

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Олумиант™

Регистрационный номер: ЛП-005270

Торговое наименование: Олумиант™

Международное непатентованное или группировочное наименование: барицитиниб

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка содержит:

Для дозировки 2 мг:

Ядро

действующее вещество – барицитиниб 2,000 мг;

вспомогательные вещества – *интрагранулярные:* маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат; *экстрагранулярные* - целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

Оболочка (пленочная)

Смесь красителей розовая (85G140008) [поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, лецитин (соевый), краситель железа оксид красный].

Для дозировки 4 мг:

Ядро

действующее вещество – барицитиниб 4,000 мг;

вспомогательные вещества – *интрагранулярные:* маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат; *экстрагранулярные* - целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

Оболочка (пленочная)

Смесь красителей розовая (85G140009) [поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, лецитин (соевый), краситель железа оксид красный].

Описание

Таблетки 2 мг: продолговатые таблетки светло-розового цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «2» на другой стороне.

Таблетки 4 мг: круглые таблетки розового цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «4» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA37.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 IC_{50} (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 (транспортёры 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 (AAK1) - 8,2 нМ, BMP-2-индуцибельной киназе (BIKE) - 20 нМ и G-ассоциированной киназе (GAK) - 120 нМ. Киназы AAK1 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 приема 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.

С-реактивный белок

У пациентов с ревматоидным артритом снижение концентрации сывороточного С-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 стандартные синтетические базисные противоревматические препараты (сБПВП) или биологические БПВП);
- с отсутствием адекватного ответа на терапию метотрексатом (в монотерапии или в комбинации с другими сБПВП) и никогда не получавшие биологические БПВП;
- с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на терапию одним и более сБПВП и никогда не получавшие биологические БПВП;
- с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на терапию одним и более биологическим БПВП, 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 противовоспалительными 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 $SDAI \leq 3,3$, 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. Данные долгосрочного расширенного исследования с последующим 6-ти летним наблюдением демонстрируют устойчиво низкие показатели соотношения активность заболевания/ремиссия.

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 $SALT \leq 20$ 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 ACTT-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 ACTT-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 низкотоочной оксигенотерапии (5 баллов);
- 21% пациентов нуждались в неинвазивной вентиляции легких либо в высокотоочной 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 кислородотерапии в домашних условиях или без нее) либо нахождение в стационаре, но без необходимости в кислородотерапии 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 кислородотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной кислородотерапии.

У пациентов, не нуждающихся в кислородотерапии, 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 кислородотерапии 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 кислородотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной кислородотерапии.

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.

Ювенильный идиопатический артрит

Программа клинической разработки барицитиниба для лечения ювенильного идиопатического артрита состояла из одного завершеного базового исследования фазы III

(I4V-МС-JАНV [JАНV]) и одного продолжающегося долгосрочного открытого дополнительного исследования безопасности -(I4V-МС-JАНХ [JАНХ]). JАНV представляло собой двойное-слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с отменой препарата (DBW) продолжительностью до 44 недель для оценки эффективности и безопасности барицитиниба при его применении один раз в сутки пациентами в возрасте от 2 до 18 лет с ювенильным идиопатическим артритом с недостаточным ответом или непереносимостью по меньшей мере 1 сБПВП или биологическим БПВП. Исследование включало пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (положительным по ревматоидному фактору или отрицательному по ревматоидному фактору), олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, энтезит-ассоциированным ювенильным идиопатическим артритом и ювенильным псориатическим артритом, как определено согласно критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (Ilgar). Исследование JАНХ представляло собой многоцентровое открытое исследование по оценке долгосрочной безопасности и переносимости барицитиниба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Пациенты, которые участвовали в исследовании JАНV, соответствовали критериям включения в исследование JАНХ.

В исследовании JАНV пациенты получали барицитиниб по открытой схеме один раз в сутки в течение примерно 12 недель от исходного уровня в эквивалентной дозе 4 мг, как это было в программе по лечению ревматоидного артрита у взрослых. На 12-й неделе ответ на лечение (на основе критериев PedACR30) был проанализирован для каждого пациента. Пациенты, достигшие хотя бы ответа PedACR30, были рандомизированы (соотношение 1:1) для получения плацебо или продолжения приема той же дозы барицитиниба в 32-недельной двойной слепой плацебо-контролируемой фазе. Пациентам, которые не достигли PedACR30, была предоставлена возможность включения в исследование JАНХ.

Первичной конечной точкой оценки эффективности исследования JАНV было время до обострения заболевания от начала периода DBW до конца периода DBW.

Исходные характеристики

Всего в исследование JАНV включено 220 пациентов. Из них 163 (74,4%) пациента отвечали критериям рандомизации в период DBW либо на барицитиниб (n=82), либо на плацебо (n=81). Было 144 пациента с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, 16 с олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, 50 с энтезит-

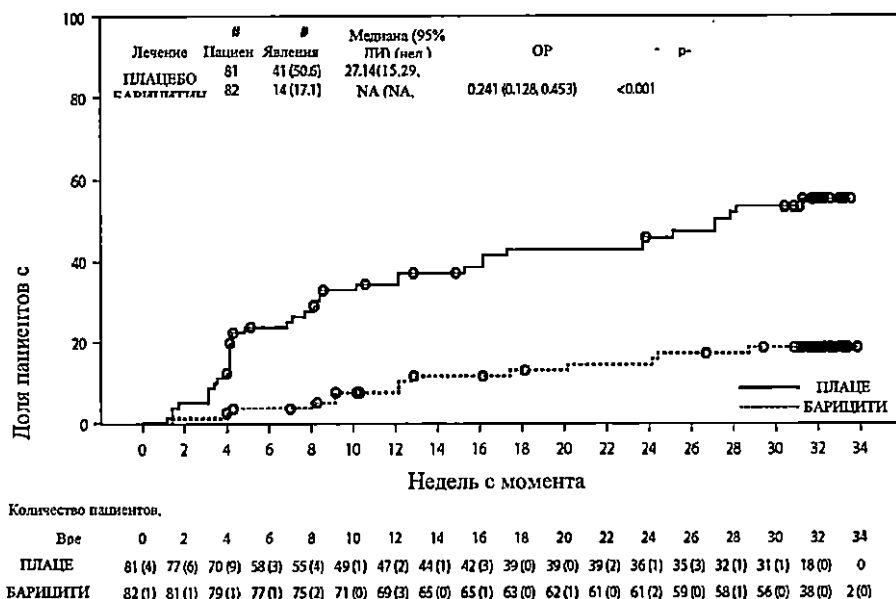
ассоциированным ювенильным идиопатическим артритом и 10 с ювенильным псориатическим артритом.

В исследовании JAHV средний возраст составлял 13 лет (стандартное отклонение 3.0), и 69,1% составляли девочки. Среднее время, о котором все пациенты сообщили в исследовании, с момента постановки диагноза ювенильного идиопатического артрита составило 4 года. Использование сопутствующей терапии было одинаковым в группах лечения в период DBW. В общей сложности 127 (57,7%) пациентов получали метотрексат в исходном периоде.

Клинический ответ

В исследовании JAHV в группе пациентов, получавших барицитиниб, наблюдалось значительно более длительное время до обострения заболевания по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (рисунок 1). Кроме того, большее количество пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, получавших барицитиниб, достигли значения PedACR 30/50/70/90/100 в течение периода DBW.

Рисунок 1. Время до обострения заболевания в течение периода DBW



ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков; NA — не применимо; № — количество.

*а ОР: стратификация по категориям ювенильного идиопатического артрита (полиартикулярный и олигоартикулярный артрит по сравнению с энтезит-ассоциированным артритом и ювенильным псориатическим артритом).

*b Р-значение взято из логрангового критерия, стратифицированного по категориям ювенильного идиопатического артрита (полиартикулярный и олигоартикулярный артрит по сравнению с энтезит-ассоциированным артритом и ювенильным псориатическим артритом).

Результаты оценки времени до обострения заболевания и PedACR в целом соответствовали подтипам и фоновым характеристикам ювенильного идиопатического артрита (включая возраст, географию, массу тела, предшествующее применение биологических препаратов, сопутствующее применение метотрексата или кортикостероидов) и соответствовали таковым для всей исследуемой популяции.

Атопический дерматит у детей

Эффективность и безопасность барицитиниба в комбинации с топическим кортикостероидами (ТКС) оценивали в одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III продолжительностью 16 недель (BREEZEAD-PEDS). В исследование были включены 483 пациента с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, определяемым по баллу IGA ≥ 3 , баллу EASI ≥ 16 и поражению ППТ $\geq 10\%$. Соответствующие критериям пациенты были в возрасте от 2 до менее 18 лет с ранее установленным недостаточным ответом или непереносимостью местных лекарственных средств, которые отвечали критериям для назначения системной терапии. Всем пациентам были назначены сопутствующие местные кортикостероиды низкой или средней активности, и пациентам было разрешено использовать местные ингибиторы кальциневрина во время исследования. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие плацебо или барицитиниб в низкой, средней или высокой дозе (что приводило к эквивалентному воздействию 1 мг, 2 мг или 4 мг у взрослых пациентов с АД, соответственно) в соотношении 1:1:1:1. Исследование включает в себя постоянный долгосрочный продолженный период до 4 лет.

Характеристики исходного уровня

Во всех группах средний возраст составил 12 лет, 72% — не менее 10 лет, 28% — менее 10 лет, 50% — женщины, 76% — представители европеоидной расы, 15% — азиаты и 3% — чернокожие. В этом исследовании у 38% пациентов исходный уровень IGA составлял 4 (тяжелый атопический дерматит), а 42% пациентов ранее получали системное лечение атопического дерматита. Исходный средний балл по шкале EASI варьировал от 12,2 до 70,8,

базовый недельный средний балл по числовой шкале оценки зуда (NRS) у пациентов в возрасте не менее 10 лет составил 5,5 (SD = 2,6).

Клинический ответ

Статистически значимо большая доля пациентов, рандомизированных в группу барицитиниба в дозе 4 мг, достигла ответа IGA 0 или 1 (первичный результат), EASI75, EASI90, SCORAD75 или улучшения на ≥ 4 балла по шкале зуда NRS по сравнению с плацебо на неделе 16 (таблица А). На рисунках 2 показана динамика достижения значения IGA 0 или 1.

Эффекты лечения в подгруппах (масса тела, возраст, пол, раса, тяжесть заболевания и предшествующее лечение, включая иммунодепрессанты) соответствовали результатам в общей исследуемой популяции.

Таблица А: Эффективность барицитиниба у пациентов детского возраста на неделе 16^а

Исследование	BREEZE-AD-PEDS			
Группа лечения	ПБО	Экв. БАРИ 1 мг	Экв. БАРИ 2 мг	Экв. БАРИ 4 мг
N	122	121	120	120
IGA 0 или 1, % отвечивших на лечение ^{b,c}	16,4	18,2	25,8	41,7**
EASI75, отвечивших на лечение ^c	32,0	32,2	40,0	52,5**
EASI90, отвечивших на лечение ^c	12,3	11,6	21,7	30,0**
SCORAD75, отвечивших на лечение ^c	9,8	7,4	15,8	20,0**
Шкала зуда NRS (улучшение ≥ 4 балла), % отвечивших на лечение ^{c, d}	16,4	17,5	25,8	35,5**
Изменение ADSS, пункт 1, 0,26 (0,11) среднее (ст. ош.) ^{e, f} 0)		-0,41 (0,106)	-0,46 (0,104)	-0,55*(0,102)

БАРИ — барицитиниб; ПБО — плацебо

* статистически значимо по сравнению с плацебо без поправки на множественность; ** статистически значимо по сравнению с плацебо с поправкой на множественность.

- ^a Популяция в соответствии с назначенным лечением (ITT) (все рандомизированные пациенты)
- ^b Ответивший на лечение определялся как пациент с IGA 0 или 1 («чистый» или «почти чистый») со снижением ≥ 2 баллов по шкале 0-4 IGA.
- ^c Подстановка данных пациентов, не ответивших на лечение: пациенты, которые получали резервное лечение, или пациенты с отсутствующими данными, считались не ответившими на лечение.
- ^d Результаты в подгруппе пациентов, подходящих для оценки (пациенты в возрасте ≥ 10 лет с оценкой по шкале зуда NRS ≥ 4 на исходном уровне, экв. БАРИ 4 мг $n=62$; экв. БАРИ 2 мг, $n = 62$; экв. БАРИ 1 мг, $n = 63$; плацебо, $n = 55$).
- ^e Шкала тяжести расстройств сна при атопическом дерматите (ADSS), пункт 1: трудности с засыпанием из-за зуда оценивали по 5-балльной шкале от 0 (совсем не трудно) до 4 (очень трудно). Результаты в подгруппе пациентов, подходящих для оценки (пациенты в возрасте ≥ 10 лет на исходном уровне, экв. БАРИ 4 мг $n=87$; экв. БАРИ 2 мг, $n = 84$; экв. БАРИ 1 мг, $n = 85$; плацебо, $n = 81$).
- ^f Показанные результаты представляют собой изменение среднего, рассчитанного по методу наименьших квадратов, относительно исходного уровня (ст. ош.). Данные, собранные после резервной терапии или после полного прекращения приема лекарственного средства, считались отсутствующими. Средние, рассчитанные по методу наименьших квадратов, взяты из анализа модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM).

Рисунок 2 А. Динамика достижения IGA 0 или 1 с улучшением на ≥ 2 балла у пациентов детского возраста.

А)

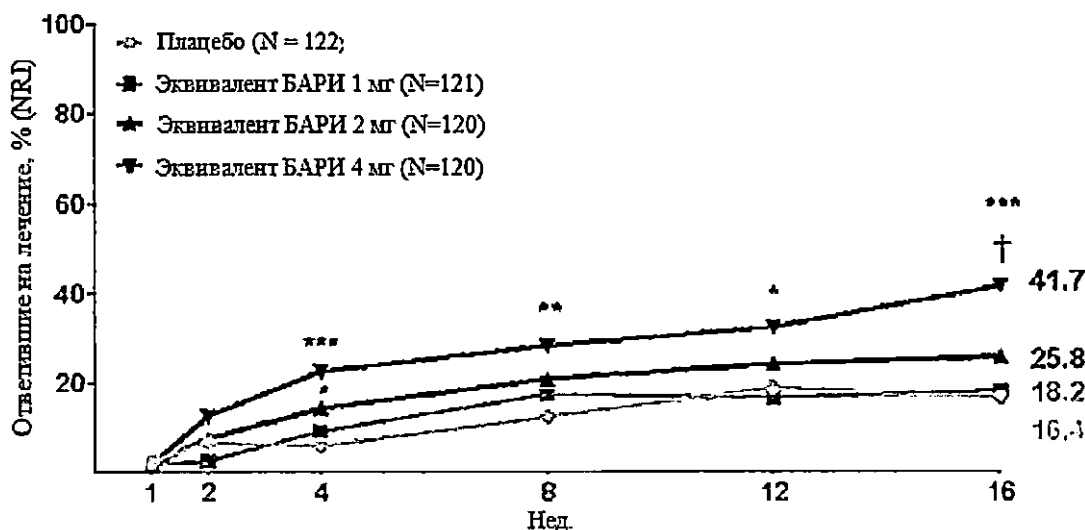
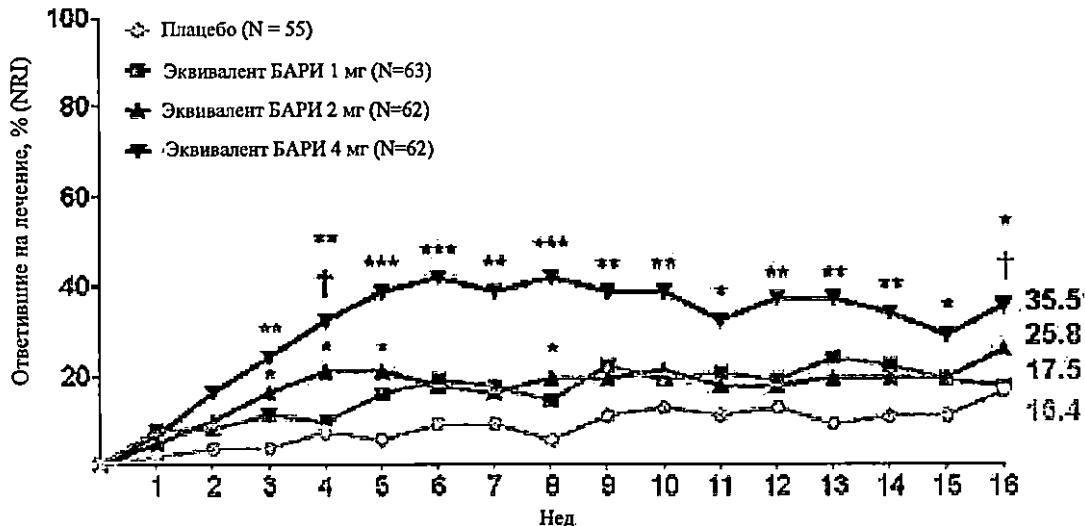


Рисунок 2 В. Динамика достижения улучшения по шкале оценки зуда NRS (≥ 4 балла) у пациентов ≥ 10 лет с атопическим дерматитом до недели 16.

В)



БАРИ — барицитиниб; NRI — подстановка данных пациентов, не ответивших на лечение; NRS — числовая оценочная шкала; ПБО — плацебо* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с ПБО (номинальное р-значение; логистический регрессионный анализ); † Статистически значимо с поправкой на множественность

Значимо большая доля пациентов, рандомизированных на получение эквивалентной дозы барицитиниба 4 мг, достигла улучшения ≥ 4 баллов по шкале NRS зуда по сравнению с плацебо уже на неделе 3 (без поправки на множественность) и на неделе 4 (с поправкой на множественность).

Потребность в одновременном применении ТКС была снижена, о чем свидетельствует среднее снижение количества ТКС в граммах для эквивалентной дозы барицитиниба 4 мг по сравнению с плацебо в течение 16 недель и большее среднее количество дней без ТКС для эквивалентной дозы барицитиниба 4 мг (40 дней) по сравнению с плацебо (28 дней, $p < 0,05$) в течение 16 недель.

Фармакокинетика

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

Всасывание

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.

Метаболизм

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-K). Барицитиниб может быть ингибитором транспортеров органических катионов (OCT) 1 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Барицитиниб не является ингибитором OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 и MATE2-K.

Выведение

Выведение почками посредством клубочковой фильтрации и активной секреции через OAT3, Pgp, BCRP и MATE2-K 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 atopическим 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 atopическим 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 «Способ применения и дозы»).

Печеночная недостаточность

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

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Фармакокинетика у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом

Средний кажущийся клиренс (CL/F) уменьшается с уменьшением массы тела. Средний расчетный CL/F составил 6,30 л/ч (61% КВ) и 10,2 л/ч (45% КВ) у пациентов детского возраста 2-18 лет массой менее 30 кг и более или равной 30 кг, соответственно. Средний кажущийся объем распределения (V/F) уменьшается с уменьшением массы тела. Средний расчетный V/F составил 41,9 л (40% КВ) и 86,8 л (29% КВ) у пациентов детского возраста 2-18 лет массой менее 30 кг и более или равной 30 кг, соответственно.

Период полувыведения у пациентов детского возраста от 2 до 18 лет составлял от 8 до 9 часов. $C_{\max}$ и AUC в равновесной концентрации у пациентов детского возраста 2-18 лет с ювенильным идиопатическим артритом в предлагаемых дозах сходны со значениями данных параметров у взрослых пациентов с ревматоидным артритом.

Фармакокинетика у детей с atopическим дерматитом

Средний кажущийся клиренс (CL/F) уменьшается с уменьшением массы тела. Средний расчетный CL/F составил 6,7 л/ч (59% КВ) и 10,4 л/ч (62% КВ) у пациентов детского возраста 2-18 лет массой менее 30 кг и более или равной 30 кг, соответственно. Средний кажущийся объем распределения (V/F) уменьшается с уменьшением массы тела. Средний расчетный V/F составил 47,1 л (25% КВ) и 120 л (28% КВ) у пациентов детского возраста 2-18 лет массой менее 30 кг и более или равной 30 кг, соответственно.

Средний терминальный период полувыведения у пациентов детского возраста в возрасте от 2-18 лет составил от 12 до 16 часов у пациентов с массой тела менее 30 кг и более или равной 30 кг, соответственно. $C_{\max}$ и AUC в равновесной концентрации у пациентов детского возраста 2-18 лет с atopическим дерматитом в предлагаемых дозах сходны со значениями данных параметров у взрослых пациентов с atopическим дерматитом.

Масса, возраст, пол, раса и этническая принадлежность не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику барицитиниба у взрослых пациентов. 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.

Показания к применению

Ревматоидный артрит

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

Барицитиниб может применяться в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом (см. раздел «Особые указания», раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика», а также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», в котором приведены данные по применению барицитиниба с другими препаратами).

Ювенильный идиопатический артрит

Барицитиниб показан для лечения активного ювенильного идиопатического артрита у пациентов в возрасте 2 лет и старше, у которых отмечалась непереносимость или недостаточный ответ на один или несколько стандартных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) или биологических препаратов при следующих формах:

- полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (полиартикулярный ревматоидный фактор положительный [RF+] или отрицательный [RF-], расширенный олигоартикулярный),
- энтезит-ассоциированный артрит,
- ювенильный псориатический артрит.

Барицитиниб может применяться в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Атопический дерматит

Лечение атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов и детей в возрасте 2 лет и старше, которым показана системная терапия.

Очаговая алопеция

Лечение очаговой алопеции тяжелой степени у взрослых пациентов.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID- 19) у госпитализированных взрослых пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии или высокопоточной оксигенотерапии/неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ) (см. раздел «Фармакологические свойства» подраздел «Фармакодинамика»).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к барицитинибу или к любому вспомогательному веществу препарата
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)
- Детский возраст до 18 лет для показаний «Ревматоидный артрит», «Очаговая алопеция» и «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)»
- Детский возраст до 2 лет для показаний «Ювенильный идиопатический артрит» и «Атопический дерматит»
- 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.

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))

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 «Противопоказания»). 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.

Грудное вскармливание

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.

Способ применения и дозы

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

Внутрь.

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

Альтернативный способ применения для пациентов детского возраста:

Для детей, которые не могут проглотить целые таблетки возможно растворять таблетки в воде. Рекомендуется растворять таблетки целиком исключительно в воде. Следует растворять только то количество таблеток, которое соответствует вводимой дозе.

Если по какой-либо причине вся суспензия не может быть принята, не растворяйте и не принимайте другую таблетку, а подождите до следующей запланированной дозы.

Инструкция по растворению таблеток:

- Поместите таблетку целиком в ёмкость с 5-10 мл воды комнатной температуры и осторожно перемешайте для растворения. Растворение может занять от 5 до 10 минут до получения мутной бледно-розовой суспензии. Возможно образование осадка.
- После растворения таблетки снова осторожно перемешайте и немедленно выпейте всю суспензию.
- Промойте ёмкость 5-10 мл воды комнатной температуры и немедленно выпейте все содержимое.

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки. Доза 2 мг один раз в сутки рекомендована пациентам с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), серьезными нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы (MACE-Major adverse cardiovascular events), злокачественными новообразованиями, пациентам в возрасте 65 лет и старше, а также пациентам с хроническими или рецидивирующими инфекциями в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). Доза 4 мг один раз в сутки может быть рассмотрена для пациентов, у которых не удастся достичь адекватного контроля над активностью заболевания при применении дозы 2 мг один раз в сутки. 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 «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Атопический дерматит

Взрослые

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки. Доза 2 мг один раз в сутки рекомендована пациентам с повышенным риском развития ВТЭ, MACE, злокачественными новообразованиями, пациентам в возрасте 65 лет и старше, а также пациентам с хроническими или рецидивирующими инфекциями в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). Доза 4 мг один раз в сутки может быть рассмотрена для пациентов, у которых не удастся достичь адекватного контроля над активностью заболевания при применении дозы 2 мг один раз в сутки. 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 «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

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 «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»). 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.

Дети и подростки (в возрасте 2 лет и старше)

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки для пациентов с массой тела 30 кг и более. Для пациентов с массой тела менее 30 кг рекомендуемая доза составляет 2 мг один раз в сутки.

Барицитиниб можно применять с местными кортикостероидными препаратами или без них. Можно использовать местные ингибиторы кальциневрина, но их применение следует ограничить чувствительными областями, такими как лицо, шея, области, где могут образоваться опрелости, и области половых органов.

Ювенильный идиопатический артрит (пациенты старше 2 лет, но младше 18 лет)

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки для пациентов с массой тела 30 кг и более. Для пациентов с массой тела от 10 кг, но менее 30 кг рекомендуемая доза составляет 2 мг один раз в сутки.

Очаговая алопеция

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки. Доза 2 мг один раз в сутки рекомендована пациентам с повышенным риском развития ВТЭ, МАСЕ, злокачественными новообразованиями, пациентам в возрасте 65 лет и старше, а также пациентам с хроническими или рецидивирующими инфекциями в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). Доза 4 мг один раз в сутки может быть рассмотрена для пациентов, у которых не удается достичь адекватного контроля над активностью заболевания при применении дозы 2 мг один раз в сутки. Следует рассмотреть назначение препарата в дозе 2 мг один раз в сутки пациентам, которые достигли устойчивого контроля активности заболевания с помощью дозы 4 мг один раз в сутки, и которым можно рекомендовать снижение дозы (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»). После достижения устойчивого ответа рекомендуется продолжать

лечение в течение как минимум нескольких месяцев, чтобы избежать рецидива.

Необходимо 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 ВТЭ (см. раздел «Особые указания»).

Начало терапии

Ревматоидный артрит, атопический 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 «Особые указания»).

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 ОАТЗ

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

У пациентов, которые принимают ингибиторы транспортеров органических анионов 3 (ОАТЗ) с сильной ингибирующей активностью (напр., пробенецид), рекомендуемая доза барицитиниба составляет 2 мг один раз в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У детей, принимающих ингибиторы транспортера органических анионов 3 (ОАТЗ) с сильным ингибирующим потенциалом, такие как пробенецид, рекомендуемая доза барицитиниба должна быть снижена наполовину. Для детей с массой тела менее 30 кг, принимающих сильные ингибиторы ОАТЗ, не существует соответствующей дозировки. Доза для таких пациентов не должна превышать 1 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция

У пациентов с клиренсом креатинина (КК) от 30 до 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг один раз в сутки. У детей с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин рекомендуемая доза барицитиниба должна быть снижена наполовину. Для детей весом менее 30 кг с умеренным нарушением функции почек не существует соответствующей дозировки. Доза для таких пациентов не должна превышать 1 мг один раз в сутки. Пациентам с КК менее 30 мл/мин (почечная недостаточность тяжелой степени) применение барицитиниба противопоказано (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»).

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

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

У пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 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 рСКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м² следует оценить соотношение потенциальной пользы к возможному риску.

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

Нарушение функции печени

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

Ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью применение барицитиниба противопоказано (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»).

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью применение барицитиниба не изучалось.

Пациенты пожилого возраста

Ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция

Клинический опыт применения барицитиниба у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

У пациентов старше 75 лет коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

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.

Ниже представлены нежелательные реакции с частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), 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.

Таблица 3. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции верхних дыхательных путей	Опоясывающий лишай ^b Простой герпес Гастроэнтерит Инфекция мочевыводящих путей Пневмония ^d Фолликулит ^e	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитоз $> 600 \times 10^9$ клеток/л ^{a, d}	Нейтропения $< 1 \times 10^9$ клеток/л ^a
Нарушения со стороны иммунной системы			Отек лица, крапивница
Нарушения обмена веществ и питания	Гиперхолестеринемия ^a		Гипертриглицеридемия ^a
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль	
Нарушения со стороны сосудов			Тромбоз глубоких вен ^b
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Тромбоэмболия легочной артерии ^f
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота ^d Боль в животе ^d	Дивертикулит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышенный уровень АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}^{a, d}$	Повышенный уровень АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}^{a, e}$
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь Акне ^e	
Результаты лабораторных и инструментальных исследований		Повышение уровня КФК $> 5 \times \text{ВГН}^{a, c}$	Повышение массы тела

^a Включает изменения, обнаруженные во время лабораторного мониторинга (см. текст ниже).

^b Частота встречаемости опоясывающего герпеса и тромбоза глубоких вен основана на клинических исследованиях ревматоидного артрита.

- ^c В клинических исследованиях ревматоидного артрита частота акне и повышения уровня и креатинфосфокиназы $> 5 \times \text{ВГН}$ была нечастой.
- ^d В клинических исследованиях атопического дерматита у взрослых тошнота и повышение АЛТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ были нечастыми. В клинических исследованиях гнездной алопеции боль в животе была нечастой. В клинических исследованиях атопического дерматита и очаговой алопеции у взрослых пневмония и тромбоцитоз $> 600 \times 10^9$ клеток/л были нечастыми.
- ^e В клинических исследованиях гнездной алопеции повышение АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ было нечастым.
- ^f Частота тромбоэмболии лёгочной артерии основана на данных клинических исследованиях ревматоидного артрита и атопического дерматита у взрослых.
- ^g Фолликулит наблюдался в клинических исследованиях гнездной алопеции. Обычно он локализовался в области волосистой части головы, в которой происходило возобновление роста волос.

Описание некоторых 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), атопический 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. В исследованиях, включавших обе дозы барицитиниба, инфекции встречались у 31,0% пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг, у 25,7% пациентов, получавших барицитиниб в дозе 2 мг и у 26,7% пациентов, получавших плацебо. В исследованиях по показанию РА частота развития инфекций была выше у пациентов, получавших барицитиниб в комбинации с метотрексатом, чем у пациентов получавших барицитиниб в режиме монотерапии. У пациентов с РА опоясывающий герпес встречался часто, у пациентов с АД — очень редко, у пациентов с ОА — нечасто. В клинических исследованиях по показанию АД 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 0,8 на 100 пациенто-лет соответственно. У пациентов с РА тяжелые случаи пневмонии и опоясывающего герпеса встречались нечасто.

Повышение концентрации трансаминаз печени

В клинических исследованиях длительностью более 16-ти недель 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 РА 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 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 РА. У пациентов с АД и ОА увеличение средних показателей общего холестерина и ЛПНП наблюдалось вплоть до 52-й недели. В клинических исследованиях по показанию РА применение барицитиниба было связано с дозозависимым повышением концентрации триглицеридов. В клинических исследованиях по показаниям АД и ОА 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 $1 \times 10^9/\text{л}$ в ходе клинического исследования лечение прекращали.

Тромбоцитоз

Отмечались случаи дозозависимого 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 с 1,9% и 4,3% в группе плацебо).

Дети

Ювенильный идиопатический артрит

В общей сложности 220 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет подверглись воздействию любой дозы барицитиниба в программе клинических испытаний ювенильного идиопатического артрита, что составляет 326 пациенто-лет воздействия.

У пациентов детского возраста, получавших барицитиниб в плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном периоде отмены в клиническом исследовании ювенильного идиопатического артрита ($n=82$), головная боль развивалась очень часто (11%), нейтропения <1000 клеток/ мм^3 часто (2,4%) и легочная эмболия часто (1,2%).

Атопический дерматит у детей

Оценка профиля безопасности основывается на данных клинического исследования барицитиниба у пациентов детского возраста и подростков с атопическим дерматитом, в котором 466 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет получили любую дозу барицитиниба. В целом, профиль безопасности у этих пациентов был сопоставим с наблюдаемым у

взрослых. Нейтропения ($<1 \times 10^9$ клеток/л) встречалась чаще (1,7%) по сравнению со взрослыми.

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

Передозировка

В ходе клинических исследований разовые дозы до 40 мг и многократные дозы до 20 мг в сутки в течение 10 дней не оказывали токсического воздействия на взрослых пациентов. 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. В случае развития нежелательных реакций необходимо проводить соответствующее лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия

Иммунодепрессанты

Взаимодействие с биологическими базисными противоревматическими препаратами, биологическими иммуномодуляторами или другими ингибиторами Янус-киназы (JAK) не изучалось. При проведении клинических исследований по показаниям ревматоидный и ювенильный идиопатический 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 атопический дерматит и очаговая алопеция в комбинации с циклоспорином или другими мощными иммунодепрессантами не изучалось, и поэтому не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику барицитиниба:

Транспортеры

In vitro барицитиниб является субстратом для транспортеров органических анионов (OAT) 3, Р-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 взрослых пациентов, которые принимают ингибиторы ОАТЗ с сильной ингибирующей активностью, такие как пробенецид, рекомендуемая доза барицитиниба составляет 2 мг один раз в сутки (см. раздел «Способ применения и дозы»), а для пациентов детского возраста должна быть снижена вдвое. Фармакологические исследования с применением ингибиторов ОАТЗ с меньшей ингибирующей активностью не проводились. Пролекарство лефлуномид быстро превращается в активную форму терифлуномид, который является слабым ингибитором ОАТЗ 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 ОАТЗ ибупрофена и диклофенака с барицитинибом может привести к увеличению экспозиции барицитиниба. Однако ингибирующая активность ибупрофена и диклофенака в отношении ОАТЗ 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.

Особые указания

Следующим группам пациентов барицитиниб следует назначать только в том случае, если нет подходящих альтернатив лечения:

- пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или другими сердечно-сосудистыми факторами риска в анамнезе (например, курящие пациенты или курившие на протяжении долгого времени в прошлом);
- пациенты с риском развития злокачественных новообразований (например, пациенты, имеющие злокачественные новообразования в текущий момент, либо в анамнезе).

Применение ингибиторов янус-киназ (JAK) у пациентов в возрасте 65 лет и старше

Принимая во внимание повышенный риск МАСЕ, злокачественных новообразований, серьезных инфекций и смертности по различным причинам у пациентов в возрасте 65 лет и старше, и в соответствии с наблюдениями в крупном рандомизированном исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK), барицитиниб следует использовать у этих пациентов, только если нет подходящих альтернатив лечения.

Инфекции

Сообщалось о серьезных, в том числе летальных инфекциях у пациентов, получавших другие ингибиторы JAK.

Частота развития инфекций, в частности инфекций верхних дыхательных путей, выше при применении барицитиниба, чем при применении плацебо (см. раздел «Побочное действие»). В ходе клинических исследований по показанию РА 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 «Способ применения и дозы»). 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.

Следует соблюдать осторожность при лечении пожилых людей и пациентов с сахарным диабетом, поскольку у данной группы пациентов частота развития инфекций выше. У пациентов старше 65 лет барицитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернатив лечения.

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 РА, АД и ОА 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 «Способ применения и дозы»). Касательно применения барицитиниба по показанию лечение COVID-19 см. подраздел «Новая коронавирусная инфекция (COVID- 19)» текущего раздела.

У пожилых пациентов с РА 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 «Побочное действие»). В клинических исследованиях по показанию РА 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 РА, АД и ОА 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, особенно пациентам детского возраста, 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 «Побочное действие»). 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 «Побочное действие»).

При проведении клинических исследований по показаниям РА, АД и ОА 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 РА при применении комбинированной терапии с метотрексатом отмечалось увеличение частоты повышения концентрации трансаминаз печени по сравнению с монотерапией барицитинибом (см. раздел «Побочное действие»).

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

Применение иммуномодулирующих лекарственных средств может увеличить риск возникновения злокачественных новообразований, включая риск лимфомы.

Сообщалось о развитии лимфомы и других злокачественных новообразований у пациентов, получавших ингибиторы JAK, включая барицитиниб.

В крупном рандомизированном активно контролируемом исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше и по крайней мере с одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска в группе тофацитиниба была выявлена более высокая частота злокачественных новообразований, особенно рака легких, лимфомы и немеланомного рака кожи (NMSC), по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО).

Пациентам старше 65 лет, курящим пациентам и пациентам, курившим на протяжении долгого времени в прошлом, а также пациентам с другими факторами риска злокачественных новообразований (наличие злокачественного образования в текущий момент или в анамнезе) барицитиниб следует назначать только при отсутствии подходящих альтернатив лечения.

Периодическое обследование кожи рекомендуется всем пациентам, особенно тем, у кого есть факторы риска развития рака кожи.

Венозная тромбоэмболия

В ретроспективном наблюдательном исследовании барицитиниба у пациентов с РА отмечалась более высокая частота развития ВТЭ осложнений по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО (см. раздел «Побочное действие»).

В крупном рандомизированном активно контролируемом исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше и по крайней мере с одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска в группе тофацитиниба наблюдалось дозозависимое повышение развития ВТЭ, включая ТГВ и ТЭЛА, по сравнению с ингибиторами ФНО.

У пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний или злокачественных

новообразований (см. также подразделы «Серьезные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы» и «Злокачественные новообразования» текущего раздела) барицитиниб следует использовать только в том случае, если нет подходящих альтернатив лечения.

Барицитиниб следует применять с осторожностью также у пациентов с другими известными факторами риска развития ВТЭ, помимо сердечно-сосудистых факторов и злокачественных новообразований. К таким факторам риска относятся ВТЭ в анамнезе, серьезные оперативные вмешательства, иммобилизация, применение комбинированных гормональных контрацептивов или гормонозаместительная терапия, наследственные нарушения свертываемости крови.

В течение терапии барицитинибом следует проводить периодическую переоценку рисков развития ВТЭ.

При подозрении на развитие ВТЭ следует немедленно провести оценку признаков и симптомов ВТЭ и прекратить терапию барицитинибом независимо от принимаемой дозы и показания.

Серьезные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (MACE)

В ретроспективном наблюдательном исследовании барицитиниба у пациентов с РА наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО.

В большом рандомизированном активно контролируемом исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше и по крайней мере с одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска в группе тофацитиниба была выявлена более высокая частота MACE, определяемых как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ) без летального исхода и инсульт без летального исхода, по сравнению с ингибиторами ФНО.

Таким образом, у пациентов старше 65 лет, у курящих пациентов и пациентов, куривших на протяжении долгого времени в прошлом, а также у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или другими сердечно-сосудистыми факторами в анамнезе барицитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернатив лечения.

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 ВТЭ (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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 $1 \times 10^9/\text{л}$;
- абсолютное число лимфоцитов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$;
- 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 $1 \times 10^9/\text{л}$ 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 $0,5 \times 10^9/\text{л}$ 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 JAK, так как невозможно исключить риск аддитивной иммуносупрессии.

Данных о применении барицитиниба по показанию РА и ЮИА в комбинации с мощными иммунодепрессантами (например, азатиоприном, такролимусом, циклоспорином) недостаточно, поэтому следует соблюдать осторожность при применении таких комбинаций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение барицитиниба по показаниям АД и ОА в комбинации с циклоспорином или другими мощными иммунодепрессантами не изучалось и поэтому не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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.

Гипогликемия у пациентов, получающих противодиабетическую терапию

Были зафиксированы случаи гипогликемии после начала приема ингибиторов JAK, включая барицитиниб, у пациентов, получающих противодиабетическую терапию. В случае возникновения гипогликемии может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов.

Вспомогательные вещества

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

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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг, 4 мг.

По 14 таблеток в блистер из фольги алюминиевой ламинированной (покрыта термолаком) и пленки ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. На пачках картонных допускается наличие стикера/стикеров (контроль первого вскрытия).

Условия хранения

При температуре ниже 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

36 месяцев

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Свикс Хэлскеа»

105064, Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Телефон: +7 495 229 06 61

Адрес эл. почты: russia.info@swixxbiopharma.com

Производитель

Производство готовой лекарственной формы:

Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико

12,6 км 65-ой Инфантри Роуд, Каролина, Пуэрто-Рико PR 00985

Первичная упаковка:

Лилли С.А., Испания

Авда де ла Индустрия 30, Алкобендас, 28108 Мадрид, Испания

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:

Лилли С.А., Испания

Авда де ла Индустрия 30, Алкобендас, 28108 Мадрид, Испания

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Свикс Хэлскеа»

105064, Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Телефон: +7 495 229 06 61

Адрес эл. почты: russia.info@swixxbiopharma.com

Старший менеджер по регистрации

Фетисова А.Ю.

