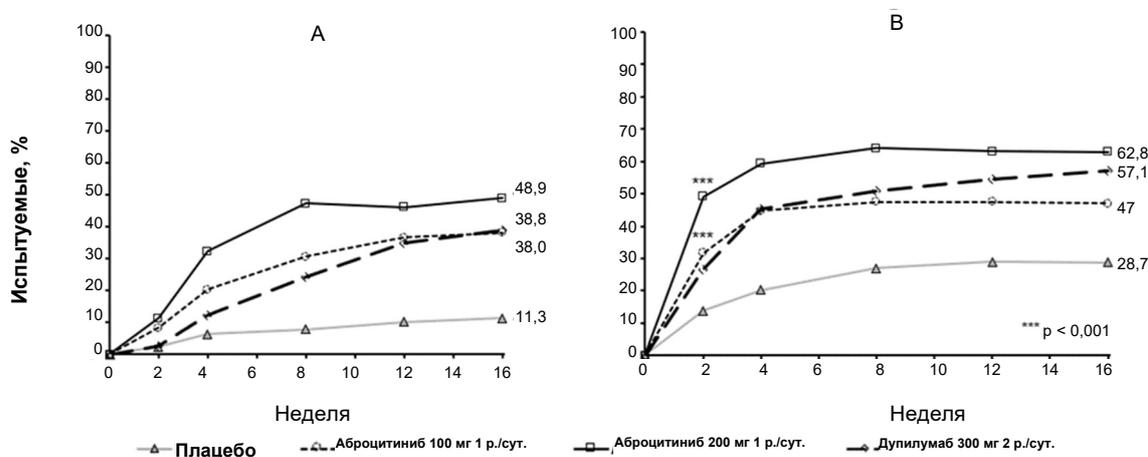
з. Номинальное значение $p < 0,01$ в сравнении с плацебо.

и. Номинальное значение $p < 0,001$ в сравнении с плацебо.

к. Номинальное значение $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо.

На рисунке 3 показана динамика доли пациентов, которые достигли ответа по критериям EASI-90 и PP-NRS4 в исследовании COMPARE.

Рисунок 3. Динамика доли пациентов, достигших А) ответа EASI-90, Б) ответа PP-NRS4 в исследовании COMPARE



Сокращения: EASI — индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index); PP-NRS — числовая рейтинговая шкала максимального зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale); 1 р./сут. — один раз в сутки; 1 р./2 нед. — один раз в две недели.

Ответ EASI-90 соответствует улучшению балла по шкале EASI на ≥ 90 % по сравнению с исходным значением. Пациенты с ответом по шкале PP-NRS4 — пациенты с улучшением балла по числовой рейтинговой шкале максимального зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale — PP-NRS) на ≥ 4 балла по сравнению с исходным значением.

Пациенты, принимавшие дупилумаб, а затем включенные в исследование EXTEND, при рандомизации в рамках исследования EXTEND распределялись в группы аброцитиниба 100 мг и 200 мг. Среди пациентов, у которых в исследовании COMPARE отсутствовал ответ на лечение дупилумабом, значительная доля пациентов достигла ответа через 12 недель после перехода на аброцитиниб: 34 % и 47 % пациентов, достигли ответа IGA (0 или 1 балл) и 68 % и 80 % достигли ответа EASI-75, принимавших аброцитиниб в дозах 100 мг и 200 мг, соответственно.

Эффективность лечения в различных подгруппах (в зависимости от массы тела, возраста, пола, расы и предшествующего лечения иммунодепрессивными средствами) в исследовании COMPARE была аналогична эффективности лечения в общей популяции исследования.

Поздняя эффективность

Соответствующие критериям пациенты, которые полностью прошли период лечения в квалификационном первоначальном исследовании (MONO-1, MONO-2 или COMPARE), могли участвовать в долгосрочном расширенном исследовании EXTEND, благодаря которому пациенты могли принимать аброцитиниб сроком как минимум до 92 недель или до регистрации лекарственного препарата в их стране. В исследовании EXTEND пациенты принимали аброцитиниб на фоне местных лекарственных препаратов или в качестве монотерапии. Пациенты, распределенные по результатам рандомизации в квалификационных исследованиях в группы аброцитиниба в дозах 100 мг или 200 мг 1 раз в сутки, в исследовании EXTEND продолжали его прием в тех же дозах, что и в первоначальном исследовании, при этом сохранялась маскировка рандомизационных кодов. Пациенты, которые в квалификационном первоначальном исследовании не принимали аброцитиниб, при рандомизации в рамках исследования EXTEND распределялись в группы аброцитиниба 100 мг или 200 мг 1 раз в сутки.

Среди всех пациентов, которые не достигли ответа IGA (0 или 1 балл) после 12 недель лечения аброцитинибом и были включены в исследование EXTEND, 14 % и 25 % пациентов, продолжавших прием аброцитиниба в дозе 100 мг 1 р./сут. в исследовании EXTEND, достигли ответа IGA (0 или 1 балл) к неделе 16 и неделе 24 (после 4 и 12 дополнительных недель лечения), соответственно. А 19 % и 29 % пациентов, продолжавших прием аброцитиниба в дозе 200 мг 1 р./сут. в исследовании EXTEND, достигли ответа IGA к неделе 16 и неделе 24, соответственно. Среди всех пациентов, которые не достигли ответа EASI-75 после 12 недель лечения аброцитинибом и были включены в исследование EXTEND, 32 % и 50 % пациентов, продолжавших прием аброцитиниба в дозе 100 мг 1 р./сут. в исследовании EXTEND, достигли ответа EASI-75 к неделе 16 и неделе 24 (после 4 и 12 дополнительных недель лечения), соответственно. А 35 % и 59 % пациентов, продолжавших прием аброцитиниба в дозе 200 мг 1 р./сут. в исследовании EXTEND, достигли ответа EASI-75 к неделе 16 и неделе 24, соответственно.

Долгосрочная эффективность

Среди пациентов, которые достигли ответа на неделе 12 первоначального квалификационного исследования и вошли в исследование EXTEND, у большинства пациентов сохранялся ответ на неделе 48 суммарного лечения аброцитинибом в каждой из доз (у 60 % и 70 % сохранился ответ IGA (0 или 1), у 79 % и 87 % — ответ EASI-75, у 62 % и 83 % — ответ PP-NRS4 при приеме препарата в дозах 100 мг 1 р./сут. и 200 мг 1 р./сут., соответственно).

Исходы, связанные с состоянием здоровья

После 12 недель лечения аброцитинибом в каждой из доз в виде монотерапии наблюдалось значительное улучшение сообщаемых пациентами исходов в сравнении с плацебо (см. таблицу 7). Доля пациентов с клинически значимым снижением общего балла по шкале индекса качества жизни при заболеваниях кожи (Dermatology Life Quality Index — DLQI), определяемым как улучшение на 4 балла, на неделе 12 по сравнению с исходным уровнем в группах аброцитиниба была значительно выше, чем при приеме плацебо. Кроме того, в группах аброцитиниба была значительно выше доля пациентов, которые указали, что болезнь «не оказывает влияния» на качество их жизни (что соответствует 0 или 1 баллу по шкале DLQI).

В обеих группах значительно снижалась выраженность симптомов атопического дерматита, сообщаемых пациентом, и бессонницы, которые оценивались по шкале оценки экземы пациентом (Patient Oriented Eczema Measure — POEM), шкале зуда в ночное время (Night Time Itch Scale — NTIS) и подшкале бессонницы шкалы оценки атопического дерматита (SCORing Atopic Dermatitis — SCORAD). Кроме того, в группах аброцитиниба после 12 недель лечения выраженность симптомов тревоги и депрессии при оценке с помощью общего балла по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) значительно снижалась по сравнению с плацебо.

Таблица 7. Результаты анализа дополнительных конечных точек при лечении аброцитинибом в виде монотерапии на неделе 12

	MONO-1			MONO-2		
	ABR		Плацебо N = 77	ABR		Плацебо N = 78
	200 мг 1 р./сут. N = 154	100 мг 1 р./сут. N = 156		200 мг 1 р./сут. N = 155	100 мг 1 р./сут. N = 158	
CHK SCORAD (подшкала бессонницы)						
Исходная медиана (СО)	5,9	6,0	6,5	6,2	6,2	5,7
Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	-3,7 ^г (-4,2; -3,3)	-2,9 ^в (-3,4; -2,5)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-3,8 ^г (-4,2; -3,4)	-3,0 ^а (-3,4; -2,6)	-2,1 (-2,7; -1,5)
Улучшение по шкале NTIS на > 4 балла						
% пациентов с ответом на лечение	НД	НД	НД	57,0 ^г	42,7 ^г	12,7
DLQI						
0 или 1, % пациентов с ответом	31,9 ^б	20,2	12,1	26,6 ^в	20,3 ^б	5,7
Улучшение на ≥ 4 балла, % пациентов с ответом	72,6 ^в	67,2 ^б	43,6	78,1 ^г	73,3 ^г	32,3
CHK DLQI						
Среднее значение на исходном уровне (СО)	14,6 (6,8)	14,6 (6,5)	13,9 (7,3)	14,8 (6,0)	15,4 (7,3)	15,0 (7,1)
Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	-9,1 ^г (-10,3; -8,0)	-7,0 ^б (-8,1; -5,8)	-4,2 (-5,9; -2,5)	-9,8 ^г (-10,7; -8,8)	-8,3 ^г (-9,3; -7,3)	-3,9 (-5,3; -2,4)
CDLQI						
Улучшение на ≥ 2,5 балла, % пациентов с ответом на лечение	83,9 ^а	73,3	53,3	93,3 ^в	56,3 ^а	12,5
CHK CDLQI						
Среднее значение на исходном уровне (СО)	13,2 (5,5)	11,7 (6,6)	13,6 (7,0)	12,9 (5,7)	13,8 (5,8)	10,1 (3,8)
Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	-7,5 ^а (-8,9; -6,0)	-6,4 (-7,9; -5,0)	-3,9 (-6,1; -1,7)	-9,7 ^б (-12,1; -7,4)	-4,8 (-7,2; -2,5)	-2,7 (-6,1; 0,8)
CHK POEM						

Таблица 7. Результаты анализа дополнительных конечных точек при лечении аброцитинибом в виде монотерапии на неделе 12

	MONO-1			MONO-2		
	ABR		Плацебо N = 77	ABR		Плацебо N = 78
	200 мг 1 р./сут. N = 154	100 мг 1 р./сут. N = 156		200 мг 1 р./сут. N = 155	100 мг 1 р./сут. N = 158	
Среднее значение на исходном уровне (СО)	19,6 (5,9)	19,5 (6,5)	19,9 (6,1)	19,7 (5,7)	20,9 (5,7)	19,2 (5,5)
Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	-10,6 ^г (-11,8; -9,4)	-6,8 ^б (-8,0; -5,6)	-3,7 (-5,5; -1,9)	-11,0 ^г (-12,1; -9,8)	-8,7 ^г (-9,9; -7,5)	-3,6 (-5,3; -1,9)
СНК HADS (тревога)						
Среднее значение на исходном уровне (СО)	5,6 (4,0)	5,9 (4,1)	6,0 (4,0)	5,9 (3,9)	5,5 (4,2)	6,0 (3,7)
Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	-2,1 ^б (-2,5; -1,6)	-1,6 (-2,0; -1,1)	-1,0 (-1,7; -0,4)	-1,7 ^а (-2,2; -1,2)	-1,6 ^а (-2,1; -1,1)	-0,6 (-1,3; 0,2)
СНК HADS (депрессия)						
Среднее значение на исходном уровне (СО)	4,2 (3,7)	4,1 (3,7)	3,9 (3,5)	4,0 (3,7)	4,1 (4,0)	4,4 (3,3)
Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	-1,8 ^г (-2,2; -1,4)	-1,4 ^б (-1,8; -0,9)	-0,2 (-0,8; 0,4)	-1,4 ^г (-1,8; -1,0)	-1,0 ^в (-1,5; -0,6)	0,3 (-0,3; 0,9)

Сокращения: ABR — аброцитиниб; CDLQ — индекс качества жизни при заболеваниях кожи у детей (Child Dermatology Life Quality Index); ДИ — доверительный интервал; DLQI — индекс качества жизни при заболеваниях кожи (Dermatology Life Quality Index); HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale); СНК — среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов; N — число пациентов, которые прошли рандомизацию; НД — нет данных; NTIS — шкала зуда в ночное время (Night Time Itch Scale); ПОЕМ — шкала оценки экземы пациентом (Patient Oriented Eczema Measure); 1 р./сут. — один раз в сутки; SCORAD — шкала оценки атопического дерматита (SCORing Atopic Dermatitis).

- а. Номинальное значение $p < 0,05$ в сравнении с плацебо.
- б. Номинальное значение $p < 0,01$ в сравнении с плацебо.
- в. Номинальное значение $p < 0,001$ в сравнении с плацебо.
- г. Номинальное значение $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо.

В исследовании COMPARE доля пациентов с клинически значимым снижением общего балла по шкале DLQI (определяемым как улучшение на 4 балла) на неделе 12 по сравнению с исходным уровнем в группах аброцитиниба была значительно выше, чем при приеме плацебо (см. таблицу 8). Кроме того, в группах аброцитиниба была значительно выше доля пациентов, которые указали, что болезнь «не оказывает влияния» на качество их жизни (что соответствует 0 или 1 баллу по шкале DLQI).

В обеих группах значительно снижалась выраженность симптомов атопического дерматита, сообщаемых пациентом (при оценке по шкале ПОЕМ), и бессонницы (при оценке по шкале SCORAD). Кроме того, в группах аброцитиниба выраженность симптомов тревоги и депрессии при оценке с помощью общего балла по шкале HADS после 12 недель лечения значительно снижалась по сравнению с плацебо.

Таблица 8. Результаты анализа дополнительных конечных точек при лечении аброцитинибом в комбинации с местными лекарственными препаратами на неделе 12

	COMPARE		
	ABR		Плацебо + местный препарат N = 131
	200 мг 1 р./сут. + местный препарат N = 226	100 мг 1 р./сут. + местный препарат N = 238	
СНК SCORAD (подшкала бессонницы)			
Среднее значение на исходном уровне (СО)	6,4	6,1	6,0
Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	-4,6 ^г (-4,9; -4,3)	-3,7 ^г (-4,0; -3,4)	-2,4 (-2,8; -2,0)
Улучшение по шкале NTIS на > 4 балла % пациентов с ответом на лечение	64,3 ^г	54,0 ^в	34,4
DLQI			
0 или 1, % пациентов с ответом	29,7 % ^г	21,9 % ^б	8,6 %
Улучшение на ≥ 4 балла, % пациентов с ответом	86,4 % ^г	74,7 % ^в	56,5 %
СНК DLQI			
Среднее значение на исходном уровне (СО)	16,3 (6,6)	15,5 (6,4)	15,2 (6,9)
Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	-11,0 ^г (-11,7; -10,3)	-8,7 ^г (-9,4; -8,0)	-6,2 (-7,1; -5,3)
СНК РОЕМ			
Среднее значение на исходном уровне (СО)	21,5 (5,3)	20,9 (5,5)	20,4 (6,1)
Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	-12,6 ^г (-13,6; -11,7)	-9,6 ^г (-10,5; -8,6)	-5,1 (-6,3; -3,9)
СНК HADS (тревога)			
Среднее значение на исходном уровне (СО)	5,5 (3,8)	5,3 (3,9)	5,3 (3,9)
Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	-1,6 ^в (-2,0; -1,2)	-1,2 ^а (-1,5; -0,8)	-0,4 (-0,9; 0,1)
СНК HADS (депрессия)			
Среднее значение на исходном уровне (СО)	3,9 (3,4)	4,0 (3,3)	4,1 (3,7)
Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	-1,6 ^г (-1,9; -1,2)	-1,3 ^в (-1,6; -0,9)	-0,3 (-0,7; 0,2)

Сокращения: ABR — аброцитиниб; DLQI — индекс качества жизни при заболеваниях кожи (Dermatology Life Quality Index); HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale); СНК — среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов; NTIS — шкала зуда в ночное время (Night Time Itch Scale); РОЕМ — шкала оценки экземы пациентом (Patient Oriented Eczema Measure); 1 р./сут. — один раз в сутки; SCORAD — шкала оценки атопического дерматита (SCORing Atopic Dermatitis); СО — стандартное отклонение.

- а. Номинальное значение $p < 0,05$ в сравнении с плацебо.
- б. Номинальное значение $p < 0,01$ в сравнении с плацебо.
- в. Номинальное значение $p < 0,001$ в сравнении с плацебо.
- г. Номинальное значение $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Для фармакокинетического профиля аброцитиниба характерно быстрое всасывание (максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 часа); период

выведения составляет около 5 часов. Равновесная концентрация аброцитиниба в плазме крови достигается в течение 48 часов после его приема один раз в сутки.

Абсорбция

Аброцитиниб хорошо всасывается при приеме внутрь, при этом степень его всасывания составляет более 91 %, а абсолютная биодоступность — около 60 %. При приеме аброцитиниба в дозах до 400 мг значения его C_{\max} и AUC повышались пропорционально дозе. Прием аброцитиниба вместе с пищей с высоким содержанием жиров не оказывал клинически значимого влияния на воздействие аброцитиниба (AUC повышалось на 26 %, C_{\max} повышалась на 29 %, T_{\max} увеличивался на 2 часа). Участники клинических исследований принимали аброцитиниб вне зависимости от приема пищи (см. раздел 4.2).

Распределение

Объем распределения аброцитиниба после его внутривенного введения составляет около 100 л. Около 64 % циркулирующего в крови аброцитиниба, 37 % его активного метаболита M1 и 29 % его активного метаболита M2 связывается с белками плазмы. Аброцитиниб и его активные метаболиты в основном связываются с альбумином. Аброцитиниб и его активные метаболиты равномерно распределяются в эритроцитах и плазме крови.

Биотрансформация

Метаболизм аброцитиниба в основном опосредован различными изоферментами цитохрома P450: CYP2C19 (около 53 %), CYP2C9 (около 30 %), CYP3A4 (около 11 %) и CYP2B6 (около 6 %). В исследовании с радиоактивной меткой основным соединением, циркулирующим в крови, был аброцитиниб; также были выделены три полярные моногидроксилированные метаболиты: M1 (3-гидроксипропил), M2 (2-гидроксипропил) и M4 (пирролидинон пиримидин). Два из трех метаболитов, циркулирующих в крови (M1 и M2), обладали такой же ингибирующей активностью в отношении JAK, как и аброцитиниб, в то время как метаболит M4 был фармакологически неактивным. Фармакологическая активность аброцитиниба связана с воздействием несвязанной исходной молекулы (около 60 %), а также метаболитов M1 (около 10 %) и M2 (около 30 %) в системном кровотоке. Сумму воздействия несвязанных аброцитиниба, метаболита M1 и метаболита M2 (в молярных единицах с поправкой на относительную активность) обозначают как «активный компонент аброцитиниба».

Элиминация

Аброцитиниб в основном выводится с помощью механизмов метаболического клиренса; менее 1 % от дозы выводится с мочой в неизменном виде. Метаболиты аброцитиниба (M1, M2 и M4) в основном выводятся с мочой и являются субстратами переносчика OAT3.

Почечная недостаточность

В исследовании с участием пациентов с нарушением функции почек у пациентов с тяжелым (pСКФ < 30 мл/мин) и средним (pСКФ от 30 до < 60 мл/мин) нарушением функции почек значения AUC_{inf} активного компонента были на 191 % и 110 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек (pСКФ \geq 90 мл/мин) (см. раздел 4.2). Исходя из этих результатов, не ожидается, что для пациентов с легким нарушением функции почек (pСКФ от 60 до < 90 мл/мин) будет характерно клинически значимое увеличение воздействия активного компонента аброцитиниба. Значения pСКФ у отдельных пациентов

рассчитывали по формуле модификации диеты при почечной болезни (Modification of Diet in Renal Disease — MDRD).

Аброцитиниб не изучался у пациентов с почечной недостаточностью терминальной стадии на почечной заместительной терапии (см. раздел 4.2). В исследованиях III фазы аброцитиниб не изучался у пациентов с атопическим дерматитом и исходным клиренсом креатинина ниже 40 мл/мин.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд — Пью) и средней степени (класс В по классификации Чайлд — Пью) значения AUC_{inf} активного компонента были на 4 % и 15 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Эти различия не являются клинически значимыми, и пациентам с легким и средним нарушением функции печени коррекции дозы не требуется (см. раздел 4.2). В клинических исследованиях аброцитиниб не изучался у пациентов с тяжелым (класс С по классификации Чайлд — Пью) нарушением функции печени и у пациентов с положительным результатом анализа на активный гепатит В или С при скрининге.

Масса тела, пол, генотип, раса и возраст

Масса тела, пол, генотип CYP2C19/2C9, раса и возраст не оказывали клинически значимого влияния на воздействие аброцитиниба (см. раздел 4.2).

Подростки

Исходя из результатов популяционного фармакокинетического анализа, среднее воздействие аброцитиниба в равновесном состоянии у пациентов подросткового возраста примерно на 30 % ниже, чем у взрослых с такой же массой тела, при этом значения воздействия у взрослых и подростков находятся в одном и том же диапазоне. Отмеченные различия в среднем воздействии не считаются клинически значимыми.

Дети

Фармакокинетика аброцитиниба у детей в возрасте младше 12 лет не установлена (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

Генотоксичность

Аброцитиниб не проявлял мутагенность в тесте на бактериальные мутации (тесте Эймса). Аброцитиниб проявлял анеугенность в микроядерном тесте ТК6 *in vitro*, однако он не проявлял анеугенность и кластогенность в микроядерном тесте на клетках костного мозга крыс *in vivo*.

Канцерогенность

У мышей линии Tg.rasH2, которым перорально вводили аброцитиниб в течение 26 недель в дозах до 75 мг/кг/сут. (самкам) и 60 мг/кг/сут. (самцам), не наблюдалось признаков канцерогенности. В 104-недельном исследовании канцерогенности при пероральном введении аброцитиниб приводил к статистически значимому повышению частоты возникновения доброкачественных тимом у самок крыс, при этом его воздействие соответствовало $\geq 2,8$ -кратному AUC несвязанного препарата у человека при введении препарата в максимальной рекомендуемой дозе для человека (МРДЧ), равной 200 мг. Не было получено доказательств канцерогенности аброцитиниба после его перорального

введения самкам крыс (в дозе, при которой его воздействие составляло 0,6 от АУС несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг) и самцам крыс (в дозе, при которой его воздействие было в 14 раз выше АУС несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг).

Репродуктивная и эмбриофетальная токсичность

Аброцитиниб не оказывал влияния на фертильность и сперматогенез у самцов при введении в дозах до 70 мг/кг/сут., при этом воздействие соответствовало 26-кратному АУС несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг. Аброцитиниб оказывал влияние на фертильность самок крыс: снижал индекс фертильности, число желтых тел и мест имплантации (при воздействии, равном 29-кратному АУС несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг) и увеличивал частоту постимплантационных потерь (при воздействии ≥ 11 АУС несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг). Влияние на фертильность у самок крыс было обратимым через 1 месяц после прекращения введения аброцитиниба. Препарат не оказывал воздействия на фертильность у самок при введении в дозе, при которой его воздействие соответствовало 2-кратному АУС несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг.

В исследованиях влияния на эмбрион и плод на крысах и кроликах не было отмечено пороков развития плода. В исследовании влияния на развитие эмбриона и плода у беременных самок кроликов аброцитиниб при пероральном введении в дни гестации 7–19 не оказывал влияния на выживаемость плода и эмбриона, а также морфологическое развитие эмбриона; при этом его воздействие соответствовало 4-кратному АУС несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг. Аброцитиниб приводил к повышению частоты замедленного окостенения фаланг передних конечностей, при этом воздействие соответствовало 4-кратному АУС несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг.

В исследовании влияния на развитие эмбриона и плода у беременных самок крыс аброцитиниб при пероральном введении в дни гестации 6–17 не приводил к повышению смертности плода и эмбриона; при этом его воздействие соответствовало 17-кратному АУС несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг. При пероральном введении беременным крысам аброцитиниба в период органогенеза не было отмечено гибели эмбрионов и плодов; при этом его воздействие соответствовало 11-кратному АУС несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг. Аброцитиниб приводил к повышению частоты изменений скелета, в частности укорочению 13-го ребра (при введении в дозе, при которой его воздействие соответствовало 11-кратному АУС несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг), а также уменьшению вентральных отростков, утолщению ребер и отсутствию окостенения плюсневых костей (при введении в дозе, при которой его воздействие соответствовало 17-кратному АУС несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг). Препарат не приводил к изменениям скелета у крыс при введении в дозе, при которой его воздействие соответствовало 2,4-кратному АУС несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг.

В исследовании влияния на пренатальное и постнатальное развитие на беременных крысах аброцитиниб при пероральном введении в период с 6-го по 21-й дни гестации приводил к нарушению родовой деятельности с увеличением длительности родов и снижением массы тела потомства (при введении в дозе, при которой его воздействие соответствовало 11-кратному AUC несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг) и снижению постнатальной выживаемости (при введении в дозе, при которой его воздействие соответствовало 17-кратному AUC несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг). Препарат не оказывал токсического действия на организм матери и потомства при введении в дозе, при которой его воздействие соответствовало 2,4-кратному AUC несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Кальция гидрофосфат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Плёночная оболочка

Опадрай II розовый (33G150000) в том числе:

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 2910

Титана диоксид

Лактозы моногидрат

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Триацетин

Краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в оригинальной первичной упаковке (блистере и флаконе).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 или 30 таблеток помещают во флаконы из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с полипропиленовой крышкой и уплотнителем (алюминиевая фольга/полиэтилен).

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

По 7 таблеток помещают в блистер из ПВХ/ПВДХ с покрытием из алюминиевой фольги.

По 2, или 4, или 13 блистеров 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 или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Инк.

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

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: Pfizer.Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

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

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. 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 Сайбинкью доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.