

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Олумиант™

торговое наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг, 4 мг
лекарственная форма, дозировка

Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико
Лилли С.А., Испания

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия
наименование производителя, страна

МИНЗДРАВ РОССИИ

020925

СОГЛАСОВАНО

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « 020925 » 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства Фармакодинамика <i>Механизм действия</i> 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.	Фармакологические свойства Фармакодинамика <i>Механизм действия</i> 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	Янус-киназы (JAK) представляют собой ферменты, которые

трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоза, 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.	трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоза, 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.
<i>Фармакодинамические эффекты</i> <i>Ингибирование фосфорилирования STAT3, индуцированного интерлейкином-6</i> 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	<i>Фармакодинамические эффекты</i> <i>Ингибирование фосфорилирования STAT3, индуцированного интерлейкином-6</i> 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.	показателям через 24 часа.
<i>Иммуноглобулины</i>	<i>Иммуноглобулины</i>
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.	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.	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.
<i>Лимфоциты</i>	<i>Лимфоциты</i>
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.	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.
<i>C-реактивный белок</i>	<i>C-реактивный белок</i>
У пациентов с ревматоидным артритом снижение концентрации сывороточного C-реактивного белка (CRP) наблюдалось уже через 1 неделю после начала применения барицитиниба и оставалось	У пациентов с ревматоидным артритом снижение концентрации сывороточного C-реактивного белка (CRP) наблюдалось уже через 1 неделю после начала применения барицитиниба и оставалось

сниженным в течение всего периода приема препарата. <i>Креатинин</i> 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. <i>Модели кожи in vitro</i> В лабораторной модели человеческой кожи, обработанной провоспалительными цитокинами (IL-4, IL-13, IL-31), барицитиниб снижал экспрессию pSTAT3 в эпидермальных кератиноцитах, а также	сниженным в течение всего периода приема препарата. <i>Креатинин</i> 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. <i>Модели кожи in vitro</i> 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 atopического дерматита. <i>Биомаркеры COVID-19</i> 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. <i>Вакцинация</i> 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. <i>Краткая информация о клинической эффективности</i> <u>Ревматоидный артрит</u>	усиливал экспрессию филагрина - белка, играющего роль в обеспечении барьерной функции кожи и патогенезе atopического дерматита. <i>Биомаркеры COVID-19</i> 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. <i>Вакцинация</i> 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. <i>Краткая информация о клинической эффективности</i> <u>Ревматоидный артрит</u>
--	--

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: • метотрекат-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.	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: • метотрекат-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.
---	---

<i>Клинический ответ</i>	<i>Клинический ответ</i>
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 C-реактивного белка (СРБ) по сравнению с плацебо, метотрексатом или адалимумабом. <i>Ремиссия и снижение активности заболевания</i> 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$2,8) или снижения активности заболевания или ремиссии (индекс	Во всех исследованиях доля пациентов, достигших ответа к 12-ой неделе по критериям ACR20, ACR50 и ACR70 была значимо выше в группе барицитиниба (4 мг один раз в сутки) по сравнению с группами плацебо, метотрексата и адалимумаба. У пациентов, принимавших барицитиниб, более выраженный клинический ответ наблюдался уже на первой неделе терапии. При этом поддержание устойчивого ответа по критериям ACR20, ACR50 и ACR70 было продолжительным и сохранялось как минимум 2 года. Лечение барицитинибом в дозе 4 мг в монотерапии или в комбинации с традиционными базисными противоревматическими препаратами приводило к значимому улучшению всех показателей ACR, включая число болезненных и припухших суставов, оценку пациентом и врачом общего состояния пациента, результаты по HAQ-DI (опросник оценки состояния здоровья), оценку боли и концентрацию C-реактивного белка (СРБ) по сравнению с плацебо, метотрексатом или адалимумабом. <i>Ремиссия и снижение активности заболевания</i> В группе барицитиниба (доза 4 мг) значительно большее число пациентов по сравнению с группами метотрексата и плацебо достигли к 12 и 24 неделе ремиссии (упрощенный индекс активности заболевания SDAI$\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 ≤ 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. <i>Рентгенографическая оценка ответа на лечение</i> 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 ≤ 0) на 24 и 52 неделях исследования была значимо выше при применении барицитиниба по сравнению с плацебо. <i>Влияние на качество жизни и общее состояние здоровья</i> 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. <u>Атопический дерматит</u>	активности заболевания DAS28-ESR или DAS28-hsCRP ≤ 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. <i>Рентгенографическая оценка ответа на лечение</i> 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 ≤ 0) на 24 и 52 неделях исследования была значимо выше при применении барицитиниба по сравнению с плацебо. <i>Влияние на качество жизни и общее состояние здоровья</i> 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. <u>Атопический дерматит</u>
---	---

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 atopическим 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 atopическим дерматитом умеренной и тяжелой степени с выявленной непереносимостью, отсутствием эффективности либо с наличием противопоказаний к лечению циклоспорином для приема внутрь. <i>Клинический ответ</i> 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	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 atopическим 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 atopическим дерматитом умеренной и тяжелой степени с выявленной непереносимостью, отсутствием эффективности либо с наличием противопоказаний к лечению циклоспорином для приема внутрь. <i>Клинический ответ</i> 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
--	--

барicitиниб в дозах 2 мг и 4 мг применялся в комбинации с глюкокортикостероидами для местного применения. Во всех четырех исследованиях пациенты контрольной группы получали плацебо. <i>Монотерапия (два 16-ти недельных исследования) и комбинированная терапия с глюкокортикостероидами для местного применения (одно 16-ти недельное исследование)</i> 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 барicitиниб 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 барicitиниба в дозе 4 мг наблюдалось уже на первой неделе терапии при монотерапии барicitинибом и на второй неделе при комбинированной терапии с глюкокортикостероидами для местного применения <i>Сохранение эффекта</i> Для оценки сохранения эффекта при поддерживающей терапии пациенты, участвовавшие в трех 16-ти недельных исследованиях (двух с применением монотерапии барicitинибом и одном с применением комбинированной терапии с глюкокортикостероидами для местного применения) и получавшие в них барicitиниб, были включены в	барicitиниб в дозах 2 мг и 4 мг применялся в комбинации с глюкокортикостероидами для местного применения. Во всех четырех исследованиях пациенты контрольной группы получали плацебо. <i>Монотерапия (два 16-ти недельных исследования) и комбинированная терапия с глюкокортикостероидами для местного применения (одно 16-ти недельное исследование)</i> 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 барicitиниб 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 барicitиниба в дозе 4 мг наблюдалось уже на первой неделе терапии при монотерапии барicitинибом и на второй неделе при комбинированной терапии с глюкокортикостероидами для местного применения <i>Сохранение эффекта</i> Для оценки сохранения эффекта при поддерживающей терапии пациенты, участвовавшие в трех 16-ти недельных исследованиях (двух с применением монотерапии барicitинибом и одном с применением комбинированной терапии с глюкокортикостероидами для местного применения) и получавшие в них барicitиниб, 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. <i>Качество жизни/состояние по оценке пациентов</i> 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. <i>Клинический ответ у пациентов с выявленной непереносимостью, отсутствием эффективности либо с наличием противопоказаний к лечению циклоспорином</i> Доля пациентов, у которых кожа очистилась или почти очистилась (IGA 0 или 1), индекс площади поражения и степени тяжести экземы	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. <i>Качество жизни/состояние по оценке пациентов</i> 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. <i>Клинический ответ у пациентов с выявленной непереносимостью, отсутствием эффективности либо с наличием противопоказаний к лечению циклоспорином</i> 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.	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.
<u>Очаговая алопеция</u> 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).	<u>Очаговая алопеция</u> 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	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 волосяным 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™). <i>Клинический ответ</i> 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.	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 волосяным 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™). <i>Клинический ответ</i> 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. <i>Качество жизни/оценка результатов лечения пациентами</i> 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 Скиндек-16 (по доменам «эмоции» и «функциональное») и с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale, подшкала «тревога») <u>Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)</u> 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	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. <i>Качество жизни/оценка результатов лечения пациентами</i> 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 Скиндек-16 (по доменам «эмоции» и «функциональное») и с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale, подшкала «тревога») <u>Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)</u> 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. <i>Исследование АСТТ-2</i> 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);	оставаться на стандартной терапии в соответствии с местными рекомендациями. <i>Исследование АСТТ-2</i> 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 высокочастотной оксигенотерапии (6 баллов); • 11% пациентов нуждались в инвазивной искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) (7 баллов).	• 21% пациентов нуждались в неинвазивной вентиляции легких либо в высокочастотной 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.	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 выздоровления соответствовало 1, 2 или 3 баллам. Среднее время выздоровления для пациентов, принимавших участие в исследовании, составило 7 дней для исследуемой группы (барицитиниб с	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 выздоровления 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).	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.	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, 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 балльной порядковой шкалой) на 15-ый день терапии, чем у пациентов, получавших плацебо с ремдесивиром.	У пациентов, получавших барицитиниб с ремдесивиром, была выше вероятность достижения благоприятного клинического статуса (в соответствии с 8-ми балльной 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 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	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 низкотопочной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокотопочной оксигенотерапии.	с ремдесивиром. Клиническое преимущество в группе барицитиниба было наиболее выражено у пациентов, нуждающихся в низкотопочной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокотопочной оксигенотерапии.
<i>Исследование COV-BARRIER</i>	<i>Исследование COV-BARRIER</i>
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, противовирусные препараты, противомаларийные препараты (такие как ремдесивир) и/или азитромицин. Наиболее частыми вариантами фоновой терапии были следующие:	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, противовирусные препараты, противомаларийные 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).	• 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.	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:	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);	• 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%).	• 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%).
--	--

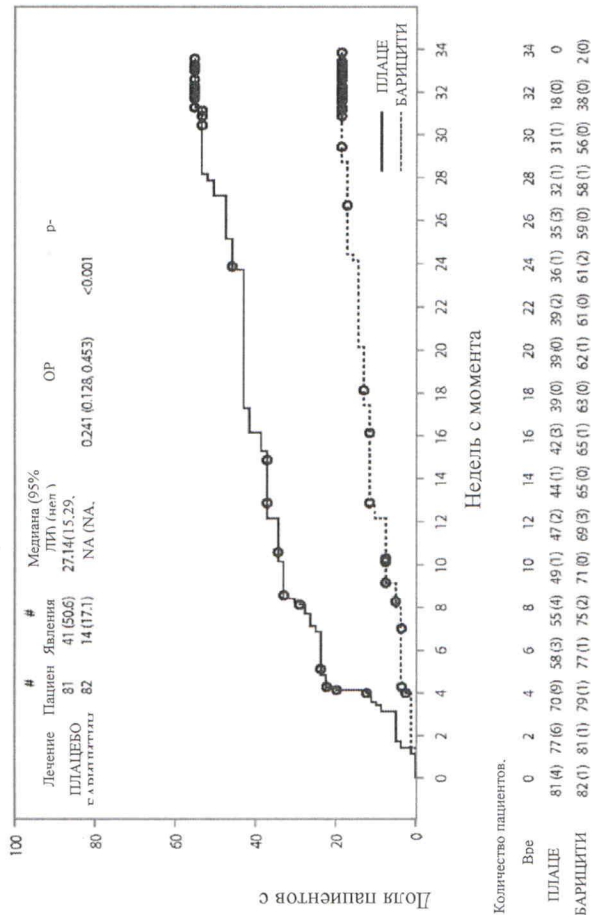
Наибольшее преимущество от терапии барицитинибом было отмечено у пациентов, нуждающихся в низкотопочной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокотопочной оксигенотерапии. У пациентов из группы барицитиниба к 14 дню терапии чаще наблюдалось улучшение клинического статуса по сравнению с пациентами из группы плацебо. <u>Ювенильный идиопатический артрит</u> Программа клинической разработки барицитиниба для лечения ювенильного идиопатического артрита состояла из одного завершенного базового исследования фазы III (I4V-MS-JANV [JANV]) и одного продолжающегося долгосрочного открытого дополнительного исследования безопасности -(I4V-MS-JANX [JANX]). JANV 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	Наибольшее преимущество от терапии барицитинибом было отмечено у пациентов, нуждающихся в низкотопочной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокотопочной оксигенотерапии. У пациентов из группы барицитиниба к 14 дню терапии чаще наблюдалось улучшение клинического статуса по сравнению с пациентами из группы плацебо. <u>Ювенильный идиопатический артрит</u> Программа клинической разработки барицитиниба для лечения ювенильного идиопатического артрита состояла из одного завершенного базового исследования фазы III (I4V-MS-JANV [JANV]) и одного продолжающегося долгосрочного открытого дополнительного исследования безопасности -(I4V-MS-JANX [JANX]). JANV 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 (Par). 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.	фактору), олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, энтезит-ассоциированным ювенильным идиопатическим артритом и ювенильным псориатическим артритом, как определено согласно критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (Par). 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. <i>Исходные характеристики</i> Всего в исследовании 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 псориазическим артритом. В исследовании JАНV 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. <i>Клинический ответ</i> В исследовании JАНV в группе пациентов, получавших барицитиниб, наблюдалось значительно более длительное время до обострения заболевания по сравнению с пациентами, получавшими плацебо	Первичной конечной точкой оценки эффективности исследования JАНV было время до обострения заболевания от начала периода DBW до конца периода DBW. <i>Исходные характеристики</i> Всего в исследовании 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 псориазическим артритом. В исследовании JАНV 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. <i>Клинический ответ</i> В исследовании JАНV 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

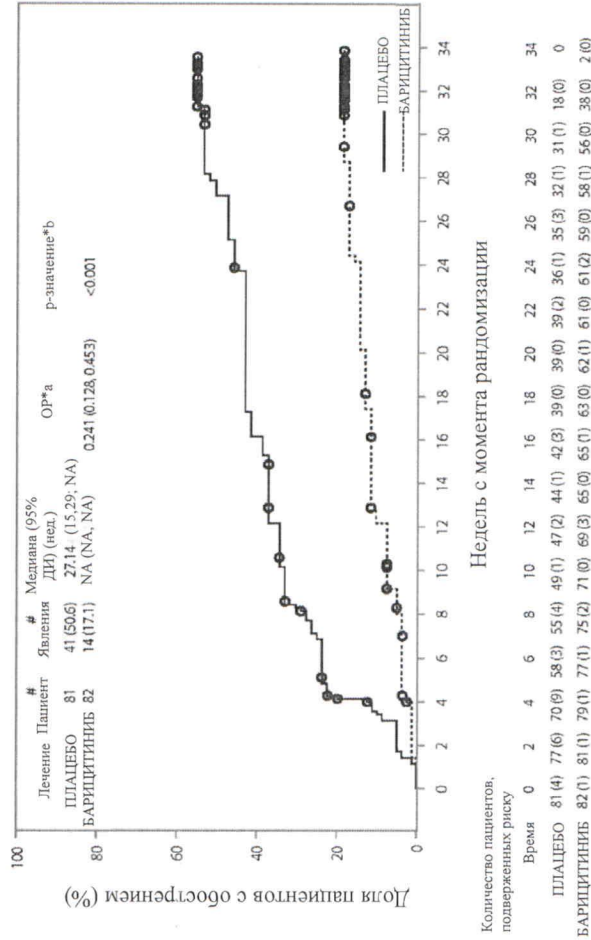


ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков; NA — не применимо; № — количество.

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

(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 псориазическим артритом). Результаты оценки времени до обострения заболевания и RedACR 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.	*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 псориазическим артритом). Результаты оценки времени до обострения заболевания и RedACR 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.
<u>Атопический дерматит у детей</u> 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	<u>Атопический дерматит у детей</u> 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. Исследование включает в себя постоянный долгосрочный продолженный период до 4 лет.	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. Исследование включает в себя постоянный долгосрочный продолженный период до 4 лет.
<i>Характеристики исходного уровня</i> 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).	<i>Характеристики исходного уровня</i> 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, % ответивших на лечение ^{b,c}	16,4	18,2	25,8	41,7**	
EASI75, % ответивших на лечение ^e	32,0	32,2	40,0	52,5**	
EASI90, % ответивших на лечение ^e	12,3	11,6	21,7	30,0**	
SCORAD75, % ответивших на лечение ^e	9,8	7,4	15,8	20,0**	

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, % ответивших на лечение ^{b,c}	16,4	18,2	25,8	41,7**	
EASI75, % ответивших на лечение ^e	32,0	32,2	40,0	52,5**	
EASI90, % ответивших на лечение ^e	12,3	11,6	21,7	30,0**	
SCORAD75, % ответивших на лечение ^e	9,8	7,4	15,8	20,0**	

Шкала зуда NRS (улучшение ≥ 4 балла), % ответивших на лечение ^{c, d}	16,4	17,5	25,8	35,5**
Изменение ADSS, пункт среднее (ст. ош.) ^{e, f} 0)	-0,41 (0,106)	-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 получили 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 п=62; экв. БАРИ 2 мг, п = 62; экв. БАРИ 1 мг, п = 63; плацебо, п = 55).^e Шкала тяжести расстройств сна при atopическом 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 подгруппепациентов, подходящих для оценки (пациенты в возрасте ≥ 10 лет на исходном уровне, экв. БАРИ 4 мг п=87; экв. БАРИ 2 мг, п = 84; экв. БАРИ 1 мг, п = 85; плацебо, п = 81).^f Показанные результаты представляют собой изменение среднего, рассчитанного по методу наименьших квадратов, относительно исходного уровня (ст. ош.). Данные,

Шкала зуда NRS (улучшение ≥ 4 балла), % ответивших на лечение ^{c, d}	16,4	17,5	25,8	35,5**
Изменение ADSS, пункт среднее (ст. ош.) ^{e, f} 0)	-0,41 (0,106)	-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 получили 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 п=62; экв. БАРИ 2 мг, п = 62; экв. БАРИ 1 мг, п = 63; плацебо, п = 55).^e Шкала тяжести расстройств сна при atopическом 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 подгруппепациентов, подходящих для оценки (пациенты в возрасте ≥ 10 лет на исходном уровне, экв. БАРИ 4 мг п=87; экв. БАРИ 2 мг, п = 84; экв. БАРИ 1 мг, п = 85; плацебо, п = 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.

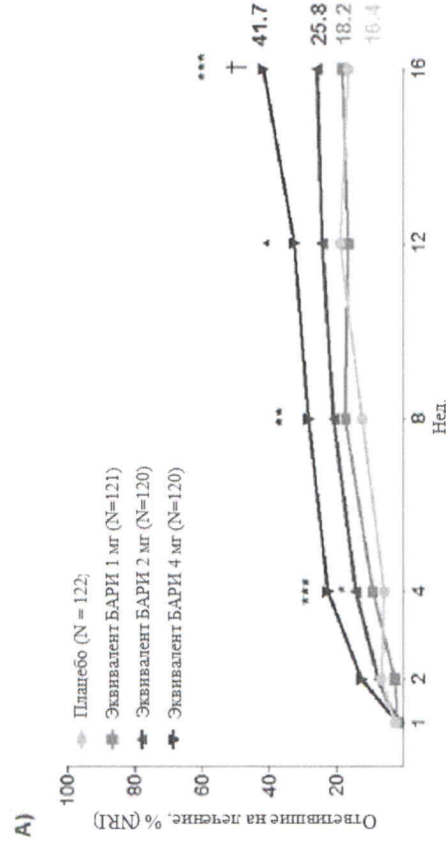


Рисунок 2 В. Динамика достижения улучшения по шкале оценки зуда NRS (≥ 4 балла) у пациентов ≥ 10 лет с атопическим дерматитом до недели 16.

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.

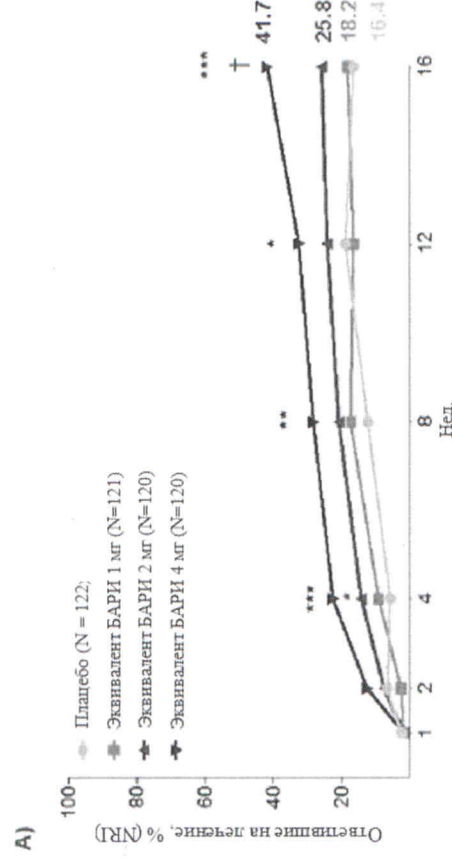
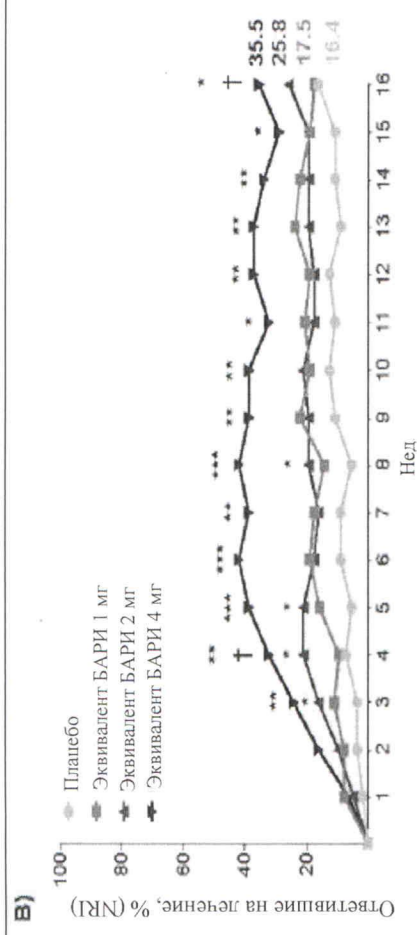


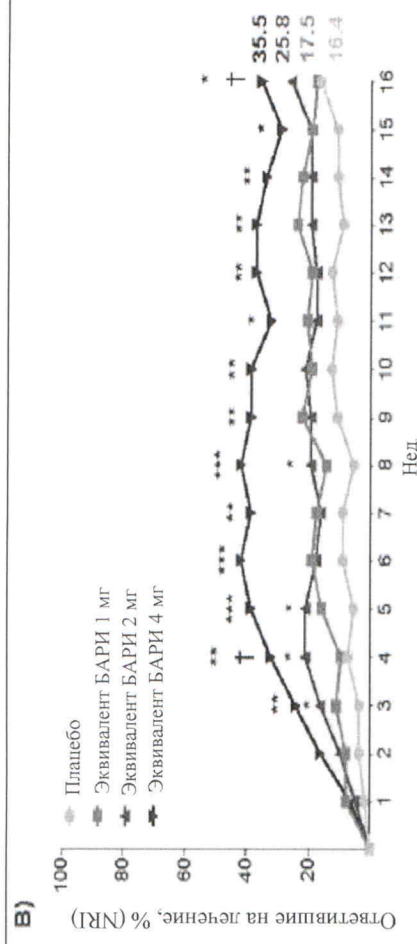
Рисунок 2 В. Динамика достижения улучшения по шкале оценки зуда NRS (≥ 4 балла) у пациентов ≥ 10 лет с атопическим дерматитом до недели 16.



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 p -значение; логистический регрессионный анализ); † Статистически значимо с корректурой 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



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 p -значение; логистический регрессионный анализ); † Статистически значимо с корректурой 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.	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.	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.	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.	Распределение Средний объем распределения после внутривенного введения составлял 76 л, что свидетельствовало о распределении барицитиниба в тканях. Приблизительно 50% барицитиниба связывается с белками плазмы.

<i>Метаболизм</i> 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 <i>in vitro</i> 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.	<i>Метаболизм</i> 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 <i>in vitro</i> 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.
<i>Выведение</i> 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	<i>Выведение</i> 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.	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 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.	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.
<i>Почечная недостаточность</i>	<i>Почечная недостаточность</i>

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»). <i>Печеночная недостаточность</i> 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. <i>Пациенты пожилого возраста</i> Возраст 65 лет и старше или 75 лет и старше не влияет на экспозицию барицитиниба ($C_{\max}$ и AUC). <i>Дети</i> <i>Фармакокинетика у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом</i> Средний кажущийся клиренс (CL/F) уменьшается с уменьшением массы тела. Средний расчетный CL/F составил 6,30 л/ч (61% KB) и 10,2 л/ч (45% KB) у пациентов детского возраста 2-18 лет массой менее 30	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»). <i>Печеночная недостаточность</i> 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. <i>Пациенты пожилого возраста</i> Возраст 65 лет и старше или 75 лет и старше не влияет на экспозицию барицитиниба ($C_{\max}$ и AUC). <i>Дети</i> <i>Фармакокинетика у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом</i> Средний кажущийся клиренс (CL/F) уменьшается с уменьшением массы тела. Средний расчетный CL/F составил 6,30 л/ч (61% KB) и 10,2 л/ч (45% KB) 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% KB) и 86,8 л (29% KB) у пациентов детского возраста 2-18 лет массой менее 30 кг и более или равной 30 кг, соответственно.	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% KB) и 86,8 л (29% KB) 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.	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.
<i>Фармакокинетика у детей с атопическим дерматитом</i>	<i>Фармакокинетика у детей с атопическим дерматитом</i>
Средний кажущийся клиренс (CL/F) уменьшается с уменьшением массы тела. Средний расчетный CL/F составил 6,7 л/ч (59% KB) и 10,4 л/ч (62% KB) 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% KB) и 120 л (28% KB) у пациентов детского возраста 2-18 лет массой менее 30 кг и более или равной 30 кг, соответственно.	Средний кажущийся клиренс (CL/F) уменьшается с уменьшением массы тела. Средний расчетный CL/F составил 6,7 л/ч (59% KB) и 10,4 л/ч (62% KB) 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% KB) и 120 л (28% KB) 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	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 атопическим дерматитом в предлагаемых дозах сходны со значениями данных параметров у взрослых пациентов с атопическим дерматитом.	возраста 2-18 лет с атопическим дерматитом в предлагаемых дозах сходны со значениями данных параметров у взрослых пациентов с атопическим 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.	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.

Специалист по регистрации

ООО «Свикс Хэлскеа»



О.О. Денисенко