

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Барицитиниб Фармасинтез, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Барицитиниб Фармасинтез, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: барицитиниб.

Барицитиниб Фармасинтез, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2 мг барицитиниба.

Барицитиниб Фармасинтез, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 4 мг барицитиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо 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.

Барицитиниб Фармасинтез, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Барицитиниб Фармасинтез, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Препарат Барицитиниб Фармасинтез показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

Ревматоидный артрит

Лечение активного ревматоидного артрита умеренной или тяжелой степени у пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматическими препаратами.

Барицитиниб может применяться в виде монотерапии или в комбинированной терапии с

метотрексатом.

Атопический дерматит

Лечение атопического дерматита умеренной или тяжелой степени.

Очаговая алопеция

Лечение очаговой алопеции тяжелой степени.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у госпитализированных пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии или высокопоточной оксигенотерапии/неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Решение о применении лекарственного препарата должно быть принято врачом, имеющим опыт лечения заболеваний, для которых показан данный препарат.

Режим дозирования

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки. Доза 2 мг один раз в сутки может применяться у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Можно рассматривать назначение препарата в дозе 2 мг один раз в сутки пациентам, которые достигли устойчивого контроля активности заболевания после применения препарата в дозе 4 мг один раз в сутки и которым можно рекомендовать снижение дозы (см. раздел 5.1).

Атопический дерматит

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки. Доза 2 мг один раз в сутки может применяться у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Следует рассмотреть назначение препарата в дозе 2 мг один раз в сутки пациентам, которые достигли устойчивого контроля активности заболевания после применения препарата в дозе 4 мг один раз в сутки и которым можно рекомендовать снижение дозы (см. раздел 5.1).

Барицитиниб может назначаться в монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидами для местного применения. Совместное применение с глюкокортикостероидами для местного применения может повышать эффективность барицитиниба. (см. раздел 5.1). В наиболее чувствительных зонах, таких как лицо, шея, интертригинозные области (сгибы суставов, кожные складки) и область гениталий также можно использовать ингибиторы кальциневрина для местного применения.

В случае, если у пациента нет улучшения через 8 недель после начала лечения, следует

рассмотреть вопрос о прекращении терапии.

Очаговая алопеция

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки. Доза 2 мг один раз в сутки может быть рекомендована для пациентов с хроническими или рецидивирующими инфекциями. Доза 2 мг один раз в день также может быть рекомендована для пациентов, которые достигли устойчивого контроля активности заболевания с помощью 4 мг один раз в сутки, и в данном случае возможно снижение дозы.

После достижения устойчивого ответа рекомендуется продолжать лечение в течение как минимум нескольких месяцев, чтобы избежать рецидива.

Необходимо регулярно проводить повторную оценку соотношения пользы и риска лечения через регулярные промежутки времени.

Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения пациентов, у которых нет признаков терапевтического эффекта после 36 недель лечения.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Барицитиниб применяется в комбинации с ремдесивиром.

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки не более 14 дней, либо до выписки из стационара, в зависимости от того, что случится раньше.

Если нет противопоказаний, рекомендуется проводить профилактику венозной тромбоэмболии (ВТЭ) (см. раздел 4.4).

Начало терапии

Ревматоидный артрит, atopический дерматит и очаговая алопеция

Барицитиниб противопоказан:

- пациентам с абсолютным числом лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$,
- пациентам с абсолютным числом нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ или
- пациентам с гемоглобином менее 8 г/дл.

Лечение можно начинать после того, как эти показатели будут выше представленных значений (см. раздел 4.4).

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Данные о применении барицитиниба у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$, у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ или у пациентов с гемоглобином менее 8 г/дл ограничены.

Совместное применение с ингибиторами OAT3

Ревматоидный артрит, atopический дерматит, очаговая алопеция, новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

У пациентов, которые принимают ингибиторы транспортеров органических анионов 3

(OAT3) с сильной ингибирующей активностью (напр., пробенецид), рекомендуемая доза барицитиниба составляет 2 мг один раз в сутки. (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Ревматоидный артрит, atopический дерматит и очаговая alopecia

Клинический опыт применения барицитиниба у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен, поэтому рекомендуемая стартовая доза у пациентов из данной группы составляет 2 мг один раз в сутки.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

У пациентов старше 75 лет коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Ревматоидный артрит, atopический дерматит и очаговая alopecia

У пациентов с клиренсом креатинина (КК) от 30 до 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг один раз в сутки. Пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин (почечная недостаточность тяжелой степени) применение барицитиниба противопоказано (см. раздел 5.2).

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

У пациентов с клиренсом креатинина (КК) от 30 до 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг один раз в сутки.

У пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pCKФ) от 15 до 30 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг каждые 48 часов. Перед началом применения барицитиниба у пациентов с pCKФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м² следует оценить соотношение потенциальной пользы к возможному риску.

Пациентам с pCKФ менее 15 мл/мин/1,73 м² (терминальная стадия почечной недостаточности) применение барицитиниба противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Ревматоидный артрит, atopический дерматит и очаговая alopecia

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью применение барицитиниба противопоказано (см. раздел 5.2).

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью применение барицитиниба не изучалось.

Дети

Ревматоидный артрит, атопический дерматит, очаговая алопеция и новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Безопасность и эффективность применения барицитиниба у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Внутрь.

Барицитиниб следует принимать один раз в сутки в любое время независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к барицитинибу или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Детский возраст до 18 лет.
- Почечная недостаточность тяжелой степени с КК менее 30 мл/мин (для показаний ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция).
- Терминальная стадия почечной недостаточности с рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² (для показания новая коронавирусная инфекция (COVID-19)).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Активная форма туберкулеза.
- Гемоглобин менее 8 г/дл.
- Абсолютное число нейтрофилов менее 1×10^9 /л.
- Абсолютное число лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9$ /л (для показаний ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция).
- Абсолютное число лимфоцитов менее $0,2 \times 10^9$ /л (для показания новая коронавирусная инфекция (COVID-19)).

В случае применения барицитиниба в комбинации с ремдесивиром следует учитывать противопоказания к ремдесивиру.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Возраст старше 75 лет.
- Активные, хронические или рецидивирующие инфекции (в т.ч. латентная форма туберкулеза в случае, если адекватная терапия проводилась в течение менее 4-х недель; подозрение на серьезные активные бактериальные, грибковые, вирусные или какие-либо другие инфекции (за исключением COVID-19)).
- Активная форма вирусного гепатита В и С.
- Одновременное применение живых вакцин.
- Факторы риска ТГВ/ТЭЛА.
- Комбинация с биологическими базисными противоревматическими препаратами, биологическими иммуномодуляторами или другими ингибиторами Янус-киназ.
- Комбинация с мощными иммунодепрессантами (напр., азатиоприном, такролимусом, циклоспорином).
- Дивертикулез, в особенности при длительном лечении препаратами, ассоциирующимися с повышенным риском дивертикулита, такими как нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и опиоиды.
- Почечная недостаточность с рСКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м² (для показания новая коронавирусная инфекция (COVID-19)).

Особые указания

Инфекции

Частота развития инфекций, в частности инфекций верхних дыхательных путей, выше при применении барицитиниба, чем при применении плацебо (см. раздел 4.8). В ходе клинических исследований по показанию ревматоидный артрит при применении барицитиниба в комбинации с метотрексатом отмечалось увеличение частоты инфекций по сравнению с монотерапией барицитинибом.

У пациентов с активными, хроническими или рецидивирующими инфекциями до начала терапии рекомендуется тщательно оценивать соотношение польза/риск от применения барицитиниба (см. раздел 4.2). В случае возникновения инфекции следует обеспечить тщательный контроль за состоянием пациента, и, если пациент не отвечает на стандартную терапию, рекомендуется временно прекратить применение барицитиниба. Применение барицитиниба не следует возобновлять до разрешения инфекции.

Касательно применения барицитиниба по показанию лечение COVID-19 см. подраздел «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)» текущего раздела.

Туберкулез

Перед началом применения барицитиниба пациенты должны пройти скрининг на туберкулез. Применение барицитиниба у пациентов с активной формой туберкулеза противопоказано. У пациентов с латентной формой туберкулеза, которые ранее не получали лечение, перед началом терапии барицитинибом необходимо рассмотреть возможность проведения противотуберкулезной терапии.

Отклонения от нормы лабораторных показателей

В ходе клинических исследований по показаниям ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция были зарегистрированы следующие изменения показателей крови: абсолютное число нейтрофилов менее 1×10^9 /л и абсолютное число лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9$ /л, снижение концентрации гемоглобина менее 8 г/дл.

Противопоказано начинать терапию или следует временно прекратить применение препарата в случае снижения числа нейтрофилов менее 1×10^9 /л, снижения числа лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9$ /л или снижения концентрации гемоглобина менее 8 г/дл (см. раздел 4.2). Касательно применения барицитиниба по показанию лечение COVID-19 см. подраздел «Новая коронавирусная инфекция (COVID- 19)» текущего раздела.

У пожилых пациентов с ревматоидным артритом увеличивается риск развития лимфоцитоза. Есть данные о редких случаях развития лимфопролиферативных заболеваний.

Реактивация вирусной инфекции

При проведении клинических исследований были зарегистрированы случаи вирусной реактивации, включая случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса, простого герпеса) (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит случаи опоясывающего герпеса чаще наблюдались у пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые ранее получали лечение биологическими и традиционными базисными противоревматическими препаратами. В случае развития у пациента опоясывающего герпеса применение барицитиниба следует временно прекратить до разрешения заболевания.

В соответствии с клиническими рекомендациями перед началом терапии барицитинибом по показаниям ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция следует проводить скрининг пациентов для выявления вирусного гепатита. Пациенты с признаками активной формы вирусного гепатита В или С не включались в клинические исследования. Пациенты, у которых обнаруживались антитела к вирусу гепатита С, но не выявлялась РНК вируса гепатита С, были допущены к участию в клинических исследованиях. Также допускалось участие пациентов с антителами к поверхностному и сердцевинному

антигенам вируса гепатита В, без поверхностных антигенов вируса гепатита В, у таких пациентов следует проводить мониторинг экспрессии ДНК вируса гепатита В. При выявлении ДНК вируса гепатита В пациент должен быть направлен к гепатологу, чтобы определить есть ли необходимость в прерывании терапии.

Вакцинация

Отсутствуют данные о реакции на вакцинацию живыми вакцинами у пациентов, принимающих барицитиниб. Не рекомендуется применение живых аттенуированных вакцин во время или непосредственно перед применением барицитиниба. Иммунизацию рекомендуется провести в соответствии с текущими рекомендациями до начала лечения барицитинибом.

Липиды

У пациентов, получавших барицитиниб, наблюдалось дозозависимое повышение концентрации липидов в крови (см. раздел 4.8). В ответ на применение статинов концентрация ЛПНП снижалась до показателей, зафиксированных перед началом терапии. Липидный профиль следует оценивать примерно через 12 недель после начала применения барицитиниба, после чего лечение пациентов следует проводить в соответствии с международными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с гиперлипидемией.

Повышение концентрации трансаминаз печени

У пациентов, получающих барицитиниб, было отмечено дозозависимое повышение концентрации АЛТ и АСТ (см. раздел 4.8).

При проведении клинических исследований по показаниям ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция было зарегистрировано повышение концентрации АЛТ в 5 раз и более и АСТ в 10 раз и более по сравнению с ВГН. В клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит при применении комбинированной терапии с метотрексатом отмечалось увеличение частоты повышения концентрации трансаминаз печени по сравнению с монотерапией барицитинибом (см. раздел 4.8).

В случае выявления повышения концентрации АЛТ или АСТ во время обследования пациентов и подозрения на лекарственное поражение печени применение барицитиниба следует временно прекратить до тех пор, пока этот диагноз не будет исключен.

Злокачественные новообразования

У пациентов с ревматоидным артритом повышается риск возникновения злокачественных новообразований, включая риск лимфомы. Применение иммуномодулирующих лекарственных средств может увеличить риск возникновения злокачественных

новообразований, включая риск лимфомы.

Клинических данных для оценки частоты возможного возникновения злокачественных новообразований после применения барицитиниба недостаточно. Долгосрочные исследования оценки безопасности продолжаются.

Тромбоэмболия

Сообщалось о случаях тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов, получавших барицитиниб. Следует соблюдать осторожность при применении барицитиниба у пациентов с факторами риска ТГВ/ТЭЛА, такими как пожилой возраст, ожирение, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или у пациентов, перенесших оперативное вмешательство и иммобилизацию. При выявлении клинических признаков ТГВ/ТЭЛА применение барицитиниба следует прекратить, немедленно оценить состояние пациента и провести соответствующее лечение.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Барицитиниб по показанию новая коронавирусная инфекция (COVID-19) следует применять в условиях стационара.

При отсутствии противопоказаний рекомендуется проводить профилактику развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) (см. раздел 4.2).

У пациентов с рСКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м² (тяжелая степень почечной недостаточности) перед началом применения барицитиниба следует оценить соотношение потенциальной пользы к возможному риску.

Данные о применении барицитиниба у пациентов с COVID-19 при любом из далее перечисленных состояний/изменений лабораторных показателей ограничены:

- сопутствующая активная форма туберкулеза, а также латентная форма туберкулеза в случае, если адекватная терапия проводилась в течение менее, чем 4-х недель;
- подозрение на серьезные активные бактериальные, грибковые, вирусные или какие-либо другие инфекции (за исключением COVID-19);
- активная форма гепатита В и С;
- абсолютное число нейтрофилов менее 1×10^9 /л;
- абсолютное число лимфоцитов менее $0,2 \times 10^9$ /л;
- гемоглобин менее 8 г/дл.

Мониторинг лабораторных показателей у пациентов с ревматоидным артритом, атопическим дерматитом и очаговой алопецией

Лабораторные показатели и руководство по мониторингу

Лабораторные показатели	Действие	Руководство по мониторингу
Параметры липидного профиля	Лечение пациентов следует проводить в соответствии с международными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с гиперлипидемией.	Через 12 недель после начала лечения, а затем в соответствии с международными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с гиперлипидемией.
Абсолютное число нейтрофилов	Если число нейтрофилов менее 1×10^9 клеток/л следует прекратить применение препарата; если число нейтрофилов будет выше этого значения, лечение можно возобновить.	Перед началом лечения и далее согласно обычному ведению пациентов.
Абсолютное число лимфоцитов	Если число лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9$ клеток/л следует прекратить применение препарата; если число лимфоцитов будет выше этого значения, лечение можно возобновить.	
Гемоглобин	При гемоглобине менее 8 г/дл следует прекратить применение препарата; после того, как гемоглобин будет выше этого значения, лечение можно возобновить.	
Трансаминазы печени	При подозрении на лекарственное поражение печени лечение следует временно прекратить.	

Иммунодепрессанты

Не рекомендуется применение барицитиниба в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами, биологическими иммуномодуляторами или другими

ингибиторами Янус-киназы (JAK), так как невозможно исключить риск аддитивной иммуносупрессии.

Данных о применении барицитиниба по показанию ревматоидный артрит в комбинации с мощными иммунодепрессантами (например, азатиоприном, такролимусом, циклоспорином) недостаточно, поэтому следует соблюдать осторожность при применении таких комбинаций (см. раздел 4.5).

Применение барицитиниба по показаниям атопический дерматит и очаговая алопеция в комбинации с циклоспорином или другими мощными иммунодепрессантами не изучалось и поэтому не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Аллергические реакции

Сообщалось о случаях гиперчувствительности в пострегистрационном периоде. При появлении серьезных аллергических или анафилактических реакций, применение барицитиниба должно быть прекращено немедленно.

Дивертикулит

Во время клинических исследований и в пострегистрационном периоде сообщалось о случаях дивертикулита и гастроинтестинальной перфорации. Следует назначать барицитиниб с осторожностью пациентам с дивертикулезом, в особенности пациентам, находящимся на длительном лечении препаратами, ассоциирующимися с повышенным риском дивертикулита, такими как нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и опиоиды. При вновь появляющихся абдоминальных признаках и симптомах, пациенты должны быть немедленно обследованы для раннего выявления дивертикулита или перфорации желудочно-кишечного тракта.

Вспомогательные вещества

Препарат Барицитиниб Фармасинтез содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Иммунодепрессанты

Взаимодействие с биологическими базисными противоревматическими препаратами, биологическими иммуномодуляторами или другими ингибиторами Янус-киназы (JAK) не изучалось. При проведении клинических исследований по показанию ревматоидный артрит применение барицитиниба в комбинации с мощными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, такролимус или циклоспорин, было ограничено, поэтому невозможно

исключить риск аддитивной иммуносупрессии. Применение барицитиниба по показаниям atopический дерматит и очаговая алопеция в комбинации с циклоспорином или другими мощными иммунодепрессантами не изучалось, и поэтому не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику барицитиниба

Транспортеры

In vitro барицитиниб является субстратом для транспортеров органических анионов (OAT) 3, P-гликопротеина (Pgp), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и белков множественной резистентности и выведения токсинов (MATE) 2-K. При проведении фармакологического исследования применение пробенецида (ингибитора OAT3 с сильным ингибирующим действием) приводило к приблизительно двукратному увеличению AUC (0-∞) без изменения t_{max} или C_{max} барицитиниба. Следовательно, у пациентов, которые принимают ингибиторы OAT3 с сильной ингибирующей активностью, такие как пробенецид, рекомендуемая доза барицитиниба составляет 2 мг один раз в сутки (см. раздел 4.2). Фармакологические исследования с применением ингибиторов OAT3 с меньшей ингибирующей активностью не проводились. Пролекарство лефлуномид быстро превращается в активную форму терифлуномид, который является слабым ингибитором OAT3 и, следовательно, может привести к увеличению экспозиции барицитиниба. Поскольку исследования указанного взаимодействия не проводились, следует соблюдать осторожность при одновременном назначении лефлуномида или терифлуномида с барицитинибом. Сопутствующее применение ингибиторов OAT3 ибупрофена и диклофенака с барицитинибом может привести к увеличению экспозиции барицитиниба. Однако ингибирующая активность ибупрофена и диклофенака в отношении OAT3 не является столь выраженной как у пробенецида, и поэтому не ожидается клинически значимого взаимодействия. Комбинированное применение барицитиниба с циклоспорином (ингибитором Pgp/BCRP) или метотрексатом (субстратом для нескольких транспортеров, включая OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 и MRP4 (белки, ассоциированные с множественной лекарственной резистентностью)) не имело клинически значимого влияния на экспозицию барицитиниба.

Изоферменты цитохрома P450

В условиях *in vitro* барицитиниб является субстратом изофермента цитохрома CYP3A4, хотя менее 10% всей дозы метаболизируется путем окисления. При проведении фармакологических исследований комбинированное применение барицитиниба с кетоконазолом (сильным ингибитором CYP3A) не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику барицитиниба. Комбинированное применение барицитиниба

с флуконазолом (ингибитором CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 с умеренной активностью) или рифампицином (сильным индуктором CYP3A) не приводило к клинически значимым изменениям экспозиции барицитиниба.

Лекарственные препараты, влияющие на pH желудочного сока

Повышение pH желудочного сока при применении омепразола не имело клинически значимого влияния на экспозицию барицитиниба.

Влияние барицитиниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Транспортеры

В условиях *in vitro*, барицитиниб в клинически значимых концентрациях не является ингибитором OAT1, OAT2, OAT3, транспортера органических катионов (ОСТ) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 и MATE2-K. Барицитиниб может быть ингибитором OAT1, однако в настоящее время нет известных селективных субстратов OAT1, для которых можно предсказать клинически значимые взаимодействия. При проведении фармакологических исследований не было выявлено клинически значимых взаимодействий барицитиниба с дигоксином (субстратом Pgp) или метотрексатом (субстратом нескольких транспортеров).

Изоферменты цитохрома P450

При проведении фармакологических исследований комбинированное применение барицитиниба с субстратами CYP3A (симвастатином, этинилэстрадиолом или левоноргестрелом) не было причиной клинически значимых изменений фармакокинетики этих лекарственных препаратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Было установлено, что каскад реакций JAK/STAT связан с адгезией и поляризацией клеток, что может повлиять на процесс раннего эмбриогенеза. Данных о применении барицитиниба у беременных женщин недостаточно. В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность. Барицитиниб проявлял тератогенное действие у крыс и кроликов. Согласно результатам исследования на животных применение высоких доз барицитиниба может оказывать неблагоприятное влияние на внутриутробное развитие скелета плода.

Применение барицитиниба во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3). Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время и в течение как минимум 1 недели после лечения. В случае, если пациентка забеременела во время применения барицитиниба, ее необходимо

проинформировать о возможном риске для плода.

Лактация

Неизвестно выделяется ли барицитиниб (или его метаболиты) с грудным молоком.

Данные фармакодинамических/токсикологических исследований на животных показали, что барицитиниб выделяется с грудным молоком.

Невозможно исключить риск для новорожденных/младенцев, и поэтому не следует применять барицитиниб в период грудного вскармливания. Необходимо оценить пользу от грудного вскармливания для ребенка и от применения барицитиниба для женщины и принять решение о прекращении либо грудного вскармливания, либо применения барицитиниба.

Фертильность

Результаты исследований на животных показывают, что применение барицитиниба может снизить женскую фертильность во время лечения. Влияния барицитиниба на сперматогенез не наблюдалось.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности.

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении барицитиниба являются: повышение ЛПНП, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, простой герпес и инфекции мочевыводящих путей. У пациентов с ревматоидным артритом нечасто регистрировались случаи развития тяжелой пневмонии и тяжелого опоясывающего герпеса.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции с частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). Представленные данные по нежелательным реакциям основаны на сводных данных клинических исследований и пострегистрационного наблюдения и являются обобщенными для показаний ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция (если не указано иное). В том случае, если частота встречаемости нежелательной реакции по одному из показаний (включая COVID-19) существенно отличается, данные

указаны в сносках.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Очень часто	инфекция верхних дыхательных путей
	Часто	опоясывающий герпес ^b , простой герпес, гастроэнтерит, инфекция мочевыводящих путей, пневмония ^d
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Часто	тромбоцитоз $>600 \times 10^9$ клеток/л ^{a,d}
	Нечасто	нейтропения $<1 \times 10^9$ клеток/л ^{a,g}
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	отек лица, крапивница
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	гиперхолестеринемия ^a
	Нечасто	гипертриглицеридемия ^a
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	головная боль
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Нечасто	тромбоз глубоких вен ^{b,g}
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Нечасто	легочная эмболия ^{f,g}
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Часто	тошнота ^d , боль в животе ^d
	Нечасто	дивертикулит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Часто	повышение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) $\geq 3 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы) ^{a,d,g}
	Нечасто	повышение концентрации аспартатаминотрансферазы (АСТ) $\geq 3 \times \text{ВГН}$ ^{a,e,g}
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Часто	сыпь, акне ^c
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Часто	повышение концентрации креатинфосфокиназы $>5 \times \text{ВГН}$ ^{a,c}
	Нечасто	увеличение массы тела

- ^a Включает изменения, обнаруженные во время лабораторных исследований (см. ниже).
- ^b Частота случаев опоясывающего герпеса и тромбоза глубоких вен основана на клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит.
- ^c В клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит случаи развития акне и повышения концентрации креатинфосфокиназы $>5 \times \text{ВГН}$ встречались нечасто.
- ^d В клинических исследованиях по показанию atopический дерматит тошнота и повышение АЛТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ встречались нечасто. В клинических исследованиях по показанию очаговая алопеция боль в животе встречалась нечасто. В клинических исследованиях по показаниям atopический дерматит и очаговая алопеция случаи развития пневмонии и тромбоцитоза $>600 \times 10^9$ клеток/л встречались нечасто.
- ^e В клинических исследованиях по показанию очаговая алопеция повышение АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ встречалось часто.
- ^f Частота случаев развития легочной эмболии основана на данных исследований по показаниям ревматоидный артрит и atopический дерматит.
- ^g У пациентов, получавших барицитиниб в ходе клинических исследований по показанию COVID-19 такие нежелательные реакции как повышение АЛТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$, АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$, встречались очень часто ($\geq 1/10$), а такие нежелательные реакции как легочная эмболия, тромбоз глубоких вен и нейтропения $< 1 \times 10^9$ клеток/л встречались часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит у пациентов, ранее не получавших лечение, в течение 52 недель частота случаев развития тошноты была выше при применении комбинированной терапии метотрексатом и барицитинибом (9,3%) по сравнению с монотерапией метотрексатом (6,2%) или барицитинибом (4,4%). Согласно сводным данным клинических исследований по показаниям ревматоидный артрит (РА), atopический дерматит (АД) и очаговая алопеция (ОА) чаще всего тошнота наблюдалась в течение первых 2 недель лечения.

Случаи развития боли в животе обычно были легкими, боль была кратковременной, не связанной с инфекционными или воспалительными желудочно-кишечными расстройствами и не приводила к прерыванию лечения.

Инфекции

Согласно сводным данным клинических исследований по показаниям РА, АД и ОА большинство инфекций были легкой или умеренной степени тяжести. У пациентов с РА опоясывающий герпес встречался часто, у пациентов с АД — очень редко, у пациентов с

ОА — нечасто. В клинических исследованиях по показанию atopический дерматит кожные инфекции, требующие применения антибиотиков, развивались реже в группе барицитиниба, чем в группе плацебо.

Частота серьезных инфекций при применении барицитиниба была сходной с таковой при применении плацебо. При длительном применении препарата частота развития серьезных инфекций не менялась. Общая частота серьезных инфекций в клинических исследованиях по показаниям РА, АД и ОА составляла 3,2, 2,1 и 0,6 на 100 пациенто-лет соответственно. У пациентов с ревматоидным артритом тяжелые случаи пневмонии и опоясывающего герпеса встречались нечасто.

Повышение концентрации трансаминаз печени

При проведении 16-ти недельных исследований наблюдалось дозозависимое повышение концентрации АЛТ и АСТ. Повышение средней концентрации АЛТ/АСТ оставалось стабильным с течением времени. Большинство случаев повышения печеночных трансаминаз в 3 раза или более по сравнению с ВГН протекало бессимптомно и носило временный характер.

У пациентов с ревматоидным артритом применение барицитиниба в комбинации с потенциально гепатотоксическими лекарственными средствами, такими как метотрексат, приводило к увеличению частоты повышения концентрации трансаминаз печени.

Повышение концентрации липидов

Согласно сводным данным клинических исследований по показаниям РА, АД и ОА терапия барицитинибом являлась причиной повышения концентрации триглицеридов и дозозависимого повышения концентрации общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП. Изменений в соотношении ЛПНП/ЛПВП не наблюдалось. Повышение концентрации липидов наблюдалось на 12 неделе после начала терапии и сохранялось в дальнейшем, в том числе и при проведении долгосрочного исследования по показанию ревматоидный артрит. У пациентов с atopическим дерматитом и очаговой алопецией увеличение средних показателей общего холестерина и ЛПНП наблюдалось вплоть до 52-й недели. В клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит применение барицитиниба было связано с дозозависимым повышением концентрации триглицеридов. В клинических исследованиях по показанию atopический дерматит повышения концентрации триглицеридов не наблюдалось.

Повышенная концентрация ЛПНП снижалась до исходных значений (зафиксированных до начала клинического исследования) в ответ на применение статинов.

Креатинфосфокиназа (КФК)

Терапия барицитинибом являлась причиной дозозависимого повышения концентрации

КФК. Повышение средней концентрации КФК наблюдалось на четвертой неделе терапии и в дальнейшем сохранялось на уровне, превышавшем исходный. Для всех показаний большинство случаев повышения концентрации КФК более чем в 5 раз по сравнению с ВГН были временными и не требовали прекращения лечения.

Подтвержденных случаев рабдомиолиза в клинических исследованиях зарегистрировано не было.

Нейтропения

Снижение среднего числа нейтрофилов наблюдалось на четвертой неделе терапии и в дальнейшем сохранялось на уровне, ниже исходного. Не было выявлено четкой связи между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций. Однако в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов до менее 1×10^9 клеток/л в ходе клинического исследования лечение прекращали.

Тромбоцитоз

Отмечались случаи повышения среднего количества тромбоцитов, при этом с течением времени показатели оставались неизменными на уровне выше исходного.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

В плацебо контролируемых исследованиях доля пациентов, у которых развились инфекции, составила 12,6% в группе барицитиниба по сравнению с 14,5% в группе плацебо.

Случаи венозной тромбоэмболии (ВТЭ), развившейся на фоне терапии, были зафиксированы у 3,3% пациентов в группе барицитиниба по сравнению с 2,8% в группе плацебо.

О развитии тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен (ТГВ) сообщалось у 1,4% и 1,5% пациентов в группе барицитиниба по сравнению с 0,9% и 1,3% пациентов в группе плацебо.

Случаи снижения концентрации нейтрофилов и повышения концентрации тромбоцитов (тромбоцитоз) встречались чаще в группе барицитиниба, чем в группе плацебо (2,2% и 8,2% в группе барицитиниба по сравнению 1,9% и 4,3% в группе плацебо).

Необходимо сообщать обо всех нежелательных реакциях, зафиксированных в постмаркетинговом периоде. Это позволит непрерывно контролировать соотношение пользы и риска от применения лекарственного препарата. Врачам следует сообщать обо всех зафиксированных нежелательных реакциях.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

«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

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: www.pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

В ходе клинических исследований разовые дозы барицитиниба до 40 мг и многократные дозы до 20 мг в сутки в течение 10 дней не оказывали токсического воздействия. Не было выявлено никакой специфической токсичности. Данные фармакокинетического исследования применения однократной дозы 40 мг у здоровых добровольцев показывают, что более 90% вводимой дозы выводится из организма в течение 24 часов. В случае передозировки рекомендуется следить за наличием у пациента признаков и симптомов нежелательных реакций.

Лечение

В случае развития нежелательных реакций необходимо проводить соответствующее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA37.

Механизм действия

Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2). В исследованиях было показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK1, JAK2, тирозинкиназы-2 и JAK3 со значениями IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования) 5.9, 5.7, 53 и >400 нМ, соответственно.

Янус-киназы (JAK) представляют собой ферменты, которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. В рамках внутриклеточного сигнального пути Янус-киназы фосфорилируют и активируют STAT (транспортеры сигнала и активаторы транскрипции), которые в свою очередь активируют экспрессию гена в клетке. Барицитиниб модулирует эти сигнальные каскады реакций, частично ингибируя ферментативную активность JAK1 и JAK2, тем самым уменьшая фосфорилирование и активацию STAT.

Барицитиниб был идентифицирован как ингибитор членов семейства нечувствительных киназ (Numb-associated kinase) с высоким сродством к AP2-ассоциированной

протеинкиназе 1 (ААК1) – 8,2 нМ, BMP-2-индуцибельной киназе (BIKE) – 20 нМ и G-ассоциированной киназе (GAK) – 120 нМ. Киназы ААК1 и GAK участвуют в проникновении вируса SARS-CoV-2 (COVID-19) в клетки человека.

Фармакодинамические эффекты

Ингибирование фосфорилирования STAT3, индуцированного интерлейкином-6

Приём барицитиниба здоровыми добровольцами приводил к дозозависимому ингибированию фосфорилирования STAT3, индуцированного интерлейкином-6, с максимальным ингибированием через 2 часа после приёма барицитиниба и возвращением к исходным показателям через 24 часа.

Иммуноглобулины

Через 12 недель после начала приёма барицитиниба средние значения IgG, IgM и IgA в сыворотке крови снижались и оставались стабильно сниженными, по меньшей мере, в течение 104 недель. У большинства пациентов изменения значений иммуноглобулинов находились в пределах диапазона нормальных значений.

У ограниченного числа пациентов, госпитализированных с COVID-19 средней или тяжелой степени и получавших барицитиниб, были повышены антитела (IgG) к антигенам S1/S2 вируса COVID-19.

Лимфоциты

В течение 1 недели после начала приёма барицитиниба среднее абсолютное число лимфоцитов увеличивалось, однако к 24-й неделе возвращалось к исходным значениям и в дальнейшем оставалось стабильным в течение, по меньшей мере, 104 недель. У большинства пациентов изменения числа лимфоцитов находились в пределах диапазона нормальных значений.

C-реактивный белок

У пациентов с ревматоидным артритом снижение концентрации сывороточного C-реактивного белка (СРБ) наблюдалось уже через 1 неделю после начала применения барицитиниба и оставалось сниженным в течение всего периода приема препарата.

Креатинин

Применение барицитиниба по показаниям ревматоидный артрит и атопический дерматит приводило к повышению концентрации креатинина в сыворотке крови в среднем на 3,8 мкмоль/л через 2 недели после начала лечения. Это может быть связано с ингибированием секреции креатинина барицитинибом в почечных канальцах. Следовательно, оценка скорости клубочковой фильтрации на основе определения концентрации креатинина в сыворотке крови может быть несколько снижена без фактического снижения функции почек или возникновения нежелательных реакций со стороны почек. У пациентов с

очаговой алопецией средний уровень креатинина в сыворотке крови с течением времени продолжал повышаться. Применение барицитиниба по показаниям атопический дерматит и очаговая алопеция приводило к снижению концентрации цистатина С (данный показатель наряду с концентрацией креатинина используется для оценки клубочковой фильтрации) на 4-ой неделе лечения. В дальнейшем концентрация цистатина С не снижалась.

Модели кожи in vitro

В лабораторной модели человеческой кожи, обработанной провоспалительными цитокинами (IL-4, IL-13, IL-31), барицитиниб снижал экспрессию pSTAT3 в эпидермальных кератиноцитах, а также усиливал экспрессию филагрина – белка, играющего роль в обеспечении барьерной функции кожи и патогенезе атопического дерматита.

Биомаркеры COVID-19

Барицитиниб снижает концентрацию цитокинов и биомаркеров, вовлеченных в развитие инфекции COVID-19, включая IL-6, IFN- γ , MCP-3, CXCL10, IL-10, MCP-2, CCL19, PTX3, и IL-27. При этом, барицитиниб повышает концентрацию маркеров (включая CCL17, GDF2, и SCF), которые у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени снижены.

Вакцинация

Влияние барицитиниба на гуморальный ответ после введения неживых вакцин (инактивированной пневмококковой вакцины или инактивированной противостолбнячной вакцины) было изучено в клиническом исследовании у пациентов с ревматоидным артритом, принимавших барицитиниб в дозах 2 мг и 4 мг. Большинство пациентов, участвовавших в исследовании, принимали барицитиниб в комбинации с метотрексатом. Результаты исследования показали, что адекватный иммунный ответ (IgG) развивался у 68% пациентов после введения пневмококковой вакцины и у 43,1% пациентов после введения противостолбнячной вакцины.

Краткая информация о клинической эффективности

Ревматоидный артрит

Эффективность и безопасность применения барицитиниба оценивались в четырех мультицентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях III фазы. В исследованиях принимали участие пациенты от 18 лет и старше с активным ревматоидным артритом средней или тяжелой степени. Диагноз ставился на основании критериев ACR/EULAR 2010.

В отношении предшествовавшей исследованию терапии пациентов можно разделить на следующие группы:

- метотрексат-наивные (пациенты, получившие менее 3-х доз метотрексата и никогда не

получавшие другие традиционные или биологические базисные противоревматические препараты);

- с отсутствием адекватного ответа на терапию метотрексатом (в монотерапии или в комбинации с другими базисными противоревматическими препаратами) и никогда не получавшие биологические базисные противоревматические препараты;
- с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на терапию одним и более традиционным базисным противоревматическим препаратом и никогда не получавшие биологические базисные противоревматические препараты;
- с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на терапию одним и более биологическим базисным противоревматическим препаратом, включая как минимум один ингибитор ФНО альфа.

В клинических исследованиях барицитиниб сравнивали с плацебо, метотрексатом и адалимумабом.

Клинический ответ

Во всех исследованиях доля пациентов, достигших ответа к 12-ой неделе по критериям ACR20, ACR50 и ACR70 была значимо выше в группе барицитиниба (4 мг один раз в сутки) по сравнению с группами плацебо, метотрексата и адалимумаба. У пациентов, принимавших барицитиниб, более выраженный клинический ответ наблюдался уже на первой неделе терапии. При этом поддержание устойчивого ответа по критериям ACR20, ACR50 и ACR70 было продолжительным и сохранялось как минимум 2 года.

Лечение барицитинибом в дозе 4 мг в монотерапии или в комбинации с традиционными базисными противоревматическими препаратами приводило к значимому улучшению всех показателей ACR, включая число болезненных и припухших суставов, оценку пациентом и врачом общего состояния пациента, результаты по HAQ-DI (опросник оценки состояния здоровья), оценку боли и концентрацию С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с плацебо, метотрексатом или адалимумабом.

Ремиссия и снижение активности заболевания

В группе барицитиниба (доза 4 мг) значительно большее число пациентов по сравнению с группами метотрексата и плацебо достигли к 12 и 24 неделе ремиссии (упрощенный индекс активности заболевания $SDA1 \leq 3,3$, индекс активности болезни Крона $CDAI \leq 2,8$) или снижения активности заболевания или ремиссии (индекс активности заболевания $DAS28-ESR$ или $DAS28-hsCRP \leq 3.2$ и $DAS28-ESR$ или $DAS28-hsCRP < 2.6$).

Более высокие показатели ремиссии по сравнению с плацебо наблюдались уже на 4-й неделе терапии. Ремиссия и низкая активность заболевания сохранялись в течение, по меньшей мере, 2-х лет.

Рентгенографическая оценка ответа на лечение

Лечение барицитинибом в дозе 4 мг приводило к статистически значимому снижению прогрессирования структурных повреждений суставов. Доля пациентов без рентгенографических признаков прогрессирования (изменения модифицированного общего счета Шарпа $mTSS \leq 0$) на 24 и 52 неделях исследования была значимо выше при применении барицитиниба по сравнению с плацебо.

Влияние на качество жизни и общее состояние здоровья

Во всех исследованиях лечение барицитинибом в дозе 4 мг приводило к статистически выраженному улучшению физического состояния, уменьшению боли, а также продолжительности и выраженности утренней скованности суставов.

Кроме того, пациенты, принимавшие барицитиниб, сообщали об улучшении качества жизни и снижении утомляемости.

Атопический дерматит

Эффективность и безопасность применения барицитиниба в монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидами для местного применения оценивались в трех рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях III фазы длительностью 16 недель. В исследованиях принимали участие 1568 пациентов от 18 лет и старше с атопическим дерматитом умеренной и тяжелой степени (балл общей оценки исследователя (IGA score) ≥ 3 , индекс площади поражения и степени тяжести экземы (EASI score) ≥ 16 и площадь пораженной поверхности тела (BSA involvement) $\geq 10\%$), у которых в анамнезе отмечались непереносимость или отсутствие адекватного ответа на лечение препаратами для местного применения.

Кроме того, в одном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании III фазы длительностью 52 недели (участвовало 463 пациента) была оценена эффективность барицитиниба в комбинации с глюкокортикостероидами для местного применения у пациентов с атопическим дерматитом умеренной и тяжелой степени с выявленной непереносимостью, отсутствием эффективности либо с наличием противопоказаний к лечению циклоспорином для приема внутрь.

Клинический ответ

В двух 16-ти недельных клинических исследованиях барицитиниб в дозах 2 мг и 4 мг применялся в режиме монотерапии. В одном 16-ти недельном и одном 52-х недельном клиническом исследовании барицитиниб в дозах 2 мг и 4 мг применялся в комбинации с глюкокортикостероидами для местного применения. Во всех четырех исследованиях пациенты контрольной группы получали плацебо.

Монотерапия (два 16-ти недельных исследования) и комбинированная терапия с

глюкокортикостероидами для местного применения (одно 16-ти недельное исследование)

Во всех исследованиях доля пациентов, у которых к 16 неделе кожа очистилась или почти очистилась (IGA 0 или 1), индекс площади поражения и степени тяжести экземы уменьшился на 75% (EASI-75) или зуд уменьшился на 4 и более пунктов по числовой оценочной шкале зуда, была значительно больше в группе пациентов, принимавших барицитиниб в дозе 4 мг, по сравнению с группой плацебо. При этом уменьшение зуда на 4 и более пунктов по числовой оценочной шкале зуда в группе барицитиниба в дозе 4 мг наблюдалось уже на первой неделе терапии при монотерапии барицитинибом и на второй неделе при комбинированной терапии с глюкокортикостероидами для местного применения.

Сохранение эффекта

Для оценки сохранения эффекта при поддерживающей терапии пациенты, участвовавшие в трех 16-ти недельных исследованиях (двух с применением монотерапии барицитинибом и одном с применением комбинированной терапии с глюкокортикостероидами для местного применения) и получавшие в них барицитиниб, были включены в долгосрочное исследование. Общая продолжительность терапии составила 68 недель для пациентов, перешедших из двух исследований с применением барицитиниба в режиме монотерапии, и 32 недели для пациентов, перешедших из исследования с применением барицитиниба в режиме комбинированной терапии с глюкокортикостероидами для местного применения. Результаты долгосрочного исследования свидетельствуют о том, что в случае наличия ответа на начальном этапе терапии (IGA 0, 1 или 2), при поддерживающей терапии эффект сохраняется.

Качество жизни/состояние по оценке пациентов

Барицитиниб в дозе 4 мг как в монотерапии, так и в комбинации с глюкокортикостероидами для местного применения к 16 неделе в значительной степени улучшал состояние по оценке пациентов, включая уменьшение зуда, улучшение сна, уменьшение болезненных ощущений и улучшение качества жизни по сравнению с плацебо. Кроме того, у пациентов, принимавших барицитиниб, к 16 неделе значительно уменьшились симптомы тревоги и депрессии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Клинический ответ у пациентов с выявленной непереносимостью, отсутствием эффективности либо с наличием противопоказаний к лечению циклоспорином

Доля пациентов, у которых кожа очистилась или почти очистилась (IGA 0 или 1), индекс площади поражения и степени тяжести экземы уменьшился на 75% (EASI-75) или зуд уменьшился на 4 и более пунктов по числовой оценочной шкале зуда, была значительно больше в группе пациентов, принимавших барицитиниб в дозе 4 мг, по сравнению с

группой плацебо. Все пациенты, принимавшие участие в данном исследовании, находились на сопутствующей терапии глюкокортикостероидами для местного применения и имели возможность использовать ингибиторы кальциневрина для местного применения.

Очаговая алопеция

Эффективность и безопасность применения барицитиниба оценивались в двух рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях:

- адаптивное исследование II/III фазы (BRAVE-AA1)
- исследование III фазы (BRAVE-AA2).

Оба исследования продолжались 36 недель с фазой продления терапии до 200 недель. Пациентов рандомизировали в группу плацебо, группу барицитиниба 2 мг или группу барицитиниба 4 мг в соотношении 2:2:3.

В исследовании участвовало 1200 взрослых пациентов (мужчины в возрасте от 18 до 60 лет, а также женщины в возрасте от 18 до 70 лет), у которых продолжительность текущего эпизода тяжелой или крайне тяжелой очаговой алопеции составляла от 6 месяцев до 8 лет (без эпизодов возобновления роста волос на пораженных участках кожи волосистой части головы за последние 8 лет). Тяжесть алопеции у пациентов определялась по шкале SALT (Severity of Alopecia Tool – Инструмент определения тяжести алопеции) и соответствовала 50–94 пунктам у мужчин (50–94%-е облысение на волосистой части головы) и 95–100 пунктам у женщин (95–100%-е облысение на волосистой части головы). В качестве сопутствующей терапии очаговой алопеции были разрешены только финастерид (или другие ингибиторы 5-альфа редуктазы), миноксидил (для приема внутрь или для местного применения) и биматопрост (офтальмологический раствор для ресниц).

В обоих исследованиях первичным критерием оценки терапии являлась доля пациентов, достигших показателя $SALT \leq 20$ (степень покрытия кожи головы волосиным покровом не менее 80%) на 36-й неделе. Дополнительно в обоих исследованиях учитывалась оценка пациентом степени облысения на волосистой части головы при помощи 5-балльной шкалы (Scalp Hair Assessment PRO™) и оценка врачом степени алопеции бровей и ресниц с помощью 4-балльной шкалы (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

Клинический ответ

В обоих исследованиях число пациентов, достигших к 36 неделе значений SALT в 20 и менее пунктов, было значительно больше в группе барицитиниба (4 мг один раз в день) по сравнению с плацебо. При этом в исследовании BRAVE-AA1 показатель SALT снижался к 8 неделе терапии, а в исследовании BRAVE-AA2 к 12 неделе терапии.

У пациентов, получавших терапию барицитинибом вплоть до 52-й недели, наблюдался

продолжительный ответ на лечение. Показателя SALT ≤ 20 достигли 40,5 % пациентов, из группы барицитиниба в дозе 4 мг один раз в день.

Качество жизни/оценка результатов лечения пациентами

В обоих исследованиях пациенты, получавшие терапию барицитинибом в дозе 4 мг, сообщали об улучшении качества жизни. Оценка проводилась с помощью адаптированной для очаговой алопеции шкалы Скиндекс-16 (по доменам «эмоции» и «функционирование») и с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, подшкала «тревога»).

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Эффективность и безопасность применения барицитиниба оценивались в двух рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях III фазы:

- в исследовании АСТТ-2 оценивали барицитиниб 4 мг в комбинации с ремдесивиром в сравнении с плацебо в комбинации с ремдесивиром;
- в исследовании COV-BARRIER оценивали барицитиниб 4 мг в режиме монотерапии в сравнении с плацебо. Пациенты могли оставаться на стандартной терапии в соответствии с местными рекомендациями.

Исследование АСТТ-2

При включении в исследование, пациентов делили на группы в соответствии с тяжестью заболевания и рандомизировали в соотношении 1:1 в группы барицитиниб + ремдесивир или плацебо + ремдесивир. Пациенты получали терапию по следующей схеме:

- барицитиниб 4 мг или плацебо внутрь один раз в сутки в течение 14 дней или до выписки из стационара;
- ремдесивир в виде внутривенной инфузии в течение 10 дней или до выписки из стационара (200 мг в первый день терапии и далее по 100 мг один раз в сутки).

В исследовании принимали участие 1033 взрослых пациента, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Для оценки тяжести заболевания в начале исследования использовали 8-ми балльную порядковую шкалу Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID). Среди пациентов, принимавших участие в исследовании:

- 14% пациентов, не нуждались в оксигенотерапии (4 балла по шкале NIAID);
- 55% пациентов нуждались в низкопоточной оксигенотерапии (5 баллов);
- 21% пациентов нуждались в неинвазивной вентиляции легких либо в высокопоточной оксигенотерапии (6 баллов);
- 11% пациентов нуждались в инвазивной искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) (7 баллов).

Средний возраст пациентов, принимавших участие в исследовании, составлял 55 лет (30% пациентов были в возрасте 65 лет и старше), 63% пациентов были мужского пола, 48% – европеоидной расы, 15% – негроидной расы и 10% – азиатского происхождения. Наиболее частыми сопутствующими патологиями были ожирение (56%), артериальная гипертензия (52%) и диабет 2-го типа (37%). Демографические характеристики и перечень сопутствующих заболеваний в группе барицитиниба и группе плацебо были схожими.

Основным первичным критерием оценки эффективности было выздоровление в течение 29 дней после рандомизации. Выздоровление определялось как выписка из больницы (с ограничением активности или без, с необходимостью в оксигенотерапии в домашних условиях или без нее) либо нахождение в стационаре, но без необходимости в оксигенотерапии и в медицинской помощи. По порядковой шкале выздоровление соответствовало 1, 2 или 3 баллам. Среднее время выздоровления для пациентов, принимавших участие в исследовании, составило 7 дней для исследуемой группы (барицитиниб с ремдесивиром) и 8 дней для контрольной группы (плацебо с ремдесивиром).

Наибольшее преимущество от терапии барицитинибом было отмечено у пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии.

У пациентов, не нуждающихся в оксигенотерапии, существенных различий в среднем времени выздоровления между группами барицитиниб + ремдесивир (5 дней) и плацебо + ремдесивир (4 дня) не наблюдалось.

У пациентов, получавших барицитиниб с ремдесивиром, была выше вероятность достижения благоприятного клинического статуса (в соответствии с 8-ми бальной порядковой шкалой) на 15-ый день терапии, чем у пациентов, получавших плацебо с ремдесивиром.

Доля смертельных исходов или случаев прогрессии заболевания, приводивших к необходимости неинвазивной вентиляции легких/высокопоточной оксигенотерапии или к инвазивной вентиляции легких к 29 дню наблюдения была ниже в группе пациентов, получавших барицитиниб с ремдесивиром (23%), по сравнению группой пациентов, получавших плацебо с ремдесивиром (28%).

Доля пациентов, умерших к 29 дню составила 4,9% в группе барицитиниба с ремдесивиром по сравнению с 7,8% в группе плацебо с ремдесивиром. Клиническое преимущество в группе барицитиниба было наиболее выражено у пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии.

Исследование COV-BARRIER

В исследовании COV-BARRIER оценивалась монотерапия барицитинибом 4 мг один раз в сутки в сравнении с плацебо у взрослых госпитализированных пациентов с COVID-19. Пациенты могли оставаться на стандартной терапии в соответствии с местными рекомендациями, включая глюкокортикостероиды, противомалярийные препараты, противовирусные препараты (такие как ремдесивир) и/или азитромицин. Наиболее частыми вариантами фоновой терапии были следующие:

- глюкокортикостероиды (79,3% пациентов, из них 91,3% получали дексаметазон);
- ремдесивир (18,9% пациентов).

В исследовании принимали участие 1525 взрослых пациента, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Для оценки тяжести заболевания в начале исследования использовали 8-ми балльную порядковую шкалу NIAID. Среди пациентов, принимавших участие в исследовании:

- 12,3% пациентов, не нуждались в оксигенотерапии (4 балла);
- 63,4% пациентов нуждались в низкопоточной оксигенотерапии (5 баллов);
- 24,4% пациентов нуждались в неинвазивной вентиляции легких либо в высокопоточной оксигенотерапии (6 баллов).

Средний возраст пациентов, принимавших участие в исследовании, составлял 58 лет (33% пациентов были в возрасте 65 лет и старше), 63% пациентов были мужского пола, 62% – европеоидной расы, 5% – негроидной расы и 12% – азиатского происхождения. Наиболее частыми сопутствующими патологиями были артериальная гипертензия (48,3%), ожирение (33,0%), и диабет 2-го типа (29,4%). Демографические характеристики и перечень сопутствующих заболеваний в группе барицитиниба и группе плацебо были схожими.

Основным первичным критерием оценки эффективности была доля пациентов с прогрессированием заболевания до неинвазивной вентиляции легких/высокопоточной оксигенотерапии, инвазивной искусственной вентиляции легких (включая ЭКМО) или смерти к 28 дню терапии. Относительно первичного критерия значительных различий между группой барицитиниба и группой плацебо отмечено не было.

Смертность к 28 дню наблюдения среди пациентов, принимавших участие в исследовании, составила 8,1% в группе барицитиниба и 13,1% в группе плацебо (относительное снижение – 38,2%). Наибольшее преимущество от терапии барицитинибом было отмечено у пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии.

У пациентов из группы барицитиниба к 14 дню терапии чаще наблюдалось улучшение клинического статуса по сравнению с пациентами из группы плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

После перорального приема барицитиниба в диапазоне терапевтических доз наблюдалось дозозависимое увеличение системной экспозиции препарата. Фармакокинетика барицитиниба является линейной по времени.

Абсорбция

После перорального приема барицитиниб быстро всасывается, время достижения максимальной концентрации (t_{max}) составляет приблизительно 1 ч (диапазон 0,5–3,0 ч), абсолютная биодоступность составляет около 79%. Прием пищи приводил к уменьшению экспозиции барицитиниба на 14%, снижению максимальной концентрации (C_{max}) на 18 % и увеличению t_{max} на 0,5 часа. Данные изменения не являются клинически значимыми.

Распределение

Средний объем распределения после внутривенного введения составлял 76 л, что свидетельствовало о распределении барицитиниба в тканях. Приблизительно 50% барицитиниба связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Метаболизм барицитиниба опосредован изоферментом CYP3A4, при этом биотрансформации подвергается менее 10% дозы. В плазме крови метаболиты барицитиниба не обнаруживались. Фармакологические исследования показали, что барицитиниб выводится преимущественно в неизменном виде почками (69%) и через кишечник (15%). Почками выводилось 3 метаболита, через кишечник – 1 метаболит, их количество составляло соответственно около 5% и 1% от введенной дозы препарата. В условиях *in vitro* барицитиниб является субстратом для изофермента CYP3A4, транспортера органических анионов (OAT) 3, Р-гликопротеина (Pgp), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и белков множественной резистентности и выведения токсинов 2-К (MATE 2-К). Барицитиниб может быть ингибитором транспортеров органических катионов (OCT) 1 (см. раздел 4.5). Барицитиниб не является ингибитором OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 и MATE2-К.

Элиминация

Выведение почками посредством клубочковой фильтрации и активной секреции через OAT3, Pgp, BCRP и MATE2-К является основным механизмом клиренса барицитиниба. В ходе фармакологического исследования было выявлено, что приблизительно 75% вводимой дозы выводилось почками, тогда как только около 20% выводилось через кишечник.

У пациентов с ревматоидным артритом средний клиренс и период полувыведения

составляли в среднем 9,42 л/час и 12,5 часа, соответственно. C_{\max} и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») барицитиниба в устойчивом состоянии фармакокинетики у пациентов с ревматоидным артритом были, соответственно, в 1,4 и 2,0 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с атопическим дерматитом средний клиренс и период полувыведения составляли в среднем 11,2 л/час и 12,9 часа, соответственно. C_{\max} и AUC барицитиниба в устойчивом состоянии фармакокинетики у пациентов с атопическим дерматитом составляли 0,8 от значений данных показателей у пациентов с ревматоидным артритом.

У пациентов с очаговой алопецией средний клиренс и период полувыведения составляли в среднем 11,0 л/час и 15,8 часа, соответственно. C_{\max} и AUC барицитиниба в устойчивом состоянии фармакокинетики у пациентов с очаговой алопецией составляли 0,9 от значений данных показателей у пациентов с ревматоидным артритом.

У интубированных пациентов с COVID-19, которым барицитиниб вводится через назогастральный зонд, фармакокинетика барицитиниба схожа с таковой у здоровых добровольцев.

Почечная недостаточность

Было показано, что функция почек значительно влияет на экспозицию барицитиниба. Среднее соотношение AUC у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью к AUC у пациентов с нормальной функцией почек составляет 1,41 и 2,22, соответственно. Среднее соотношение C_{\max} у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью к C_{\max} у пациентов с нормальной функцией почек составляет 1,16 и 1,46, соответственно (рекомендации по режиму дозирования приведены в разделе 4.2).

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью не было обнаружено клинически значимых изменений в фармакокинетике барицитиниба. Применение барицитиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось.

Лица пожилого возраста

Возраст 65 лет и старше или 75 лет и старше не влияет на экспозицию барицитиниба (C_{\max} и AUC).

Масса, пол, раса и этническая принадлежность не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику барицитиниба. Среднее влияние массы, пола, расы и этнической принадлежности на фармакокинетические параметры (AUC и C_{\max}), как правило, находилось в пределах межиндивидуальной вариабельности. Таким образом, коррекция дозы в зависимости от перечисленных факторов не требуется.

Дети

В настоящее время нет данных по безопасности и эффективности препарата у детей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол 50

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Кроскармеллоза натрия

Коповидон VA64

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Оболочка

Гипромеллоза E5 или D5

Полиэтиленгликоль 6000

Коповидон

Тальк

Краситель железа оксид красный (E172)

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка/банка в пачке) для того, чтобы защитить от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 7, 10 или 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14, 28, 30, 56 или 60 таблеток помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой из смеси полиэтилена низкого давления и полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия. Свободное пространство может быть заполнено ватой медицинской гигроскопичной. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 2, 4 или 8 контурных ячейковых упаковок №7 или по 3 контурных ячейковых упаковки №10, или по 1, 2 или 4 контурных ячейковых упаковок №14 вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

На пачку могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, пом. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197375, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

Республика Беларусь

ТОО «Adalan»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб. тел. (24 часа): +7(375)29551-25-10

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел.: +7(727)-269-54-59, +7(727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7-(701)-217-24-57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

720016, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52

Моб. тел. (24 часа): +996-555-262-680

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Армения

ТОО «Registrarius»

0088, г. Ереван, сообщество Ваагни, ул. Раздан, 13

Тел: +374-96-30-30-00

Моб. тел. (24 часа): +7-701-746-04-21

Адрес электронной почты: info@registrarius.org

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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