

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сайбинкью, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Сайбинкью, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Сайбинкью, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аброцитиниб.

Сайбинкью, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг аброцитиниба.

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

Сайбинкью, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг аброцитиниба.

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

Сайбинкью, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 200 мг аброцитиниба.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Сайбинкью, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Сайбинкью, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Сайбинкью, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Сайбинкью применяется для лечения атопического дерматита средней и тяжелой степени, включая облегчение зуда, у пациентов в возрасте 12 лет и старше, у которых был неадекватный ответ на местную терапию или для которых подобная терапия не рекомендуется. Препарат Сайбинкью можно применять в сочетании с лекарственными препаратами для лечения атопического дерматита для местного применения или в качестве монотерапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

- Рекомендуемая начальная доза препарата Сайбинкью составляет 100 мг или 200 мг 1 раз в сутки, исходя из индивидуальных особенностей пациента: начальная доза 100 мг 1 раз в сутки рекомендуется для пациентов с повышенным риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), значительных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (МАСЕ) и злокачественных новообразований (см. раздел 4.4). Если у пациента отсутствует адекватный ответ на дозировку 100 мг 1 раз в сутки, дозу можно увеличить до 200 мг 1 раз в сутки (см. ниже).
- Доза 200 мг 1 раз в сутки может быть применима для пациентов, не имеющих повышенного риска ВТЭ, МАСЕ и злокачественных новообразований, или для пациентов с неадекватным ответом на прием препарата в дозе 100 мг 1 раз в сутки. При достижении контроля заболевания доза должна быть снижена до 100 мг 1 раз в сутки. Если контроль заболевания не сохраняется после снижения дозы, можно рассмотреть возможность возобновления приема препарата в дозе 200 мг 1 раз в сутки.

Для поддерживающей терапии следует применять наименьшую эффективную дозу.

Если после 24 недель лечения достаточная терапевтическая эффективность лечения не достигнута, следует рассмотреть возможность отмены препарата.

Препарат Сайбинкью можно применять в сочетании с лекарственными препаратами для лечения атопического дерматита для местного применения или в качестве монотерапии.

Мониторинг лабораторных показателей

Таблица 1. Рекомендации по мониторингу лабораторных показателей

Лабораторный показатель	Рекомендации по мониторингу	Действие
Общий анализ крови, включая число тромбоцитов, абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ), абсолютное число нейтрофилов (АЧН)	Перед началом лечения, после 4 недель лечения и далее по обычной схеме.	Тромбоциты. Если число тромбоцитов составляет $< 50 \times 10^3/\text{мм}^3$, лечение следует отменить.
		АЧЛ. Если $\text{АЧЛ} < 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$, лечение следует временно отменить. Его можно возобновить, как только АЧЛ

и концентрацию гемоглобина		будет выше этого значения. При подтверждении лечение следует отменить. АЧН. Если $АЧН < 1 \times 10^3/\text{мм}^3$, лечение следует временно отменить. Его можно возобновить, как только АЧН будет выше этого значения. Гемоглобин. Если концентрация гемоглобина $< 8 \text{ г/дл}$ лечение следует временно отменить. Его можно возобновить, как только концентрация гемоглобина будет выше этого значения.
Параметры липидного обмена	Перед началом лечения, после 4 недель лечения и далее в зависимости от риска сердечно-сосудистых заболеваний и в соответствии с клиническими руководствами по лечению гиперлипидемии.	За пациентами следует осуществлять наблюдение в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

Начало лечения

Препарат Сайбинкью не следует назначать пациентам с числом тромбоцитов $< 150 \times 10^3/\text{мм}^3$, абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$, абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) $< 1 \times 10^3/\text{мм}^3$ или концентрацией гемоглобина $< 8 \text{ г/дл}$ (см. раздел 4.4).

Временное прекращение лечения

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

При отклонении от нормы результатов лабораторных показателей может потребоваться временная отмена препарата согласно таблице 1 (см. раздел 4.4).

Пропуск дозы

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

Межлекарственные взаимодействия

У пациентов, проходящих лечение мощными ингибиторами цитохрома Р450 (СYP) 2С19 (в частности, флувоксамином, флуконазолом), дозу препарата Сайбинкью уменьшают на 50 % до 50 мг или 100 мг 1 раз в сутки, если рекомендованная доза составляла 100 мг или 200 мг 1 раз в сутки, соответственно. Не рекомендуется применять препарат Сайбинкью одновременно с умеренными или мощными индукторами изоферментов СYP2С19/СYP2С9 (в частности, рифампицином, апалутамидом, эфавирензом, энзалутамидом, фенитоином) (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени, т. е. при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) от 60 до < 90 мл/мин, коррекция дозы препарата не требуется.

У пациентов с (рСКФ от 30 до < 60 мл/мин) нарушением функции почек средней степени рекомендованную дозу препарата Сайбинкью следует снизить в 2 раза до 100 мг или 50 мг 1 раз в сутки (см. раздел 5.2).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин) рекомендованная начальная доза составляет 50 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 100 мг (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Сайбинкью не изучался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2).

Лица пожилого возраста

Рекомендованная начальная доза для пациентов в возрасте ≥ 65 лет составляет 100 мг 1 раз в сутки (см. раздел 4.4).

Дети

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

Способ применения

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

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

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

4.3. Противопоказания

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

Активный туберкулез (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Инфекции/серьезные инфекции

Сообщалось о возникновении серьезных инфекций у пациентов, принимающих препарат Сайбинкью. Наиболее частыми серьезными инфекциями в клинических исследованиях были простой герпес, опоясывающий герпес и пневмония (см. раздел 4.8).

Следует тщательно взвесить риски и пользу от лечения препаратом Сайбинкью у пациентов:

- с хроническими или рецидивирующими инфекциями
- подвергшихся воздействию туберкулеза (ТБ)
- с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе

- проживавших или путешествовавших в районы с эндемичным ТБ или эндемичными микозами; или
- с основными заболеваниями, которые могут предрасполагать к инфекции.

Во время лечения препаратом Сайбинкью и после его окончания за пациентами следует вести тщательное наблюдение с целью выявления признаков и симптомов инфекции. Пациенту, у которого во время лечения препаратом Сайбинкью развивается новая инфекция, следует провести своевременное и полное диагностическое обследование и начать подходящую антимикробную терапию. За пациентом должно осуществляться тщательное наблюдение, а в случае отсутствия ответа на стандартную терапию препарат Сайбинкью следует отменить.

Туберкулез

Случаи туберкулеза наблюдались в клинических исследованиях аброцитиниба. Перед началом лечения препаратом Сайбинкью пациентам следует пройти скрининг на туберкулез; для пациентов, живущих в высоко эндемичных регионах по туберкулезу, следует рассмотреть целесообразность ежегодного скрининга. Пациентам с активным туберкулезом лечение препаратом Сайбинкью противопоказано (см. раздел 4.3). Пациентам с новым диагнозом латентного туберкулеза или ранее не леченным латентным туберкулезом перед началом лечения препаратом Сайбинкью следует назначить профилактическое лечение по поводу латентного туберкулеза.

Реактивация вируса

Сообщалось о случаях реактивации вирусов, включая вирус герпеса (в частности, опоясывающего герпеса, простого герпеса) в клинических исследованиях (см. раздел 4.8). Частота возникновения инфекций, опосредованных вирусом опоясывающего герпеса, была выше у пациентов, получавших препарат в дозе 200 мг, в возрасте 65 лет и старше, с опоясывающим герпесом в анамнезе, с подтвержденной АЧЛ $< 1 \times 10^3/\text{мм}^3$ до события и у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом на исходном уровне (см. раздел 4.8). Если у пациента развивается опоясывающий герпес, можно рассмотреть возможность временного прекращения лечения до тех пор, пока эпизод не разрешится.

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

Вакцинация

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

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

Сообщалось о возникновении явлений тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов, принимающих ингибиторы янус-киназ (Janus kinases — JAK), включая препарат Сайбинкью (см. раздел 4.8).

В большом рандомизированном активно-контролируемом исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK) у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имеющих по крайней мере один дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, наблюдалось дозозависимое повышение частоты ВТЭ, включая ТГВ и ТЭЛА, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО.

При применении препарата Сайбинкью пациентами с риском возникновения ТГВ/ТЭЛА следует соблюдать осторожность. Факторы риска, которые следует учитывать при определении риска возникновения ТГВ/ТЭЛА, включают в себя возраст ≥ 65 лет, длительное курение, наличие злокачественного новообразования (за исключением немеланомного рака кожи [НМРК]), наличие в анамнезе ТГВ/ТЭЛА, протромботического расстройства, прием комбинированных гормональных контрацептивов или гормонозаместительная терапия, обширное хирургическое вмешательство и длительную иммобилизацию. Во время лечения аброцитинибом пациенты должны периодически проходить повторное обследование для оценки изменений риска ВТЭ.

Необходимо проводить оперативную оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и отменять прием аброцитиниба у пациентов с подозрением на ВТЭ, независимо от дозы.

Значительные нежелательные сердечно-сосудистые явления (MACE)

Случаи MACE наблюдались у пациентов, получавших аброцитиниб.

В большом рандомизированном активно-контролируемом исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK) у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имеющих по крайней мере один дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, наблюдалась более высокая частота MACE, определяемых как сердечно-сосудистая смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и несмертельный инсульт, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО.

Поэтому у пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов, длительно курящих в настоящее время или в прошлом, а также у пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе или другими факторами сердечно-сосудистого риска, аброцитиниб следует применять с осторожностью.

Злокачественные новообразования (за исключением немеланомного рака кожи [НМРК])

Сообщалось о возникновении лимфомы и других злокачественных новообразований у пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая аброцитиниб.

В большом рандомизированном активно-контролируемом исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK) у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имеющих по крайней мере один дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, наблюдалась более высокая частота злокачественных новообразований, в частности рака легких, лимфомы и немеланомного рака кожи (НМРК) при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО.

У пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов, длительно курящих в настоящее время или в прошлом, а также у пациентов с другими факторами риска развития злокачественного новообразования (например, злокачественное новообразование в настоящее время или злокачественное новообразование в анамнезе) аброцитиниб следует применять с осторожностью.

Немеланомный рак кожи (НМРК)

Сообщалось о возникновении НМРК у пациентов, принимающих аброцитиниб. Рекомендуются проводить периодическое обследование кожи всем пациентам, особенно тем, кто подвержен повышенному риску возникновения рака кожи.

Отклонения от нормы результатов общего анализа крови

В клинических исследованиях подтвержденные эпизоды АЧЛ $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$ и числа тромбоцитов $< 50 \times 10^3/\text{мм}^3$ были зарегистрированы менее чем у 0,5 % пациентов (см. раздел 4.8). Препарат Сайбинкью не следует назначать пациентам с числом тромбоцитов $< 150 \times 10^3/\text{мм}^3$, АЧЛ $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$, АЧН $< 1 \times 10^3/\text{мм}^3$ или концентрацией гемоглобина < 8 г/дл (см. раздел 4.2). Общий анализ крови следует контролировать через 4 недели после начала лечения препаратом Сайбинкью и далее в соответствии с плановым ведением пациента (см. таблицу 1).

Липиды

Сообщалось о случаях повышения уровня липидов в крови при лечении препаратом Сайбинкью, степень выраженности которых зависела от дозы (см. раздел 4.8). Параметры липидного обмена следует оценивать примерно после 4 недель лечения препаратом Сайбинкью; далее в зависимости от риска сердечно-сосудистых заболеваний (см. таблицу 1). Влияние повышения показателей содержания липидов на частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность определено не было. Пациенты с аномальными показателями содержания липидов должны находиться под дальнейшим наблюдением и ведение таких пациентов следует осуществлять в соответствии с клиническими руководствами, в связи с известными сердечно-сосудистыми рисками, связанными с гиперлипидемией. В случае выбора аброцитиниба мероприятия по управлению концентрацией липидов должны проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями.

Пациенты пожилого возраста

Всего в исследования препарата Сайбинкью было включено 176 пациентов в возрасте 65 лет и старше. Профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов пожилого возраста, был аналогичен таковому у взрослой популяции со следующими исключениями: более высокая доля пациентов в возрасте 65 лет и старше прекратила участие в клинических исследованиях и была более склонна к серьезным нежелательным явлениям по сравнению с более молодыми пациентами; пациенты в возрасте 65 лет и старше были более склонны к снижению числа тромбоцитов и АЧЛ; уровень заболеваемости опоясывающим герпесом у пациентов в возрасте 65 лет и старше был выше, чем у более молодых пациентов (см. раздел 4.8). Имеются ограниченные данные о пациентах старше 75 лет.

Применение препарат у пациентов в возрасте 65 лет и старше

Учитывая повышенный риск МАСЕ, злокачественных новообразований, серьезных инфекций и смертности от всех причин у пациентов в возрасте 65 лет и старше, как это наблюдалось в большом рандомизированном исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK), аброцитиниб следует применять с осторожностью у этих пациентов.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть, по сути, «не содержит натрия».

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможность влияния других лекарственных препаратов на фармакокинетику аброцитиниба. Аброцитиниб подвергается метаболизму преимущественно изоферментами CYP2C19 и CYP2C9 и в меньшей степени изоферментами CYP3A4 и CYP2B6; его активные метаболиты выводятся почками, являясь субстратами переносчика органических анионов 3 (organic anion transporter 3 — OAT3). Таким образом, на воздействие аброцитиниба и/или его активных метаболитов могут влиять лекарственные препараты, которые являются мощными ингибиторами или индукторами изоферментов CYP2C19 или CYP2C9 или ингибиторами переносчика OAT3. Коррекция дозы препарата, в зависимости от ситуации, на основании этих данных описана в разделе 4.2.

Совместное применение с ингибиторами изоферментов CYP2C19/CYP2C9

При совместном применении препарата Сайбинкью 100 мг с флувоксамином (мощный ингибитор изофермента CYP2C19 и умеренный ингибитор изофермента CYP3A) и флуконазолом (мощный ингибитор изофермента CYP2C19, умеренный ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A) степень воздействия активного компонента аброцитиниба повышалась на 91 % и 155 %, соответственно, по сравнению с его применением в качестве монотерапии.

Совместное применение с индукторами изоферментов CYP2C19/CYP2C9

Прием препарата Сайбинкью в дозе 200 мг после многократного введения рифампина, мощного индуктора изоферментов CYP, приводил к снижению воздействия активного компонента аброцитиниба примерно на 56 %. По результатам анализа физиологически обоснованной фармакокинетической модели (ФОФМ) умеренная индукция изоферментов CYP снижает воздействия активного компонента аброцитиниба на 44 %.

Совместное применение с ингибиторами переносчика OAT3

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

Совместное применение с продуктами, повышающими pH желудка

Влияние повышения pH желудка на воздействия активного компонента аброцитиниба не является клинически значимым, и коррекция дозы не требуется.

Прием аброцитиниба в дозе 200 мг вместе с фамотидином в дозе 40 мг, антагонистом H₂-рецепторов, пик и степень воздействия активного компонента аброцитиниба снижались примерно на 82 % и 20 % соответственно. Влияние повышения pH желудка с помощью антацидов или ингибиторов протонной помпы (омепразол) на фармакокинетику аброцитиниба не изучалось и может приводить к снижению всасывания аброцитиниба подобно тому, как это наблюдается при применении фамотидина.

Способность препарата Сайбинкью влиять на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Препарат Сайбинкью не оказывал клинически значимых эффектов в исследованиях межлекарственных взаимодействий с пероральными контрацептивами (в частности этинилэстрадиолом/левоноргестрелом), а также субстратами BCRP и OAT3 (в частности розувастатином), MATE1/2K (в частности метформином), CYP3A4 (в частности мидазоламом), CYP1A2 (в частности кофеином) and CYP2B6 (в частности эфавирензом). Аброцитиниб *in vitro* ингибирует Р-гликопротеин (P-glycoprotein — P-gp). При однократном применении препарата Сайбинкью в дозе 200 мг совместно с дабигатрана этексилатом (субстрат Р-гликопротеина) значения AUC_{inf} и C_{max} дабигатрана повышались примерно на 53 % и 40 %, соответственно, по сравнению с его применением в виде монотерапии. Следует

соблюдать осторожность при совместном применении аброцитиниба и дабигатрана. Влияние аброцитиниба на фармакокинетику других субстратов P-*gp* не оценивали. Следует соблюдать осторожность, так как уровни субстратов P-*gp* с узким терапевтическим индексом, таких как дигоксин, могут повышаться.

Аброцитиниб *in vitro* ингибирует изофермент CYP2C19. При однократном применении аброцитиниба в дозе 200 мг совместно с однократной дозой омепразола в дозе 10 мг значения AUC_{inf} и C_{max} омепразола повышались примерно на 189 % и 134 %, соответственно, что указывает на то, что аброцитиниб является умеренным ингибитором изофермента CYP2C19. Следует соблюдать осторожность при совместном применении аброцитиниба с лекарственными средствами с узким терапевтическим индексом, которые в основном метаболизируются изоферментом CYP2C19 (например, S-мефенитоин, клопидогрел).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Ограниченных данных о применении аброцитиниба у беременных женщин недостаточно для оценки связанного с препаратом риска возникновения врожденных пороков развития или выкидыша. В исследованиях развития эмбриона и плода пероральное введение аброцитиниба беременным крысам в период органогенеза привело к фетотоксичности при экспозиции, в 17 раз превышающей несвязанную AUC при максимальной рекомендуемой дозе для человека (МРДЧ) 200 мг один раз в сутки. В исследованиях развития эмбриона и плода пероральное введение аброцитиниба беременным кроликам не привело к фетотоксичности при экспозиции, в 4 раза превышающей несвязанную AUC при МРДЧ 200 мг. В исследовании пре- и постнатального развития беременных крыс пероральный прием аброцитиниба во время беременности и в период лактации привел к снижению постнатальной выживаемости и массы тела потомства при экспозиции, превышающей или равной 11-кратному уровню несвязанной AUC при МРДЧ 200 мг один раз в сутки (см. раздел 5.3). Препарат Сайбинкью не следует применять во время беременности, если в этом нет явной необходимости.

Лактация

Отсутствуют данные о выделении аброцитиниба с грудным молоком, влиянии на детей, находящихся на грудном вскармливании, а также влиянии на выработку молока. Аброцитиниб выделялся в грудное молоко у лактирующих крыс. Риск для новорожденных/грудных детей исключить невозможно; препарат Сайбинкью не следует применять женщинам в период грудного вскармливания.

Фертильность

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

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

Препарат Сайбинкью не имеет или имеет незначительный седативный эффект. Тем не менее, пациенты, которые испытывают головокружение после приема аброцитиниба, должны

воздерживаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами до тех пор, пока головокружение не пройдет.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), которые возникали у $\geq 2\%$ пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в плацебо-контролируемых исследованиях, были тошнота (15,1 %), головная боль (7,9 %), акне (4,8 %), простой герпес (4,2 %), рвота (3,5 %), головокружение (3,4 %), повышение уровня креатинфосфокиназы в крови (3,1 %) и боль в верхней части живота (2,2 %). Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями у пациентов с атопическим дерматитом были инфекции (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

В клинических исследованиях препарата Сайбинкью при атопическом дерматите всего приняло участие 3848 пациентов. Из них 3050 пациента (что соответствует объему потребления, равному 5166 пациенто-годам) были объединены для анализа безопасности, 2013 пациентов с экспозицией не менее 48 недель. Интегрированный анализ безопасности включал 1997 пациента, получавшего постоянную дозу аброцитиниба 200 мг, и 1053 пациента, получавших постоянную дозу 100 мг. Был проведен совокупный анализ результатов пяти плацебо-контролируемых исследований (в ходе которых 703 пациента принимали препарат Сайбинкью в дозе 100 мг 1 р./сут., 684 пациента — препарат Сайбинкью в дозе 200 мг 1 р./сут., а 438 пациентов — плацебо) с целью оценки безопасности препарата Сайбинкью в сравнении с плацебо при применении сроком до 16 недель.

В таблице 2 перечислены нежелательные реакции, представленные по системно-органным классам (СОК) и частоте. Частота развития определяется так:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

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

очень редко ($< 1/10\,000$),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой частотной группе нежелательные реакции расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции

Класс систем органов	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$)
Инфекции и инвазии		Простой герпес ^a Опоясывающий герпес ^b	Пневмония
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитопения	Лимфопения
Нарушения метаболизма и питания			Гиперлипидемия ^b
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль Головокружение	
Нарушения со стороны сосудов			Венозная тромбоэмболия ^г

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Рвота	Боль в верхней части живота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение уровня креатинфосфокиназы	

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

В плацебо-контролируемых исследованиях длительностью до 16 недель инфекции были зарегистрированы у 27,4 % пациентов, принимавших плацебо, и 34,9 % и 34,8 % пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозах 100 мг и 200 мг, соответственно. Большинство инфекций имели легкую или среднюю степень выраженности.

Процент пациентов, сообщивших о нежелательных реакциях, связанных с инфекциями, в группах 200 мг и 100 мг по сравнению с плацебо были следующие: простой герпес (4,2 % и 2,8% против 1,4 %), опоясывающие герпес (1,2 % и 0,6 % против 0 %), пневмония (0,1 % и 0,1 % против 0 %). Простой герпес чаще встречался у пациентов с простым герпесом или герпетической экземой в анамнезе. Большинство случаев опоясывающего герпеса касалось одного дерматомы и были несерьезными.

Среди всех пациентов, получавших в клинических исследованиях препарат Сайбинкью в последовательных режимах дозирования 100 мг или 200 мг, в том числе в долгосрочном расширенном исследовании, частота возникновения опоясывающего герпеса у пациентов, получавших аброцитиниб в дозе 200 мг (4,36 на 100 пациенто-лет) была выше, чем у пациентов, получавших дозировку 100 мг (2,61 на 100 пациенто-лет). Частота возникновения опоясывающего герпеса также была выше среди пациентов в возрасте 65 лет и старше (отношение рисков (ОР) 1,76), пациентов с опоясывающим герпесом в анамнезе (ОР 3,41), пациентов с тяжелым атопическим дерматитом на исходном уровне (ОР 1,17) и подтвержденным АЧЛ $< 1,0 \times 10^3/\text{мм}^3$ до возникновения опоясывающего герпеса (ОР 2,18) (см. раздел 4.4).

В плацебо-контролируемых исследованиях длительностью до 16 недель частота серьезных инфекций составила 1,81 на 100 пациенто-лет у пациентов, принимавших плацебо, 3,32 на 100 пациенто-лет у пациентов, принимавших препарат в дозе 100 мг и 1,12 на 100 пациенто-лет у пациентов, принимавших препарат в дозе 200 мг. Среди всех пациентов, получавших в клинических исследованиях препарат Сайбинкью в последовательных режимах дозирования 100 мг или 200 мг, в том числе в долгосрочном расширенном исследовании, частота возникновения серьезных инфекций составила 2,20 на 100 пациенто-лет в группе пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг и 2,48 на 100 пациенто-лет в группе пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг. Наиболее частыми серьезными инфекциями были простой герпес, опоясывающий герпес и пневмония (см. раздел 4.4).

Оппортунистические инфекции

Большинство случаев оппортунистических инфекций представляли собой несерьезные случаи мультидерматомного кожного опоясывающего герпеса. Среди всех пациентов, принимавших в клинических исследованиях препарат Сайбинкью в последовательных режимах дозирования 100 мг или 200 мг, в том числе в долгосрочном расширенном исследовании, частота

оппортунистических инфекций составила 0,70 на 100 пациенто-лет в группе пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг и 0,96 на 100 пациенто-лет в группе пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг. Большинство случаев оппортунистического опоясывающего герпеса имели легкую или среднюю степень выраженности.

Венозная тромбоэмболия

Среди всех пациентов, принимавших в клинических исследованиях препарат Сайбинкью, в последовательных режимах дозирования 100 мг или 200 мг, в том числе в долгосрочных расширенных исследованиях, частота ТЭЛА составила 0,05 на 100 пациенто-лет в группе пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг и 0,21 на 100 пациенто-лет в группе пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг. Частота ТГВ составила 0,05 на 100 пациенто-лет в группе пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг и 0,06 на 100 пациенто-лет в группе пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг (см. раздел 4.4).

Тромбоцитопения

В плацебо-контролируемых исследованиях длительностью до 16 недель лечение препаратом Сайбинкью сопровождалось снижением числа тромбоцитов, степень выраженности которого зависела от дозы препарата. Наибольшая выраженность влияния на тромбоциты наблюдалось в течение первых четырех недель лечения, после чего число тромбоцитов возвращалось к исходному несмотря на продолжение лечения. Подтвержденное число тромбоцитов $< 50 \times 10^3/\text{мм}^3$ было зарегистрировано у 0,1 % пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг, и ни у одного из пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг или плацебо. Среди всех пациентов, принимавших в клинических исследованиях препарат Сайбинкью в последовательных режимах дозирования 100 мг или 200 мг, в том числе в долгосрочном расширенном исследовании, частота подтвержденного числа тромбоцитов $< 50 \times 10^3/\text{мм}^3$ составила 0,15 на 100 пациенто-лет для дозировки 200 мг и 0 на 100 пациенто-лет для дозировки 100 мг, чаще всего на четвертой неделе лечения. Пациенты в возрасте 65 лет и старше имели более высокую частоту числа тромбоцитов $< 75 \times 10^3/\text{мм}^3$ (см. раздел 4.4). Не было пациентов подросткового возраста с числом тромбоцитов $< 75 \times 10^3/\text{мм}^3$.

Лимфопения

В плацебо-контролируемых исследованиях длительностью до 16 недель подтвержденные значения АЧЛ $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$ были зарегистрированы у 2 пациентов (0,3 %), принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг, и ни у одного из пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг или плацебо. Оба случая произошли в первые четыре недели приема препарата. Среди всех пациентов, принимавших в клинических исследованиях препарат Сайбинкью в последовательных режимах дозирования 100 мг или 200 мг, в том числе в долгосрочном расширенном исследовании, частота подтвержденного значения АЧЛ $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$ составила 0,34 на 100 пациенто-лет для дозировки 200 мг и 0,05 на 100 пациенто-лет для дозировки 100 мг, самый высокий показатель наблюдался у пациентов в возрасте 65 лет и старше (см. раздел 4.4). Не было пациентов подросткового возраста со значениями АЧЛ $< 0,5 \times 10^3/\text{мм}^3$.

Повышение концентрации липидов

В плацебо-контролируемых исследованиях длительностью до 16 недель наблюдалось связанное с дозой относительное увеличение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-холестерина), общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-холестерина) на неделе 4 в сравнении с плацебо, и эти показатели оставались повышенными вплоть до итогового визита периода лечения. Среднее процентное изменение уровня ЛПНП на 4-й неделе составила 9,1 %, 4,9 % и 2,8 % у пациентов, принимавших препарат в дозировке 200 мг, 100 мг и плацебо, соответственно. Среднее процентное изменение ЛПВП на 4-й неделе составила 20,0 %, 12,1 % и 0 % у пациентов,

принимавших препарат в дозировке 200 мг, 100 мг и плацебо, соответственно. События, связанные с гиперлипидемией, произошли у 0,4 % пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг, у 0,6 % пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг, и у 0 % пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.4).

Повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК)

В плацебо-контролируемых исследованиях длительностью до 16 недель повышение концентрации КФК в крови ($> 5 \times \text{ВГН}$) было зарегистрировано у 3,8 % пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 200 мг, 1,8 % пациентов, принимавших препарат Сайбинкью в дозе 100 мг и 1,8 % пациентов, принимавших плацебо. Большинство случаев были преходящими; ни один из них не привел к прекращению участия пациента в исследовании.

Тошнота

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

Дети

В общей сложности 635 пациентов подросткового возраста (в возрасте от 12 до < 18 лет) получали аброцитиниб в клинических исследованиях атопического дерматита, что составляет 1326,1 пациенто-лет воздействия. Профиль безопасности препарата в исследованиях с участием подростков с атопическим дерматитом был аналогичен его профилю безопасности у взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: D11AH08.

Механизм действия

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

В биохимическом анализе аброцитиниб проявлял избирательность к JAK1 среди других 3 изоформ JAK - JAK2 (в 28 раз), JAK3 (в > 340 раз) и тирозинкиназы (ТΥК) 2 (в 43 раза). На клеточном уровне он предпочтительно ингибирует цитокин-индуцированное фосфорилирование STAT посредством сигнальных пар, включающих JAK1, и сохраняет передачу сигналов парами JAK2/JAK2 или JAK2/ТΥК2. Значение селективного ферментативного ингибирования специфических ферментов JAK для терапевтической эффективности в настоящее время неизвестно.

Фармакодинамические эффекты

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

Среднее абсолютное количество лимфоцитов увеличилось через 2 недели после начала лечения аброцитинибом и вернулось к исходному уровню к 9-му месяцу лечения. У большинства пациентов АЧЛ сохранялось в пределах референтного диапазона. Лечение аброцитинибом приводило к дозозависимому увеличению количества В-клеток и дозозависимому снижению количества НК-клеток. Клиническая значимость этих изменений количества В-клеток и НК-клеток неизвестна.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность аброцитиниба в качестве монотерапии и в комбинации с фоновой терапией местными лекарственными препаратами в течение 12-16 недель оценивались в трех основных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (MONO-1, MONO-2 и COMPARE) с участием 1616 пациентов. Кроме того, эффективность и безопасность препарата Сайбинкью в качестве монотерапии в течение 52 недель (с возможностью экстренной терапии у пациентов с обострением) оценивали у 1233 пациентов в фазе 3 рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с применением индукционной терапии (REGIMEN). В указанных 4 исследованиях участвовали пациенты в возрасте 12 лет и старше со средним и тяжелым атопическим дерматитом, который диагностировался по шкале общей оценки исследователем (Investigator's Global Assessment — IGA) 3 балла и выше, индексу распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index — EASI) ≥ 16 , площади пораженной поверхности тела (body surface area — BSA) $\geq 10\%$ и по числовой рейтинговой шкале максимального зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale — PP-NRS) 4 и более баллов на исходном визите перед рандомизацией. Пациенты, у которых ранее наблюдался недостаточный ответ на лечение, или которым лечение местными препаратами было

противопоказано с медицинской точки зрения, или которые получали терапию системными препаратами, подходили для включения в исследование.

Все пациенты, завершившие основные исследования, подходили для включения в долгосрочное дополнительное исследование EXTEND.

Клинический ответ

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

Характеристики на исходном уровне

В плацебо-контролируемых исследованиях (MONO-1, MONO-2, COMPARE) и открытом рандомизированном исследовании с применением индукционной терапии и отмены препарата (REGIMEN) во всех группах терапии 41,4 %–51,1 % пациентов были женского пола, 59,3 %–77,8 % пациентов принадлежали к европеоидной расе, 15,0 %–33,0 % пациентов принадлежали к монголоидной расе и 4,1 %–8,3 % пациентов принадлежали к негроидной расе, а средний возраст составлял 32,1–37,7 года. В этих исследованиях у 32,2 %–40,8 % пациентов на исходном уровне отмечен показатель IGA 4 (тяжелый атопический дерматит), а 41,4 %–59,5 % пациентов ранее получали системную терапию по поводу атопического дерматита. Средний балл по шкале EASI на исходном уровне варьировался от 28,5 до 30,9; балл по шкале PP-NRS на исходном уровне варьировался от 7,0 до 7,3; а исходный дерматологический индекс качества жизни (DLQI) варьировался от 14,4 до 16,0.

Исследования препарата в виде монотерапии

В обоих основных исследованиях в режиме монотерапии (MONO-1, MONO-2) доля пациентов, достигших ответа IGA и (или) EASI-75 на неделе 12, среди пациентов, принимавших аброцитиниб в дозах 100 мг или 200 мг 1 р./сут., была значительно выше, чем в группе плацебо (см. таблицу 3).

В группах аброцитиниба 100 мг и 200 мг 1 р./сут. значительно более высокая доля пациентов достигала ответа PP-NRS4 (определяемого как улучшение степени тяжести на ≥ 4 балла по шкале PP-NRS), чем в группе плацебо, уже на неделе 2; эти различия сохранялись до недели 12. В группах аброцитиниба 100 мг и 200 мг 1 р./сут. значительно более высокая доля пациентов достигала ответа PP-NRS4, чем в группе плацебо, к дню 6 и дню 3 (через 2 дня после первого приема препарата), соответственно (см. таблицу 3).

Таблица 3. Результаты анализа эффективности аброцитиниба в виде монотерапии на неделе 12

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

Таблица 3. Результаты анализа эффективности аброцитиниба в виде монотерапии на неделе 12

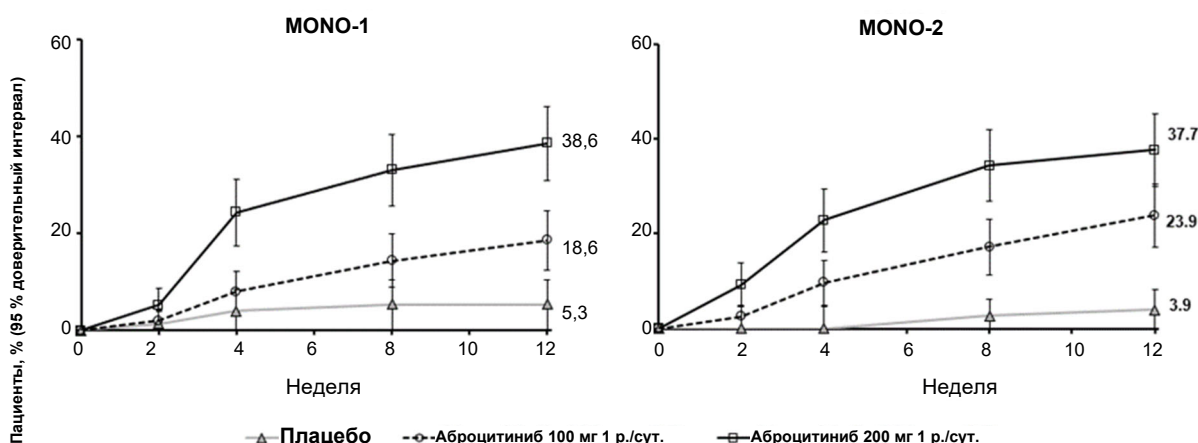
	MONO-1			MONO-2		
	ABR		Плацебо N = 77	ABR		Плацебо N = 78
	200 мг 1 р./сут. N = 154	100 мг 1 р./сут. N = 156		200 мг 1 р./сут. N = 155	100 мг 1 р./сут. N = 158	
	Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)					
CHK PSAAD	−3,2 ^ж (−3,6; −2,8)	−2,2 ^д (−2,6; −1,9)	−1,1 (−1,7; −0,6)	−3,0 ^ж (−3,3;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

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

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

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

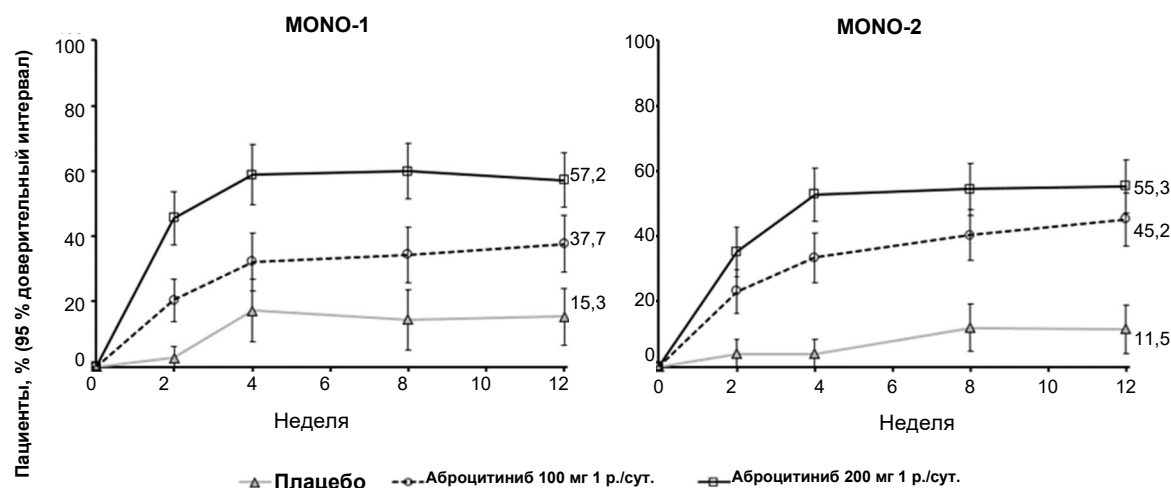
Рисунок 1. Динамика доли пациентов, достигших ответа EASI-90 в исследованиях MONO-1 и MONO-2



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

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

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



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

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

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

Исследование комбинированной терапии

В основном исследовании комбинированной терапии (COMPARE) доля пациентов, достигших ответа IGA или EASI-75 на неделе 12, среди пациентов, принимавших аброцитиниб 100 мг или 200 мг 1 р./сут., была значительно выше, чем в группе плацебо (см. таблицу 4).

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

и неделе 16 этот показатель в обеих группах аброцитиниба по-прежнему оставался значительно выше, чем в группе плацебо.

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

Таблица 4. Результаты анализа эффективности аброцитиниба в сочетании с сопутствующей местной терапией

	Неделя 2				Неделя 12				Неделя 16			
	ABR		PBO N = 131	DUP N = 2 43	ABR		PBO N = 131	DUP N = 243	ABR		PBO N = 131	DUP N = 243
	200 мг N = 226	100 мг N = 238			200 мг N = 226	100 мг N = 238						
	% пациентов с ответом на лечение											
IGA 0 или 1 ^a	18,4 ^и	15,2 ^з	6,3	4,7	48,4 ^д	36,6 ^д	14,0	36,5	47,5 ^д	34,8 ^д	12,9	38,8
EASI- 50 ^б	60,5 ^к	53,1 ^к	21,9	35,7	86,3 ^к	75,3 ^к	52,7	80,9	87,3 ^к	81,2 ^к	57,3	84,1
EASI- 75 ^б	30,0 ^к	25,4 ^и	10,9	14,0	70,3 ^д	58,7 ^д	27,1	58,1	71,0 ^д	60,3 ^д	30,6	65,5
EASI- 90 ^б	11,2 ^з	8,3 ^ж	2,3	2,6	46,1 ^к	36,6 ^к	10,1	34,9	48,9 ^к	38,0 ^к	11,3	38,8
EASI- 100 ^б	4,5 ^ж	1,3	0	0,4	12,3 ^и	8,1 ^з	1,6	6,6	13,6 ^з	12,7 ^з	4,0	5,2
PP- NRS4 в	49,1 ^д ,е	31,8 ^г	13,8	26, 4	63,1 ^к	47,5 ^и	28,9	54,5	62,8 ^к	47,0 ^з	28,7	57,1
PP- NRS (0 или 1)	15,0 ^з	8,9	4,6	4,6	36,9 ^к	21,1 ^и	7,4	24,9	32,0 ^и	24,7 ^ж	11,7	24,2
	Изменение относительно исходного уровня, %											
CHK EASI	— 54,6 ^к	— 49,3 ^к	— 21,2	—38,8	— 80,6 ^к	— 73,8 ^к	— 47,7	— 75,4	— 83,2 ^к	— 75,2 ^к	— 53,8	— 80,2
CHK PP- NRS	— 45,6 ^к	— 35,5 ^к	— 19,5	—29,3	— 63,3 ^к	— 48,2 ^к	— 30,4	— 54,8	— 64,1 ^к	— 49,1 ^к	— 30,3	— 58,5
CHK SCOR AD	— 41,7 ^к	— 34,6 ^к	— 18,1	—27,7	— 65,2 ^к	— 54,2 ^к	— 33,5	— 58,4	— 65,4 ^к	— 55,6 ^к	— 38,8	— 61,9
	Изменение относительно исходного уровня											
CHK PSAA D	—2,3 ^к	—1,8 ^к	—0,9	—1,6	—3,6 ^к	—2,7 ^к	—1,6	—3,2	—3,6 ^к	—2,8 ^к	—1,7	—3,4

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

Таблица 4. Результаты анализа эффективности аброцитиниба в сочетании с сопутствующей местной терапией

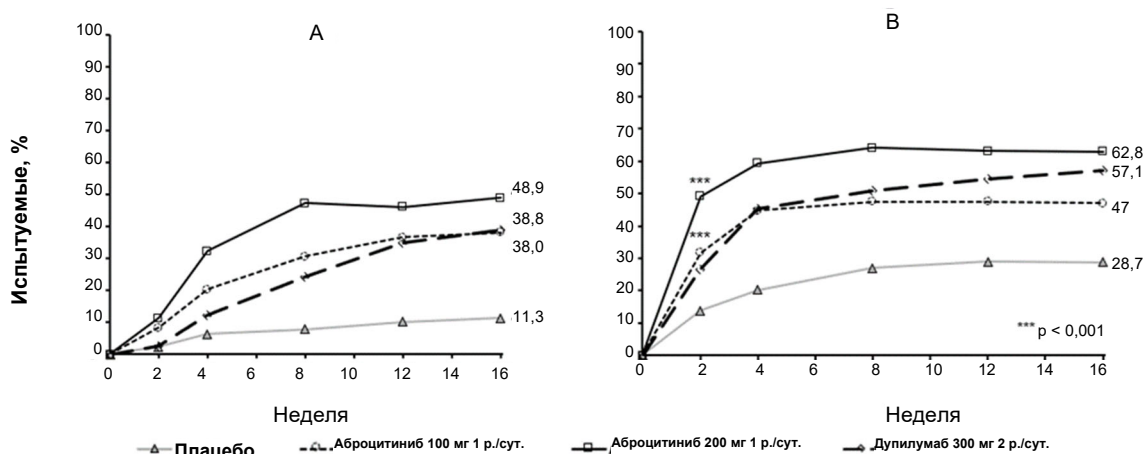
	Неделя 2				Неделя 12				Неделя 16			
	ABR		PBO	DUP	ABR		PBO	DUP	ABR		PBO	DUP
	200 мг N = 226	100 мг N = 238			200 мг N = 226	100 мг N = 238			200 мг N = 226	100 мг N = 238		
			N = 131	N = 2 43			N = 131	N = 243			N = 131	N = 243

атопического дерматита (Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis); SCORAD — шкала оценки атопического дерматита (SCORing Atopic Dermatitis).

- а. Пациенты с ответом по шкале IGA — пациенты, достигшие балла по шкале IGA, соответствующего чистой (0) или почти чистой коже (1) (по 5-балльной шкале) и снижения значения на ≥ 2 балла по сравнению с исходным значением.
- б. Пациенты с ответом EASI-50, EASI-75, EASI-90 и EASI-100 — пациенты с улучшением по критериям EASI на $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ и $\geq 100\%$ по сравнению с исходным значением.
- в. Пациенты с ответом по шкале PP-NRS4 — пациенты с улучшением балла по шкале PP-NRS на ≥ 4 балла по сравнению с исходным значением.
- г. $p < 0,001$ с контролем множественности по сравнению с плацебо.
- д. $p < 0,0001$ с контролем множественности по сравнению с плацебо.
- е. $p < 0,0001$ с контролем множественности по сравнению с дупилумабом. Статистическое сравнение между аброцитинибом в какой-либо из доз и дупилумабом проводилось только по доле пациентов, достигших ответа по шкале PP-NRS4 на неделе 2.
- ж. Номинальное значение $p < 0,05$ в сравнении с плацебо.
- з. Номинальное значение $p < 0,01$ в сравнении с плацебо.
- и. Номинальное значение $p < 0,001$ в сравнении с плацебо.
- к. Номинальное значение $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо.

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

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



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

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

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

Пациенты, принимавшие дупилумаб, а затем включенные в исследование EXTEND, при рандомизации в рамках исследования EXTEND распределялись в группы аброцитиниба 100 мг или 200 мг 1 р./сут. Среди пациентов в исследовании COMPARE с ответом на дупилумаб у большинства сохранялся ответ через 12 недель после перехода на аброцитиниб

(77 % и 86 % пациентов, достигли ответа IGA (0 или 1) и 90 % и 96 % достигли ответа EASI-75, принимавших аброцитиниб в дозах 100 мг 1 р./сут. или 200 мг 1 р./сут., соответственно). Среди пациентов, у которых в исследовании COMPARE отсутствовал ответ на лечение дупилумабом, значительная доля пациентов достигла ответа через 12 недель после перехода на аброцитиниб (34 % и 47 % пациентов, достигли ответа IGA (0 или 1 балл) и 68 % и 80 % достигли ответа EASI-75, принимавших аброцитиниб в дозах 100 мг 1 р./сут. или 200 мг 1 р./сут., соответственно).

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

Поздняя эффективность

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

Среди всех пациентов, которые не достигли ответа IGA (0 или 1 балл) после 12 недель лечения аброцитинибом и были включены в исследование EXTEND, 14 % и 25 % пациентов, продолжавших прием аброцитиниба в дозе 100 мг 1 р./сут. в исследовании EXTEND, достигли ответа IGA (0 или 1 балл) к неделе 16 и неделе 24 (после 4 и 12 дополнительных недель лечения), соответственно. А 19 % и 29 % пациентов, продолжавших прием аброцитиниба в дозе 200 мг 1 р./сут., достигли ответа IGA к неделе 16 и неделе 24, соответственно (на основе полученных данных). Среди всех пациентов, которые не достигли ответа EASI-75 после 12 недель лечения аброцитинибом и были включены в исследование EXTEND, 32 % и 50 % пациентов, продолжавших прием аброцитиниба в дозе 100 мг 1 р./сут. в исследовании EXTEND, достигли ответа EASI-75 к неделе 16 и неделе 24 (после 4 и 12 дополнительных недель лечения), соответственно. А 33 % и 57 % пациентов, продолжавших прием аброцитиниба в дозе 200 мг 1 р./сут., достигли ответа EASI-75 к неделе 16 и неделе 24, соответственно (на основе полученных данных).

Пациенты, которые получали дупилумаб в исследовании COMPARE и впоследствии участвовали в исследовании EXTEND, были рандомизированы для приема 100 мг или 200 мг аброцитиниба один раз в день после включения в EXTEND. Среди пациентов, не ответивших на терапию дупилумабом, значительная часть пациентов достигла ответа через 12 недель после перехода на аброцитиниб [34 % и 47 % для ответа IGA (0 или 1) и 68 % и 80 % для EASI-75 при дозе 100 мг один раз в день или 200 мг один раз в день соответственно].

Долгосрочная эффективность

Среди пациентов, которые достигли ответа на неделе 12 первоначального квалификационного исследования и вошли в исследование EXTEND, у большинства пациентов сохранялся ответ на неделе 96 суммарного лечения аброцитинибом в каждой из доз (у 64 % и 72 % сохранился ответ IGA (0 или 1), у 87 % и 90 % — ответ EASI-75, у 75 % и 80 % — ответ PP-NRS4 при

приеме препарата в дозах 100 мг 1 р./сут. и 200 мг 1 р./сут., соответственно (на основе полученных данных)).

Исходы, связанные с состоянием здоровья

После 12 недель лечения аброцитинибом в каждой из доз в виде монотерапии наблюдалось значительное улучшение сообщаемых пациентами исходов в сравнении с плацебо (см. таблицу 5). Доля пациентов с клинически значимым снижением общего балла по шкале индекса качества жизни при заболеваниях кожи (Dermatology Life Quality Index — DLQI), определяемым как улучшение на 4 балла, на неделе 12 по сравнению с исходным уровнем в группах аброцитиниба была значительно выше, чем при приеме плацебо. Кроме того, в группах аброцитиниба была значительно выше доля пациентов, которые указали, что болезнь «не оказывает влияния» на качество их жизни (что соответствует 0 или 1 баллу по шкале DLQI).

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

Таблица 5. Результаты анализа дополнительных конечных точек при лечении аброцитинибом в виде монотерапии на неделе 12

	MONO-1			MONO-2		
	ABR		Плацеб о N = 77	ABR		Плацеб о N = 78
	200 мг 1 р./сут N = 154	100 мг 1 р./сут N = 156		200 мг 1 р./сут N = 155	100 мг 1 р./сут N = 158	
CHK SCORAD (подшкала бессонницы)						
Исходная медиана (CO)	5,9	6,0	6,5	6,2	6,2	5,7
Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	-3,7 ^г (-4,2; -3,3)	-2,9 ^В (-3,4; -2,5)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-3,8 ^г (-4,2; -3,4)	-3,0 ^а (-3,4; -2,6)	-2,1 (-2,7; -1,5)
Улучшение по шкале NTIS на > 4 балла						
% пациентов с ответом на лечение	НД	НД	НД	57,0 ^г	42,7 ^г	12,7
DLQI						
0 или 1, % пациентов с ответом	31,9 ^б	20,2	12,1	26,6 ^В	20,3 ^б	5,7
Улучшение на ≥ 4 балла, % пациентов с ответом	72,6 ^В	67,2 ^б	43,6	78,1 ^г	73,3 ^г	32,3
CHK DLQI						

Таблица 5. Результаты анализа дополнительных конечных точек при лечении аброцитинибом в виде монотерапии на неделе 12

	MONO-1			MONO-2		
	ABR		Плацебо N = 77	ABR		Плацебо N = 78
	200 мг 1 р./сут N = 154	100 мг 1 р./сут N = 156		200 мг 1 р./сут N = 155	100 мг 1 р./сут N = 158	
Среднее значение на исходном уровне (CO) Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	14,6 (6,8)	14,6 (6,5)	13,9 (7,3)	14,8 (6,0)	15,4 (7,3)	15,0 (7,1)
	-9,1 ^г (-10,3; -8,0)	-7,0 ^б (-8,1; -5,8)	-4,2 (-5,9; -2,5)	-9,8 ^г (-10,7; -8,8)	-8,3 ^г (-9,3; -7,3)	-3,9 (-5,3; -2,4)
CDLQI Улучшение на ≥ 2,5 балла, % пациентов с ответом на лечение	83,9 ^а	73,3	53,3	93,3 ^в	56,3 ^а	12,5
CHK CDLQI Среднее значение на исходном уровне (CO) Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	13,2 (5,5)	11,7 (6,6)	13,6 (7,0)	12,9 (5,7)	13,8 (5,8)	10,1 (3,8)
	-7,5 ^а (-8,9; -6,0)	-6,4 (-7,9; -5,0)	-3,9 (-6,1; -1,7)	-9,7 ^б (-12,1; -7,4)	-4,8 (-7,2; -2,5)	-2,7 (-6,1; 0,8)
CHK РОЕМ Среднее значение на исходном уровне (CO) Изменение относительно исходного уровня (95 % ДИ)	19,6 (5,9)	19,5 (6,5)	19,9 (6,1)	19,7 (5,7)	20,9 (5,7)	19,2 (5,5)
	-10,6 ^г (-11,8; -9,4)	-6,8 ^б (-8,0; -5,6)	-3,7 (-5,5; -1,9)	-11,0 ^г (-12,1; -9,8)	-8,7 ^г (-9,9; -7,5)	-3,6 (-5,3; -1,9)

Таблица 5. Результаты анализа дополнительных конечных точек при лечении аброцитинибом в виде монотерапии на неделе 12

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

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

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

В исследовании COMPARE доля пациентов с клинически значимым снижением общего балла по шкале DLQI (определяемым как улучшение на 4 балла) на неделе 12 по сравнению с исходным уровнем в группах аброцитиниба была значительно выше, чем при приеме плацебо (см. таблицу 6). Кроме того, в группах аброцитиниба была значительно выше доля пациентов, которые указали, что болезнь «не оказывает влияния» на качество их жизни (что соответствует 0 или 1 баллу по шкале DLQI).

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

Таблица 6. Результаты анализа дополнительных конечных точек при лечении аброцитинибом в комбинации с местными лекарственными препаратами на неделе 12

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

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

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

Открытое рандомизированное исследование индукционной терапии с отменой препарата (REGIMEN)

В общей сложности препарат Сайбинкью в открытом режиме получали 1233 пациента. Семьсот девяносто восемь (798) пациентов, ответивших на индукционную терапию, были рандомизированы в группы получения лекарственного препарата в дозе 200 мг или 100 мг или плацебо.

Непрерывное лечение (непрерывно в дозе 200 мг) и индукционно-поддерживающее лечение (в дозе 200 мг в течение 12 недель, а затем в дозе 100 мг) позволяло предотвратить обострение с вероятностью 81,1 % и 57,4 % соответственно по сравнению с вероятностью 19,1 % среди пациентов, прекративших лечение (рандомизированные в группу плацебо) после 12 недель индукционной терапии. Триста пятьдесят один (351) пациент, включая 16,2 % пациентов в группе терапии в дозе 200 мг, 39,2 % пациентов в группе терапии в дозе 100 мг и 76,4 % пациентов в группе плацебо, в качестве экстренной терапии получали препарат Сайбинкью в дозе 200 мг в сочетании с местными лекарственными препаратами.

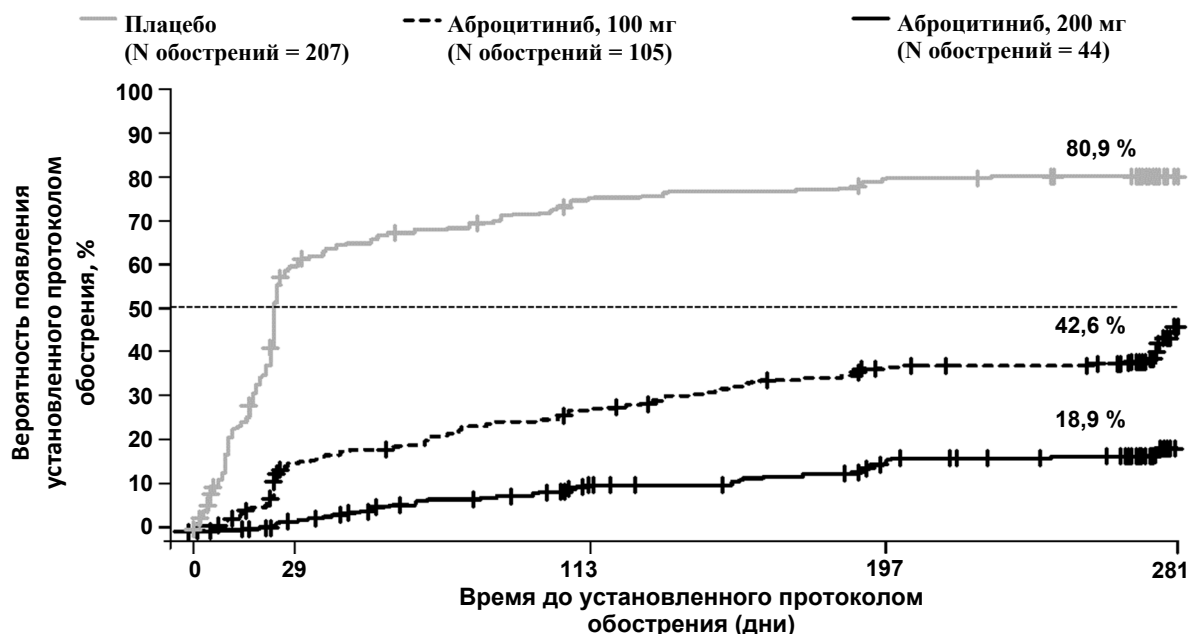
Таблица 7. Результаты оценки эффективности препарата Сайбинкью в исследовании REGIMEN

	ABR в виде монотерапии Открытое исследование индукционной терапии, неделя 12 200 мг N = 1233
IGA 0 или 1 ^а % пациентов с ответом (95 % ДИ)	65,9 (63,3; 68,6)
EASI-75 ^б % пациентов с ответом (95 % ДИ)	75,6 (73,1; 78,0)
4-балльное улучшение по PP-NRS ^в % пациентов с ответом (95 % ДИ)	68,3 (65,3; 71,3)

Сокращения: ABR — аброцитиниб; ДИ — доверительный интервал; EASI — индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index); IGA — общая оценка исследователем; N — число пациентов, прошедших рандомизацию; PP-NRS — числовая рейтинговая шкала максимального зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale).

- а. Пациенты с ответом по шкале IGA — пациенты, достигшие балла по шкале IGA, соответствующего чистой (0) или почти чистой коже (1) (по 5-балльной шкале) и снижения значения на ≥ 2 балла по сравнению с исходным значением.
- б. Пациенты с ответом EASI-75 — пациенты с улучшением по критериям EASI на ≥ 75 % по сравнению с исходным значением.
- в. Пациенты с ответом по шкале PP-NRS4 — пациенты с улучшением балла по числовой рейтинговой шкале максимального зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale — PP-NRS) на ≥ 4 по сравнению с исходным значением.

Рисунок 4. Время до установленного протоколом обострения



Аброцитиниб, используемый в качестве монотерапии

Установленное протоколом обострение — потеря ответа по EASI как минимум на 50 % на неделе 12 и не менее 2 баллов по IGA.

Значение $p < 0,0001$ с поправкой на множественную проверку гипотез при дозе 200 мг в сравнении с плацебо, при дозе 100 мг в сравнении с плацебо, при дозе 200 мг в сравнении с дозой 100 мг.

Был проведен многофакторный анализ для выявления предикторов успешного снижения дозы с 200 мг до 100 мг и отсутствия обострения в течение по меньшей мере 12 недель после снижения дозы. В этом анализе пациенты, ранее не получавшие системные препараты (отношение шансов (ОШ) 1,8; 95 % ДИ: 1,2; 2,6), и пациенты с площадью пораженной поверхности тела (body surface area — BSA) ≤ 50 % до начала лечения аброцитинибом (ОШ 1,8; 95 % ДИ: 1,2; 2,6) почти с двукратной вероятностью не испытывали обострений, установленных протоколом, по сравнению с пациентами, ранее получавшими системные препараты и имевшими площадь пораженной поверхности тела (body surface area — BSA) > 50 %.

Дети

Эффективность и безопасность препарата Сайбинкью в качестве монотерапии оценивали в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы 3 (MONO-1, MONO-2), в которых участвовали 124 пациента в возрасте от 12 до 18 лет. Эффективность и безопасность также оценивали в открытом рандомизированном исследовании индукционной терапии с отменой препарата (REGIMEN), которое включало 246 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет. В указанных исследованиях результаты, полученные в подгруппе подростков, соответствовали результатам, полученным в общей исследуемой популяции.

Эффективность и безопасность препарата Сайбинкью в комбинации с фоновой терапией местными препаратами оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 (TEEN). Исследование включало 285 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет с атопическим дерматитом средней или тяжелой степени, определяемым по баллу IGA ≥ 3 , баллу EASI ≥ 16 , площади пораженной поверхности тела (body surface area — BSA) ≥ 10 % и PP-NRS ≥ 4 на исходном визите перед рандомизацией.

Пациенты, которые ранее демонстрировали недостаточный ответ или получали системную терапию, подходили для включения в исследование.

Характеристики на исходном уровне

В рамках исследования TEEN во всех группах лечения 49,1 % пациентов были женского пола, 56,1 % относились к европеоидной расе, 33,0 % относились к монголоидной расе и 6,0 % относились к негроидной расе. Медианный возраст составил 15 лет, а доля пациентов с атопическим дерматитом тяжелой степени (IGA = 4) составила 38,6 %.

Таблица 8. Результаты оценки эффективности применения препарата Сайбинкью у подростков в исследовании TEEN

	TEEN ^г		
	ABR		Плац. N = 96
	200 мг 1 р./сут. N = 94	100 мг 1 р./сут. N = 95	
IGA 0 или 1 ^а % пациентов с ответом (95 % ДИ)	46,2 ^д (36,1; 56,4)	41,6 ^д (31,3; 51,8)	24,5 (15,8; 33,2)
EASI-75 ^б % пациентов с ответом (95 % ДИ)	72,0 ^д (62,9; 81,2)	68,5 ^д (58,9; 78,2)	41,5 (31,5; 51,4)
PP-NRS4 ^в % пациентов с ответом (95 % ДИ)	55,4 ^д (44,1; 66,7)	52,6 (41,4; 63,9)	29,8 (20,0; 39,5)

Сокращения: ABR — аброцитиниб; ДИ — доверительный интервал; EASI — индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index); IGA — общая оценка исследователем; N — количество пациентов, получавших лечение; Плац. — плацебо; PP-NRS — числовая рейтинговая шкала максимального зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale); 1 р./сут. — один раз в сутки.

- а. Пациенты с ответом по шкале IGA — пациенты, достигшие балла по шкале IGA, соответствующего чистой (0) или почти чистой коже (1) (по 5-балльной шкале) и снижения значения на ≥ 2 балла по сравнению с исходным значением.
- б. Пациенты с ответом EASI-75 — пациенты с улучшением по критериям EASI на ≥ 75 % по сравнению с исходным значением.
- в. Пациенты с ответом по шкале PP-NRS4 — пациенты с улучшением балла по числовой рейтинговой шкале максимального зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale — PP-NRS) на ≥ 4 по сравнению с исходным значением.
- г. Препарат Сайбинкью, используемый в комбинации с медикаментозной местной терапией.
- д. Статистически значимо с поправкой на множественность по сравнению с плацебо.

Среди пациентов-подростков, которые достигли ответа после 12 недель лечения и были включены в долгосрочное расширенное исследование EXTEND, большинство пациентов сохранили свой ответ на 96 неделе кумулятивного лечения для обеих доз аброцитиниба (62 % и 78 % для IGA (0 или 1) ответ, 89 % и 93 % для EASI-75 и 77 % и 76 % для PP-NRS4) при дозе 100 мг и 200 мг один раз в день соответственно.

Среди пациентов-подростков, которые не достигли ответа после 12 недель лечения и были включены в программу EXTEND, часть пациентов достигла позднего ответа к 24 неделе (от исходного уровня) продолжения лечения обеими дозами аброцитиниба (34 % и 28 % для IGA (0 или 1) ответ, а также 41 % и 55 % для EASI-75) при дозе 100 мг и 200 мг один раз в день соответственно.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Влияние пищи

Аброцитиниб хорошо всасывается при приеме внутрь, при этом степень его всасывания составляет более 91 %, а абсолютная биодоступность — около 60 %. Пероральная абсорбция аброцитиниба происходит быстро, пиковые концентрации в плазме достигаются в течение 1 часа. Равновесные концентрации аброцитиниба в плазме достигаются в течение 48 часов после однократного ежедневного приема. При приеме аброцитиниба в дозах до 400 мг значения его $C_{\max}$ и AUC повышались пропорционально дозе. Прием аброцитиниба вместе с пищей с высоким содержанием жиров не оказывал клинически значимого влияния на воздействие аброцитиниба (AUC повышалось на 26 %, $C_{\max}$ повышалась на 29 %, $T_{\max}$ увеличивался на 2 часа). Участники клинических исследований принимали аброцитиниб вне зависимости от приема пищи (см. раздел 4.2).

Распределение

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

Биотрансформация

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

In vitro аброцитиниб или его метаболиты не были значительными ингибиторами или индукторами изоферментов CYP (CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6) или уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераз (UGTs) (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7). Аброцитиниб или его метаболиты в клинически значимых концентрациях не являются ингибиторами транспортера органических анионов (OAT)3, транспортера органических катионов (OCT)1, белка экстррузии соединений лекарственных препаратов и токсинов (MATE)1/2K и белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), полипептида, транспортирующего органические анионы (OATP) 1B1/1B3, насоса экспорта желчных солей (BSEP), OAT1 или OCT2.

Элиминация

Период полувыведения аброцитиниба составляет около 5 часов. Аброцитиниб в основном выводится с помощью механизмов метаболического клиренса; менее 1 % от дозы выводится с мочой в неизменном виде. Метаболиты аброцитиниба (M1, M2 и M4) в основном выводятся с мочой и являются субстратами переносчика OAT3.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В исследовании с участием пациентов с нарушением функции почек у пациентов с тяжелым (pСКФ < 30 мл/мин) и средним (pСКФ от 30 до < 60 мл/мин) нарушением функции почек значения AUC_{inf} активного компонента были на 191 % и 110 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек (pСКФ ≥ 90 мл/мин) (см. раздел 4.2). Фармакокинетика аброцитиниба не была определена у пациентов с легким нарушением функции почек, однако,

исходя из результатов, наблюдаемых в других группах, ожидается увеличение до 70 % воздействия активного компонента у пациентов с легким нарушением функции почек (рСКФ от 60 до < 90 мл/мин). Увеличение до 70 % не является клинически значимым, поскольку эффективность и безопасность аброцитиниба у пациентов с атопическим дерматитом с легким нарушением функции почек (n = 756) была сопоставима с общей популяцией в клинических исследованиях 2 и 3 фазы. Исходя из этих результатов, клинически значимого увеличения воздействия активного компонента аброцитиниба у пациентов с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина от 60 до < 90 мл/мин) не ожидается. Значения рСКФ у отдельных пациентов рассчитывали по формуле модификации диеты при почечной болезни (Modification of Diet in Renal Disease — MDRD).

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

Печеночная недостаточность

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

Масса тела, пол, генотип, раса и возраст

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

Дети

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

Подростки (от 12 до 18 лет)

Исходя из результатов популяционного фармакокинетического анализа, не было выявлено клинически значимой разницы среднего воздействия аброцитиниба в равновесном состоянии у пациентов подросткового возраста по сравнению со взрослыми с их типичной массой тела.

5.3. Данные доклинической безопасности

Генотоксичность

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

Канцерогенность

У мышей линии Tg.rasH2, которым перорально вводили аброцитиниб в течение 6 месяцев в дозах до 75 мг/кг/сут. (самкам) и 60 мг/кг/сут. (самцам), не наблюдалось признаков канцерогенности. В двухлетнем исследовании канцерогенности при пероральном введении аброцитиниб приводил к статистически значимому повышению частоты возникновения доброкачественных тимом у самок крыс, при этом его воздействие соответствовало $\geq 2,8$ -кратному AUC несвязанного препарата у человека при введении препарата в максимальной рекомендуемой дозе для человека (МРДЧ), равной 200 мг. Не было получено доказательств канцерогенности аброцитиниба после его перорального введения самкам крыс в дозе, при

которой его воздействие составляло 0,6 от AUC несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг или самцам крыс в дозе, при которой его воздействие было в 14 раз выше AUC несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг.

Репродуктивная и эмбриофетальная токсичность

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

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

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

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

организм матери и потомства при введении в дозе, при которой его воздействие соответствовало 2,4-кратному AUC несвязанного препарата у человека при введении препарата в МРДЧ, равной 200 мг.

Введение аброцитиниба молодым крысам, начиная с постнатального дня 21 и старше (сопоставимо с применением у человека в возрасте 2 лет и старше), не сопровождалось микроскопическими или макроскопическими изменениями костей. Введение аброцитиниба молодым крысам, начиная с постнатального дня 10 (сопоставимо с 3-месячным младенцем), привело к неблагоприятным микроскопическим и макроскопическим изменениям со стороны костей, включая неправильное вращение лап, переломы и (или) аномалии головки бедренной кости.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Кальция гидрофосфат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 2910

Титана диоксид

Лактозы моногидрат

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Триацетин

Краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

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

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

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

По 2, или 4, или 13 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Тел.: +1 (212) 733-23-23

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Адрес электронной почты: Russia@pfizer.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001123)-(РГ-RU) от 11.08.2022

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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