ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
07.10.2022 № 1823
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19698/01/01
№ UA/19698/01/02
№ UA/19698/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СІБІНКВО
(CIBINQO)

Склад:
діюча речовина: abrocitinib;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить аброцитинібу 50 мг або 100 мг, або 200 мг.
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію фосфат двоосновний безводний, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат; плівкова оболонка Opadry® II Pink (33G150000): гіпромелоза, титану діоксид; лактоза, моногідрат; макрогол, тріацетин, заліза оксид червоний.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості:
таблетки по 50 мг – овальні рожеві таблетки, вкриті плівковою оболонкою, довжиною приблизно 11 мм і шириною 5 мм, з тисненням «ABR 50» з одного боку та «PFE» з іншого боку;
таблетки по 100 мг – круглі рожеві таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 9 мм, з тисненням «ABR 100» з одного боку та «PFE» з іншого боку;
таблетки по 200 мг – овальні рожеві таблетки, вкриті плівковою оболонкою, довжиною приблизно 18 мм і шириною 8 мм, з тисненням «ABR 200» з одного боку та «PFE» з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Інші дерматологічні препарати, засоби проти дерматиту, за винятком кортикостероїдів. Код АТХ D11AH08.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії.
Аброцитиніб – інгібітор янус-кінази 1 типу. Янус-кінази – це внутрішньоклітинні ферменти, які передають сигнали, що виникають при взаємодіях цитокіну або рецептора фактора росту та на клітинній мембрані, для впливу на клітинні процеси кровотворення та роботу клітин імунної системи. Янус-кінази фосфорилюють та активують сигнальні трансдуктори та активатори транскрипції, які модулюють внутрішньоклітинну активність, включаючи експресію генів. Інгібування янус-кінази 1 модулює шляхи проходження сигналу, запобігаючи фосфорилюванню та активації сигнальних трансдукторів та активаторів транскрипції. У біохімічних аналізах аброцитиніб демонструє селективність щодо янус-кінази 1 (JAK1) порівняно з іншими трьома ізоформами JAK: JAK2 (у 28 разів), JAK3 (у > 340 разів) і тирозинкінази 2 (TYK2, у 43 рази). У контексті клітин він переважно інгібує спричинене цитокінами фосфорилювання сигнальних трансдукторів та активаторів транскрипції сигнальними парами, що містять JAK1, і не перешкоджає передачі сигналів парами JAK2/JAK2 або JAK2/TYK2. Значущість селективного ферментативного інгібування щодо специфічних ферментів JAK на терапевтичну ефективність препарату наразі невідома.

Фармакодинамічна дія.

Клінічні біомаркери.

Лікування аброцитинібом було асоційовано з дозозалежним зниженням сироваткових біомаркерів запалення при атопічному дерматиті (інтерлейкін-31 (IL-31), інтерлейкін-22 (IL-22), кількість еозинофілів, хемокін, регульований активацією та тимусом (TARC)), інгібуванням сигнальних провідних шляхів JAK1 (зниження кількості природних клітин-кілерів та індукованого інтерфероном гамма-білка 10 (IP-10)) або обох (високочутливий С-реактивний білок). Ці зміни були оборотними після припинення терапії. Середня абсолютна кількість лімфоцитів збільшилась на 2-му тижні після початку терапії аброцитинібом і повернулась до вихідного рівня до 9-го місяця терапії. У більшості пацієнтів рівень абсолютної кількості лімфоцитів утримувався в межах діапазону нормальних значень. Лікування аброцитинібом супроводжувалось дозозалежним збільшенням кількості В-лімфоцитів і дозозалежним зниженням кількості природних клітин-кілерів. Клінічна значущість цих змін у кількості В-лімфоцитів та природних клітин-кілерів невідома.

Кардіоелектрофізіологія.

Вплив аброцитинібу на скоригований інтервал QTc вивчали в учасників, які застосовували одну супратерапевтичну дозу аброцитинібу 600 мг у контрольованому, за допомогою плацебо та активного препарату порівняння, дослідженні з акцентом на оцінювання інтервалу QT. Спостерігалось залежне від концентрації подовження інтервалу QTc, спричинене аброцитинібом; середнє (90 % довірчий інтервал) збільшення інтервалу QTc становило 6,0 (4,52, 7,49) мс, що вказує на відсутність клінічно значущого впливу аброцитинібу на інтервал QTc у досліджуваній дозі.

Клінічна ефективність і безпека.

Ефективність і безпека застосування аброцитинібу у якості монотерапії та в комбінації з фоновою медикаментозною місцевою терапією протягом 12–16 тижнів оцінювали у 1616 пацієнтів у 3 ключових, рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях фази 3 (MONO-1, MONO 2 та COMPARE). Крім того, ефективність і безпека застосування аброцитинібу у якості монотерапії протягом 52 тижнів (із можливістю застосування препарату екстреної терапії пацієнтам з епізодами загострень) оцінювали у 1233 пацієнтів у подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні індукційної терапії фази 3 з рандомізованим припиненням участі (REGIMEN). Учасниками цих 4 досліджень були пацієнти віком від 12 років з атопічним дерматитом від помірної до тяжкої форми, що визначається як ≥ 3 бали за шкалою Загальної оцінки дослідника (IGA), ≥ 16 балів за Індексом площі ураження та ступеня тяжкості екземи (EASI), ураження ≥ 10 % площі поверхні тіла і ≥ 4 бали за Числовою рейтинговою шкалою максимального свербіння (PP-NRS) на вихідному рівні до рандомізації. Пацієнти, у яких раніше не була досягнута належна відповідь на терапію, або для яких місцеве лікування було недоцільним із медичної точки зору, або які отримували системну терапію, допускалися до участі в цих дослідженнях. Усі пацієнти, які завершили вихідні-дослідження, мали право на участь у довгостроковому подовженому дослідженні EXTEND.

Характеристики на вихідному рівні.

У плацебо-контрольованих дослідженнях (MONO-1, MONO-2, COMPARE) та відкритому дослідженні індукційної терапії з рандомізованим припиненням участі (REGIMEN) у всіх групах терапії від 41,4 % до 51,1 % учасників були жінки, від 59,3 % до 77,8 % належали до європеоїдної раси, від 15,0 % до 33,0 % – до монголоїдної раси і від 4,1 % до 8,3 % – до негроїдної раси; середній вік учасників становив від 32,1 до 37,7 року. Усього до цих досліджень було включено 134 пацієнти віком від 65 років. У цих дослідженнях від 32,2 % до 40,8 % учасників на вихідному рівні мали 4 бали за IGA (тяжкий атопічний дерматит), а від 41,4 % до 59,5 % пацієнтів раніше отримували системну терапію атопічного дерматиту. Вихідний середній бал за індексом EASI був у діапазоні від 28,5 до 30,9, вихідний бал за шкалою PP-NRS – від 7,0 до 7,3, а вихідний Індекс якості життя при захворюваннях шкіри (DLQI) – від 14,4 до 16,0.

Клінічна відповідь.

12-тижневе дослідження монотерапії (MONO-1, MONO-2) і 16-тижневе дослідження комбінованої терапії (COMPARE).

Статистично значущо більша частка пацієнтів досягла обох первинних кінцевих точок: 0 або 1 бал за IGA та/або індексом EASI 75 у разі застосування аброцитинібу у дозах 100 мг або 200 мг один раз на добу порівняно з плацебо на 12 тижні або на 16 тижні (див. таблицю 1 і таблицю 2). Статистично значущо є те, що більша частка пацієнтів досягла принаймні 4-бального покращення за шкалою PP-NRS при застосуванні аброцитинібу у дозуванні 100 мг або 200 мг один раз на добу порівняно з плацебо. Це покращення відмічалося вже на 2-му тижні і зберігалося по 12 тиждень. У дослідженні COMPARE на 2 тижні була продемонстрована перевага аброцитинібу в дозуванні 200 мг над дупілумабом щодо частини пацієнтів, які досягли принаймні 4-бального покращення за шкалою PP-NRS, зі статистично вищим показником досягнення зменшення свербіння, яке спостерігалося вже на 4-й день після застосування першої дози. Ефективність лікування в різних підгрупах пацієнтів (наприклад, за масою тіла, віком, статтю, расовою приналежністю та наявністю/відсутністю в анамнезі лікування системними імунодепресантами) у дослідженнях MONO-1, MONO-2 та COMPARE узгоджувалась з такими ефектами в загальній досліджуваній популяції.

Таблиця 1.

Результати оцінювання ефективності аброцитинібу як монотерапії на тижні 12

	MONO-1[г]			MONO-2[г]		
	Тиждень 12			Тиждень 12		
	монотерапія аброцитинібом			монотерапія аброцитинібом		
	200 мг 1 р./д. N = 154	100 мг 1 р./д. N = 156	Плацебо N = 77	200 мг 1 р./д. N = 155	100 мг 1 р./д. N = 158	Плацебо N = 78
	Пацієнти, які відповіли на терапію, % (95 % ДІ)					
0 або 1 бал за IGA[а]	43,8[д] (35,9; 51,7)	23,7[д] (17,0; 30,4)	7,9 (1,8; 14,0)	38,1[д] (30,4; 45,7)	28,4[д] (21,3; 35,5)	9,1 (2,7; 15,5)
EASI-75[б]	62,7[д] (55,1; 70,4)	39,7[д] (32,1; 47,4)	11,8 (4,6; 19,1)	61,0[д] (53,3; 68,7)	44,5[д] (36,7; 52,3)	10,4 (3,6; 17,2)
PP-NRS4[в]	57,2[д] (48,8; 65,6)	37,7[д] (29,2; 46,3)	15,3 (6,6; 24,0)	55,3[д] (47,2; 63,5)	45,2[д] (37,1; 53,3)	11,5 (4,1; 19,0)

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; EASI (Eczema Area and Severity Index) – Індекс площі ураження та ступеня тяжкості екземи; IGA (Investigator Global Assessment) – Загальна оцінка дослідника; N – кількість рандомізованих пацієнтів; PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale) – Числова рейтингова шкала максимального свербіння.

а. Пацієнтами, у яких досягнута відповідь за IGA, вважалися пацієнти з оцінкою «чисто» (0 балів) або «майже чисто» (1 бал) (за 5-бальною шкалою) та зниженням бального показника від вихідного рівня на ≥ 2 бали.

б. Пацієнтами, у яких досягнута відповідь за індексом EASI-75, вважалися пацієнти з покращенням показника EASI на ≥ 75 % від вихідного рівня.

в. Пацієнтами, у яких досягнута відповідь за шкалою PP-NRS4, вважалися пацієнти з покращенням на ≥ 4 бали за цією шкалою від вихідного рівня.

г. Аброцитиніб застосовувався у якості монотерапії.

д. Статистично значущий результат із поправкою на множинність у порівнянні з плацебо.

Таблиця 2.

Результати оцінювання ефективності аброцитинібу в комбінації з місцевою терапією на 12 тижні і 16 тижні

	COMPARE[г]						
	Тиждень 12				Тиждень 16			
	Аброцитиніб + місцева терапія		ПБО + місцева терапія N = 131	ДУП + місцева терапія N = 243	Аброцитиніб + місцева терапія		ПБО + місцева терапія N = 131	ДУП + місцева терапія N = 243
	200 мг 1 р./д. N = 226	100 мг 1 р./д. N = 238			200 мг 1 р./д. N = 226	100 мг 1 р./д. N = 238		

	Пацієнти, які відповіли на терапію, % (95 % ДІ)							
0 або 1 бал за IGA[а]	48,4[д] (41,8; 55,0)	36,6[д] (30,4; 42,8)	14,0 (8,0; 19,9)	36,5 (30,4; 42,6)	47,5[д] (40,9; 54,1)	34,8[д] (28,6; 40,9)	12,9 (7,0; 18,8)	38,8 (32,5; 45,1)
EASI-75[б]	70,3[д] (64,3; 76,4)	58,7[д] (52,4; 65,0)	27,1 (19,5; 34,8)	58,1 (51,9; 64,3)	71,0[д] (65,1; 77,0)	60,3[д] (53,9; 66,6)	30,6 (22,5; 38,8)	65,5 (59,4; 71,6)
PP-NRS4[в]	63,1 (56,7; 69,6)	47,5 (40,9; 54,1)	28,9 (20,8; 37,0)	54,5 (47,9; 61,0)	62,8 (55,6; 70,0)	47,0 (39,5; 54,6)	28,7 (19,6; 37,9)	57,1 (50,1; 64,2)

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; ДУП – дупілумаб; EASI – Індекс площі ураження та ступеня тяжкості екземи; IGA – Загальна оцінка дослідника; N – кількість рандомізованих пацієнтів; ПБО – плацебо; PP-NRS – Числова рейтингова шкала максимального свербіння.

а. Пацієнтами, у яких досягнута відповідь за IGA, вважалися пацієнти з оцінкою «чисто» (0 балів) або «майже чисто» (1 бал) (за 5-бальною шкалою) та зниженням бального показника від вихідного рівня на ≥ 2 бали.

б. Пацієнтами, у яких досягнута відповідь за індексом EASI-75, вважалися пацієнти з покращенням показника EASI на ≥ 75 % від вихідного рівня.

в. Пацієнтами, у яких досягнута відповідь за шкалою PP-NRS4, вважалися пацієнти з покращенням на ≥ 4 бали за цією шкалою від вихідного рівня.

г. Аброцитиніб застосовувався в комбінації з місцевою терапією.

д. Статистично значущий результат із поправкою на множинність у порівнянні з плацебо.

Результати, пов'язані зі станом здоров'я.

Як у дослідженнях монотерапії (MONO-1 і MONO-2), так і в дослідженні комбінованої терапії (COMPARE) через 12 тижнів терапії застосування аброцитинібу статистично значущо покращувало результати, про які повідомлялось пацієнтами, у тому числі щодо зменшення свербіння, покращення сну (за візуально-аналоговою шкалою бальної оцінки атопічного дерматиту в частині для оцінки сну (SCORAD Sleep VAS)), зменшення симптомів атопічного дерматиту (за Пацієнторієнтованою мірою екземи (POEM)), покращення якості життя (за DLQI) та зниження симптомів тривожності і депресії (за Госпітальною шкалою оцінки тривожності і депресії (HADS)), які не були скориговані на множинність, у порівнянні з плацебо (див. таблицю 3).

Таблиця 3.

Результати, про які повідомлялось пацієнтами після застосування аброцитинібу у якості монотерапії та в комбінації з місцевою терапією (на тижні 12)

	Монотерапія						Комбінована терапія		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 мг 1 р./д.	100 мг 1 р./д.	ПБО	200 мг 1 р./д.	100 мг 1 р./д.	ПБО	200 мг 1 р./д. + місцева терапія	100 мг 1 р./д. + місцева терапія	ПБО + місцева терапія
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
ВАШ SCORAD Sleep, зміна від вихідного рівня (95% ДІ)	–3,7* (–4,2; –3,3)	–2,9* (–3,4; –2,5)	–1,6 (–2,2; –1,0)	–3,8* (–4,2; –3,4)	–3,0* (–3,4; –2,6)	–2,1 (–2,7; –1,5)	–4,6* (–4,9; –4,3)	–3,7* (–4,0; –3,4)	–2,4 (–2,8; –2,0)
Покращення на ≥ 4 бали за індексом DLQI, % пацієнтів з досягнутою	72,6 %*	67,2 %*	43,6 %	78,1 %*	73,3 %*	32,3 %	86,4 %*	74,7 %*	56,5 %

відповіддю									
POEM, зміна від вихідного рівня (95% ДІ)	–10,6* (–11,8; –9,4)	–6,8* (–8,0; –5,6)	–3,7 (–5,5; –1,9)	–11,0* (–12,1; –9,8)	–8,7* (–9,9; –7,5)	–3,6 (–5,3; –1,9)	–12,6* (–13,6; –11,7)	–9,6* (–10,5; –8,6)	–5,1 (–6,3; –3,9)
HADS, домен «Тривожність», зміна від вихідного рівня (95% ДІ)	–2,1* (–2,5; –1,6)	–1,6 (–2,0; –1,1)	–1,0 (–1,7; –0,4)	–1,7* (–2,2; –1,2)	–1,6* (–2,1; –1,1)	–0,6 (–1,3; 0,2)	–1,6* (–2,0; –1,2)	–1,2* (–1,5; –0,8)	–0,4 (–0,9; 0,1)
HADS, домен «Депресія», зміна від вихідного рівня (95% ДІ)	–1,8* (–2,2; –1,4)	–1,4* (–1,8; –0,9)	–0,2 (–0,8; 0,4)	–1,4* (–1,8; –1,0)	–1,0* (–1,5; –0,6)	0,3 (–0,3; 0,9)	–1,6* (–1,9; –1,2)	–1,3* (–1,6; –0,9)	–0,3 (–0,7; 0,2)

ДІ – довірчий інтервал; DLQI (Dermatology Life Quality Index) – Індекс якості життя при захворюваннях шкіри; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпітальна шкала оцінки тривожності й депресії; N – кількість рандомізованих пацієнтів; ПБО – плацебо; POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) – Пацієнтоорієнтована міра екземи; SCORAD (SCORing for AD) – Бальна оцінка атопічного дерматиту в частині для оцінки сну; ВАШ – візуально-аналогова шкала оцінки болю.

* Статистично значущий результат без поправки на множинність.

Відкрите дослідження індукційної терапії з рандомізованим припиненням участі (REGIMEN).

В цілому 1233 пацієнти застосовували аброцитиніб у дозі 200 мг 1 раз на добу в рамках відкритого дослідження протягом 12-тижневої вступної фази. Серед цих пацієнтів 798 учасників (64,7 %) задовольняли критеріям відповіді на терапію (визначеним як досягнення відповіді за IGA (0 або 1 бал) та за індексом EASI-75) і були рандомізовані до групи плацебо (267 пацієнтів), аброцитинібу 100 мг один раз на добу (265 пацієнтів) або аброцитинібу 200 мг один раз на добу (266 пацієнтів).

Безперервна терапія (безперервно в дозі 200 мг) та індукційно-підтримувальна терапія (200 мг протягом 12 тижнів із подальшим застосуванням у дозі 100 мг) дозволяли запобігти загостренням з ймовірністю 81,1 % та 57,4 % відповідно, порівняно з 19,1 % у пацієнтів (рандомізованих до групи плацебо), які були виведені з дослідження після 12-тижневого періоду індукційної терапії. 351 пацієнтам, у тому числі 16,2 % у групі дозування 200 мг, 39,2 % у групі дозування 100 мг та 76,4 % пацієнтів у групі плацебо, знадобилося застосування препарату екстреної терапії – аброцитинібу 200 мг у комбінації з місцевою терапією.

Довгострокова ефективність.

Придатним для участі пацієнтам, які пройшли повний курс терапії у реєстраційному вихідному дослідженні (наприклад, MONO-1, MONO 2, COMPARE, REGIMEN), пропонували перейти до довгострокового подовженого дослідження EXTEND. У дослідженні EXTEND пацієнти застосовували аброцитиніб у комбінації з фоновою місцевою медикаментозною терапією або без неї. Пацієнти, які раніше були рандомізовані для прийому аброцитинібу в дозуванні 100 мг або 200 мг один раз на добу в вихідних дослідженнях, продовжували застосовувати ту саму дозу в дослідженні EXTEND. У дослідженні EXTEND, пацієнти, які отримували подвійну сліпу терапію до завершення вихідного дослідження, отримували одинарну сліпу терапію (інформація щодо групи, до якої був рандомізований учасник, розкривалась дослідникам, але не пацієнтам). Серед пацієнтів, у яких була досягнута відповідь після 12 тижнів терапії та які перейшли в дослідження EXTEND, у більшості пацієнтів відповідь зберігалася і на 96 тижні сумарного періоду терапії для обох доз аброцитинібу (64 % і 72 % для відповіді за IGA (0 або 1 бал), 87 % і 90 % для індексу EASI-75 і 75 % і 80 % для PP-NRS4 при дозуванні 100 мг один раз на добу та 200 мг один раз на добу відповідно). Серед пацієнтів, у яких не була досягнута відповідь після 12 тижнів терапії та які приєдналися до дослідження EXTEND, у частини пацієнтів вдалося досягти пізньої відповіді

до 24 тижня (від вихідного рівня) на фоні продовження терапії аброцитинібом (у 25% і 29 % для відповіді за IGA (0 або 1 бал) та в 50 % і 57 % для відповіді за EASI-75 при дозуванні 100 мг один раз на добу та 200 мг один раз на добу відповідно). Ймовірність отримання користі від терапії на 24 тижні була вищою у пацієнтів, у яких була досягнута часткова відповідь на 12 тижні, порівняно з пацієнтами, у яких не було відповіді на 12 тижні. Пацієнти, які отримували дупілумаб у дослідженні COMPARE і в подальшому приєдналися до дослідження EXTEND, були рандомізовані для отримання аброцитинібу в дозуваннях 100 мг або 200 мг один раз на добу після включення в дослідження EXTEND. Серед пацієнтів, які не мали відповіді на терапію дупілумабом, значна частка пацієнтів досягли відповіді через 12 тижнів після переходу на аброцитиніб (34 % і 47 % для відповіді за IGA (0 або 1 бал) і 68 % та 80 % для відповіді за EASI 75 при дозуванні 100 мг один раз на добу або 200 мг один раз на добу відповідно).

Популяція пацієнтів дитячого віку.

Ефективність і безпека 12-тижневого застосування аброцитинібу у якості монотерапії оцінювали у 2 рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях фази 3 (MONO 1, MONO 2), у яких взяли участь 124 пацієнти віком від 12 до молодше18 років. Ефективність і безпеку монотерапії аброцитинібом протягом більше ніж 52 тижні (з можливістю невідкладної терапії для пацієнтів із загостренням) також оцінювали у відкритому дослідженні індукційної терапії з рандомізованим припиненням участі (REGIMEN), у яке було включено 246 пацієнтів віком від 12 до молодше 18 років. У цих дослідженнях результати в підгрупі підлітків узгоджувалися з результатами в загальній досліджуваній популяції. Ефективність і безпека 12-тижневого застосування аброцитинібу в комбінації з фоновою місцевою медикаментозною терапією оцінювали в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні фази 3 TEEN. У дослідження було включено 287 пацієнтів віком від 12 до менше 18 років з атопічним дерматитом від помірного до тяжкого ступеня з ≥ 3 балами за IGA, ≥ 16 балами за індексом EASI, ураженням ≥ 10 % площі поверхні тіла і за PP-NRS ≥ 4 балами під час візиту оцінювання вихідного рівня до рандомізації. Допускалися до участі пацієнти, у яких раніше не була досягнута належна відповідь на терапію або які отримували системну терапію.

Характеристики на вихідному рівні.

У дослідженні TEEN у всіх групах терапії 49,1 % учасників були жіночої статі, 56,1 % належали до європеоїдної раси, 33,0 % – до монголоїдної та 6,0 % – до негроїдної раси. Медіанний вік учасників становив 15 років, а частка пацієнтів із тяжким атопічним дерматитом (4 бали за IGA) становила 38,6 %.

Результати оцінювання 12-тижневого лікування аброцитинібом дітей у зведеному дослідженні MONO-1 і MONO-2 та TEEN представлено у таблиці 4.

Таблиця 4.

Результати оцінювання 12-тижневого лікування аброцитинібом дітей у зведеному дослідженні MONO-1 і MONO-2 та TEEN

	Зведене дослідження MONO-1 і MONO-2			TEEN[г]		
	Аброцитиніб 200 мг 1 р./д.	Аброцитиніб 100 мг 1 р./д.	Плацебо	Аброцитиніб 200 мг 1 р./д.	Аброцитиніб 100 мг 1 р./д.	Плацебо
0 або 1 бал за IGA[а]						
N	48	50	23	93	89	94
%	31,3	22,0	8,7	46,2[д]	41,6[д]	24,5
95 % ДІ	(18,1; 44,4)	(10,5; 33,5)	(0,0; 20,2)	(36,1; 56,4)	(31,3; 51,8)	(15,8; 33,2)
EASI-75[б]						
N	48	50	23	93	89	94
%	56,3	44,0	8,7	72,0[д]	68,5[д]	41,5
95 % ДІ	(42,2; 70,3)	(30,2; 57,8)	(0,0; 20,2)	(62,9; 81,2)	(58,9; 78,2)	(31,5; 51,4)
PP-NRS4[в]						
N	36	42	22	74	76	84

%	61,1	28,6	9,1	55,4[д]	52,6	29,8
95 % ДІ	(45,2; 77,0)	(14,9; 42,2)	(0,0; 21,1)	(44,1; 66,7)	(41,4; 63,9)	(20,0; 39,5)

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; EASI (Eczema Area and Severity Index) – Індекс площі ураження та ступеня тяжкості екземи; IGA (Investigator Global Assessment) – Загальна оцінка дослідника; N – кількість рандомізованих пацієнтів; PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale) – Числова рейтингова шкала максимального свербіння.

а. Пацієнтами, у яких досягнута відповідь за IGA, вважалися пацієнти з оцінкою «чисто» (0 балів) або «майже чисто» (1 бал) (за 5-бальною шкалою) та зниженням бального показника від вихідного рівня на ≥ 2 бали.
б. Пацієнтами, у яких досягнута відповідь за індексом EASI-75, вважалися пацієнти з покращенням показника EASI на ≥ 75 % від вихідного рівня.
в. Пацієнтами, у яких досягнута відповідь за шкалою PP-NRS4, вважалися пацієнти з покращенням на ≥ 4 бали за цією шкалою від вихідного рівня.
г. Аброцитиніб застосовувався в комбінації з місцевою медикаментозною терапією.
д. Статистично значущий результат із поправкою на множинність у порівнянні з плацебо.

Серед пацієнтів дитячого віку, які досягли відповіді після 12 тижнів лікування та взяли участь у довгостроковому подовженому дослідженні EXTEND, більшість пацієнтів зберегли відповідь на 96 тижні кумулятивного лікування для обох доз аброцитинібу [62% і 78% для IGA (0 або 1) відповідь, 89% і 93% для EASI-75 і 77% і 76% для PP-NRS4 для дозування 100 мг і 200 мг один раз на добу відповідно]. Серед пацієнтів дитячого віку, які не досягли відповіді після 12 тижнів лікування та були включені в дослідження EXTEND, частка пацієнтів досягла пізньої відповіді на 24 тижні (від вихідного рівня) продовження лікування обома дозами аброцитинібу [34% та 28% для IGA (0 або 1) та 41% і 55% для EASI-75 при дозування 100 мг і 200 мг один раз на добу відповідно].

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Аброцитиніб добре абсорбується, у разі перорального прийому всмоктується більш ніж 91 % дози, а абсолютна пероральна біодоступність становить приблизно 60 %. Абсорбція аброцитинібу після перорального прийому відбувається швидко, а максимальна концентрація в плазмі крові досягається в межах 1 години. Рівноважна концентрація аброцитинібу в плазмі досягається в межах 48 годин після одноразового застосування. Значення C_{max} та AUC аброцитинібу збільшувалися пропорційно дозі після прийому доз до 200 мг. Одночасне застосування аброцитинібу з їжею з високим вмістом жирів не мало клінічно значущого впливу на експозицію аброцитинібу (значення AUC та C_{max} збільшувалися приблизно на 26 % та 29 % відповідно, а значення T_{max} подовжувалось на 2 години). У клінічних дослідженнях аброцитиніб застосовували незалежно від прийому їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл.

Після внутрішньовенного введення об'єм розподілу аброцитинібу становить близько 100 л. З білками плазми крові зв'язується приблизно 64 %, 37 % і 29 % циркулюючого аброцитинібу та його активних метаболітів M1 і M2 відповідно. Аброцитиніб і його активні метаболіти рівномірно розподіляються між еритроцитами і плазмою.

Біотрансформація.

Метаболізм аброцитинібу *in vitro* опосередкований кількома ізоферментами системи цитохрому (CYP): CYP2C19 (~ 53 %), CYP2C9 (~ 30 %), CYP3A4 (~ 11 %) і CYP2B6 (~ 6 %). У дослідженні на людях із застосуванням аброцитинібу, міченого радіоактивною міткою, найпоширенішим циркулюючим видом був аброцитиніб; також були виявлені в основному 3 полярні моногідроксильовані метаболіти, ідентифіковані як M1 (3-гідроксипропіл), M2 (2-гідроксипропіл) та M4 (піролідинон піримідин). У рівноважному стані M2 та M4 є основними метаболітами, а M1 – другорядним. Із 3 метаболітів, що циркулюють у кровотоку, M1 та M2 мають профілі інгібування JAK, подібні до аброцитинібу, тоді як M4 був фармакологічно неактивним метаболітом. Фармакологічна активність аброцитинібу пояснюється експозицією незв'язаної вихідної молекули (~ 60 %), а також метаболітів M1 (~ 10 %) та M2 (~ 30 %) у

системному кровообігу. Сума експозицій незв'язаного аброцитинібу, M1 та M2, кожна з яких виражена в молярних одиницях і з поправкою на відносну активність, називається активним компонентом аброцитинібу.
У дослідженнях взаємодії аброцитинібу з субстратами BCRP і OAT3 (наприклад, розувастатин), MATE1/2K (наприклад, метформін), CYP3A4 (наприклад, мідазолам) і CYP2B6 (наприклад, ефавіренц) клінічно значущих ефектів не спостерігалося.
Виведення.
Період напіввиведення аброцитинібу становить близько 5 годин. Аброцитиніб виводиться головним чином шляхом метаболічного кліренсу, при цьому менше 1 % дози виводиться із сечею в незміненому вигляді. Метаболіти аброцитинібу – M1, M2 та M4 – виводяться переважно з сечею і є субстратами транспортера органічних аніонів 3.
Особливі групи пацієнтів.
Маса тіла, стать, генотип, раса і вік.
Маса тіла, стать, генотип за ізоферментами CYP2C19/2C9, расова приналежність і вік не мали клінічно значущого впливу на експозицію аброцитинібу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Підлітки (віком від 12 до 18 років).
За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, не спостерігається клінічно значущої різниці в середніх рівнях експозиції аброцитинібу в рівноважному стані в пацієнтів підліткового віку порівняно з дорослими при нормальній для їхнього віку масі тіла.
Пацієнти дитячого віку (до 12 років).
Дослідження з вивчення взаємодії лікарських засобів проводилися лише з залученням дорослих пацієнтів. Фармакокінетика аброцитинібу у дітей віком до 12 років не оцінювалася (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Порушення функції нирок.
У дослідженні з залученням пацієнтів із нирковою недостатністю, у пацієнтів з тяжкою (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 30 мл/хв) та помірною (рШКФ 30 – <60 мл/хв) нирковою недостатністю було відзначено збільшення значень AUC_{inf} активного компонента аброцитинібу приблизно на 191 % та 110 % відповідно, у порівняні з пацієнтами з нормальною функцією нирок (рШКФ ≥ 90 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з легкою нирковою недостатністю фармакокінетика аброцитинібу не оцінювалась, однак, виходячи з результатів, що спостерігалися в інших підгрупах, у пацієнтів з легкою нирковою недостатністю (рШКФ від 60 до < 90 мл/хв) очікується збільшення експозиції активного компонента аброцитинібу до 70 %. Збільшення експозиції до 70 % не є клінічно значущим, оскільки ефективність і безпека застосування аброцитинібу пацієнтам з атопічним дерматитом з легкою нирковою недостатністю (n = 756) була порівнянною з такою в загальній популяції, за даними клінічних досліджень фази 2 та фази 3. рШКФ в окремих пацієнтів оцінювали за рекомендованою формулою модифікації дієти в разі захворювання нирок (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD). Застосування аброцитинібу не вивчалося у пацієнтів із термінальною стадією хвороби нирок, які отримують замісну ниркову терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У клінічних дослідженнях фази 3 застосування аброцитинібу пацієнтам з атопічним дерматитом із вихідними значеннями кліренсу креатиніну менше 40 мл/хв не вивчалось.
Вплив на функцію печінки.
У пацієнтів з легкою (класу А за класифікацією Чайлда – П'ю) та помірною (класу В за класифікацією Чайлда – П'ю) печінковою недостатністю значення AUC_{inf} активного компонента знижуються приблизно на 4 % та збільшуються на 15 % відповідно, порівняно із цими значеннями у пацієнтів з нормальною функцією печінки. Ці зміни не є клінічно значущими, тому у пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю корекція дози не потрібна (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У клінічних дослідженнях цей показник аброцитинібу не оцінювався у пацієнтів із тяжкою (класу С за класифікацією Чайлда – П'ю) печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання») або у пацієнтів з позитивним результатом тесту на активний гепатит В або гепатит С під час скринінгу (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Сібінкво показаний для лікування атопічного дерматиту від помірного до тяжкого ступеня тяжкості у дорослих та дітей віком від 12 років, які є кандидатами для системної терапії.

Протипоказання.

• Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, зазначених у розділі «Склад».
• Активні тяжкі системні інфекції, включаючи туберкульоз (див. розділ «Особливості застосування»).
• Тяжка печінкова недостатність (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
• Вагітність і годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Потенційна здатність інших лікарських засобів впливати на фармакокінетику аброцитинібу.

Аброцитиніб метаболізується переважно ізоферментами CYP2C19 і CYP2C9 та, меншою мірою, ізоферментами CYP3A4 і CYP2B6, а його активні метаболіти виводяться нирками і є субстратами транспортера органічних аніонів 3 (OAT3). Таким чином, на експозицію аброцитинібу та/або його активних метаболітів можуть впливати лікарські засоби, які інгібують або індукують ці ізоферменти та транспортні білки. Рекомендації з коригування дози, в разі необхідності, наведені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Одночасне застосування з інгібіторами CYP2C19/CYP2C9.

У разі одночасного застосування аброцитинібу у дозі 100 мг з флувоксаміном (потужним інгібітором CYP2C19 та помірним інгібітором CYP3A) або з флуконазолом (потужним інгібітором CYP2C19, помірним інгібітором CYP2C9 і CYP3A), ступінь експозиції активного компонента аброцитинібу (див. розділ «Фармакокінетика») збільшувався на 91 % та 155 % відповідно, порівняно із застосуванням аброцитинібу окремо (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Одночасне застосування з індукторами CYP2C19/CYP2C9.

Застосування аброцитинібу в дозі 200 мг після багатократного застосування рифампіцину, який є потужним індуктором ізоферментів системи цитохрому CYP, призводило до зниження експозиції активного компонента аброцитинібу приблизно на 56 % (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Одночасне застосування з інгібіторами транспортера органічних аніонів 3.

У разі одночасного застосування аброцитинібу в дозі 200 мг з пробенецидом, який є інгібітором транспортера органічних аніонів 3, експозиція активного компонента аброцитинібу збільшувалася приблизно на 66 %. Це явище не є клінічно значущим і корекція дози не потрібна.

Одночасне застосування з засобами, що підвищують pH шлунку.

Коли аброцитиніб 200 мг застосовувався одночасно з фамотидином 40 мг, антагоністом H2-рецепторів, експозиція активної частини аброцитинібу зменшувалася приблизно на 35 %. Вплив підвищення рівня pH шлунку, спричиненого застосуванням антацидів, або інгібіторів протонної помпи (омепразол), на фармакокінетику аброцитинібу не вивчався та може бути подібним до ефекту фамотидину. Вищу добову дозу 200 мг слід розглянути для пацієнтів, які одночасно приймають продукти, що підвищують pH шлунка, оскільки вони можуть знизити ефективність аброцитинібу.

Потенційна здатність аброцитинібу впливати на фармакокінетику інших лікарських засобів.

У дослідженнях взаємодії з пероральними контрацептивами (такими як етинілестрадіол/ левоноргестрел) клінічно значущих ефектів аброцитинібу не спостерігалося.

У дослідженнях *in vitro* аброцитиніб є інгібітором P-глікопротеїну (P-gp). У разі одночасного застосування дабігатрану етексилату (субстрату P-gp) з однією дозою аброцитинібу 200 мг значення AUC_{inf} і C_{max} дабігатрану збільшувалися приблизно на 53 % і 40 % відповідно, порівняно із застосуванням дабігатрану етексилату окремо. Слід з обережністю застосовувати аброцитиніб одночасно з дабігатраном. Вплив аброцитинібу на фармакокінетику інших субстратів P-gp не

вивчався. Застосовувати такі комбінації слід з обережністю, оскільки рівні субстратів P-gp з вузьким терапевтичним вікном, наприклад дигоксину, можуть підвищуватися.
У дослідженнях *in vitro* аброцитиніб є інгібітором ферменту CYP2C19. Одночасне застосування аброцитинібу у дозі 200 мг один раз на добу з разовою дозою омепразолу 10 мг підвищувало значення AUC_{inf} і C_{max} омепразолу приблизно на 189 % і 134 % відповідно, що свідчить про те, що аброцитиніб є помірним інгібітором ферменту CYP2C19. Слід з обережністю застосовувати аброцитиніб одночасно з лікарськими засобами з вузьким терапевтичним діапазоном, які головним чином метаболізуються ферментом CYP2C19 (наприклад, S-мефенітоїн і клопідогрель). Може знадобитися коригування дози для інших лікарських засобів, які головним чином метаболізуються ферментом CYP2C19, відповідно до інструкції для медичного застосування (наприклад, циталопрам, клобазам, есциталопрам і селуметиніб).
Одночасне застосування аброцитинібу в дозі 200 мг один раз на добу з разовою дозою кофеїну в дозі 100 мг підвищувало значення AUC_{inf} кофеїну на 40 % без впливу на C_{max}, що свідчить про те, що аброцитиніб є помірним інгібітором ферменту CYP1A2. Загальне коригування дози не рекомендується.

Особливості застосування.

У перелічених нижче груп пацієнтів аброцитиніб слід застосовувати лише за відсутності належних альтернативних методів лікування:
- пацієнти віком від 65 років;
- пацієнти з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями в анамнезі або іншими факторами ризику серцево-судинних захворювань (наприклад, куріння на даний час чи куріння протягом тривалого часу в анамнезі);
- пацієнти з факторами ризику розвитку злоякісних новоутворень (наприклад, наявність злоякісного новоутворення на даний час чи в анамнезі).

Інфекції/тяжкі інфекції.

Повідомлялося про випадки виникнення тяжких інфекцій у пацієнтів, які застосовували аброцитиніб. Найбільш частими тяжкими інфекціями в клінічних дослідженнях були простий герпес, оперізуючий лишай і пневмонія (див. розділ «Побічні реакції»).
Оскільки в людей літнього віку та в популяції хворих на цукровий діабет загалом спостерігається вища частота випадків виникнення інфекцій, слід з обережністю застосовувати цей препарат під час лікування людей літнього віку та пацієнтів із цукровим діабетом. У пацієнтів віком від 65 років аброцитиніб слід застосовувати лише за відсутності належних альтернативних методів лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Не слід починати застосування препарату пацієнтам з активною тяжкою системною інфекцією (див. розділ «Протипоказання»). Перед початком терапії аброцитинібом, слід ретельно зважити всі ризики і переваги від терапії пацієнтів:
- із хронічною або рецидивною інфекцією;
- з туберкульозом;
- з наявністю в анамнезі тяжкої або опортуністичної інфекції;
- які мешкали або подорожували в країнах, де поширений туберкульоз або грибкові захворювання; або
- з основними захворюваннями, що можуть обумовлювати розвиток інфекції.

Слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів для раннього виявлення ознак і симптомів інфекції під час та після лікування аброцитинібом. Пацієнтам, у яких під час лікування розвинулася нова інфекція, потрібно негайно провести повне діагностичне обстеження та розпочати відповідну антибактеріальну терапію. Якщо пацієнт не відповідає на стандартну терапію, за його станом слід ретельно спостерігати, а терапію цим препаратом потрібно тимчасово призупинити.

Туберкульоз.

У клінічних дослідженнях аброцитинібу спостерігався туберкульоз. Перед початком терапії всі пацієнти мають пройти скринінгове обстеження на туберкульоз; у пацієнтів, які мешкають у високоендемічних за туберкульозом районах, слід розглянути також доцільність щорічного скринінгового обстеження. Аброцитиніб не слід застосовувати пацієнтам з активним

туберкульозом (див. розділ «Протипоказання»). Перед початком застосування аброцитинібу слід провести профілактичну терапію для лікування латентного туберкульозу у пацієнтів з вперше виявленим латентним туберкульозом або раніше нелікованим латентним туберкульозом.

Реактивація вірусів.

Під час клінічних досліджень повідомлялось про випадки реактивації вірусів, включно з реактивацією вірусу герпесу (наприклад, оперізуючого лишаю, простого герпесу) (див. розділ «Побічні реакції»). Частота випадків виникнення інфекцій оперізуючого лишаю була вищою у пацієнтів, які отримували лікування у дозі 200 мг, віком від 65 років, з оперізуючим лишаєм в анамнезі, із підтвердженою абсолютною кількістю лімфоцитів (АКЛ) $< 1 \times 10^3/мм^3$ до виникнення випадку, та пацієнтів із тяжким атопічним дерматитом на вихідному рівні (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта розвивається оперізуючий лишай, слід розглянути можливість тимчасового призупинення терапії, до зникнення симптомів захворювання.

Скринінгове обстеження на вірусний гепатит відповідно до клінічних рекомендацій слід проводити перед початком та під час лікування препаратом. Пацієнти з ознаками активного гепатиту В або гепатиту С (з позитивним результатом тесту методом ПЛР на вірус гепатиту С) не допускалися до участі в клінічних дослідженнях (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнтам, у яких був негативний результат тесту на поверхневий антиген вірусу гепатиту В, позитивний результат тесту на антитіла білків вірусу гепатиту В корови та позитивний результат тесту на антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В, проводили кількісний аналіз ДНК вірусу гепатиту В. Пацієнти, у яких кількість ДНК вірусу гепатиту В була вище нижньої межі кількісного визначення, не допускалися до участі в клінічних дослідженнях. Пацієнтам, у яких ДНК вірусу гепатиту В була відсутня або знаходилася на рівні нижче нижньої межі кількісного визначення, дозволялося розпочати терапію цим препаратом; у таких пацієнтів періодично проводили моніторинг рівня ДНК вірусу гепатиту В. При виявленні ДНК вірусу гепатиту В слід направити пацієнта до фахівця із захворювань печінки.

Вакцинація.

Даних щодо того, чи досягається імунна відповідь на вакцинацію у пацієнтів, які застосовують аброцитиніб, наразі немає. Під час лікування або безпосередньо перед початком лікування аброцитинібом слід уникати використання живих ослаблених вакцин. До початку терапії необхідно провести всі планові щеплення, включно з профілактичними щепленнями проти оперізуючого лишаю відповідно до чинного календаря імунізації.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ).

У пацієнтів, які застосовували аброцитиніб, повідомлялося про випадки тромбозу глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) (див. розділ «Побічні реакції»).

У великому рандомізованому дослідженні тофацитинібу (іншого інгібітора янус-кінази) з активним контрольним препаратом у пацієнтів із ревматоїдним артритом віком від 50 років та принаймні з одним додатковим фактором ризику серцево-судинних захворювань спостерігалася залежна від дози вища частота ВТЕ, включно з тромбозом глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) при застосуванні тофацитинібу порівняно з інгібіторами ФНП.

Вища частота ВТЕ спостерігалася при застосуванні аброцитинібу в дозі 200 мг порівняно з аброцитинібом у дозі 100 мг.

У пацієнтів із факторами ризику серцево-судинних захворювань і злоякісних новоутворень (див. також у цьому розділі «Серйозні несприятливі серцево-судинні події (МАСЕ)» і «Злоякісні новоутворення») аброцитиніб слід застосовувати тільки за відсутності належних альтернативних методів лікування.

У пацієнтів із відомими факторами ризику ВТЕ, окрім факторів ризику серцево-судинних захворювань і злоякісних новоутворень, аброцитиніб слід застосовувати з обережністю. Фактори ризику ВТЕ, окрім факторів ризику серцево-судинних захворювань і злоякісних новоутворень, включають попередню ВТЕ, складні операції в пацієнтів, іммобілізацію, використання комбінованих гормональних контрацептивів або замісної гормональної терапії, спадковий розлад коагуляції.

Під час лікування аброцитинібом слід періодично проводити повторне обстеження пацієнтів для оцінки змін ризику ВТЕ.

Пацієнтам з ознаками та симптомами ВТЕ слід негайно провести обстеження та в разі підозри на ВТЕ припинити застосування аброцитинібу незалежно від дози.

Серйозні несприятливі серцево-судинні події (MACE).

У пацієнтів, які отримували аброцитиніб, спостерігалися серйозні несприятливі серцево-судинні події (major adverse cardiovascular event, MACE).

У великому рандомізованому дослідженні тофацитинібу (іншого інгібітора янус-кінази) з активним контрольним препаратом у пацієнтів із ревматоїдним артритом віком від 50 років та принаймні з одним додатковим фактором ризику серцево-судинних захворювань спостерігалася вища частота виникнення MACE, що визначаються як смерть від серцево-судинних захворювань, нелетальний інфаркт міокарда і нелетальний інсульт, при застосуванні тофацитинібу порівняно з інгібіторами ФНП.

Таким чином, пацієнтам віком від 65 років, пацієнтам, які тривалий час курять або курили тривалий час у минулому, а також пацієнтам із наявністю в анамнезі атеросклеротичного серцево-судинного захворювання або з іншими факторами ризику серцево-судинних захворювань аброцитиніб слід застосовувати лише за відсутності належних альтернативних методів лікування.

Злоякісні новоутворення (за виключенням немеланомного раку шкіри (НМРШ)).

У пацієнтів, які приймали інгібітори янус-кінази, включно з аброцитинібом, повідомлялося про випадки лімфоми та інших злоякісних новоутворень.

У великому рандомізованому дослідженні тофацитинібу (іншого інгібітора янус-кінази) з активним контрольним препаратом у пацієнтів із ревматоїдним артритом віком від 50 років та принаймні з одним додатковим фактором ризику серцево-судинних захворювань спостерігалася вища частота злоякісних новоутворень, зокрема раку легень, лімфоми та НМРШ, при застосуванні тофацитинібу порівняно з інгібіторами ФНП.

Вища частота злоякісних новоутворень (за виключенням НМРШ) спостерігалася при застосуванні аброцитинібу в дозі 200 мг порівняно з аброцитинібом у дозі 100 мг.

У пацієнтів віком від 65 років, пацієнтів, які тривалий час курять або курили тривалий час у минулому, а також у пацієнтів з іншими факторами ризику розвитку злоякісних новоутворень (наприклад, із наявними злоякісними новоутвореннями або злоякісними новоутвореннями в анамнезі) аброцитиніб слід застосовувати лише за відсутності відповідних альтернативних методів лікування.

Немеланомний рак шкіри.

Повідомлялося про випадки виникнення НМРШ у пацієнтів, які отримували аброцитиніб. Усім пацієнтам, зокрема тим, які мають підвищений ризик розвитку раку шкіри, рекомендується періодично проходити обстеження шкіри.

Відхилення від норми з боку результатів аналізу крові.

У клінічних дослідженнях підтверджені випадки абсолютної кількості лімфоцитів (АКЛ) < 0,5 х 10^3/мм^3 та кількості тромбоцитів < 50 х 10^3/мм^3 спостерігалися в менше ніж 0,5 % пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам з кількістю тромбоцитів < 150 х 10^3/мм^3, АКЛ < 0,5 х 10^3/мм^3, абсолютною кількістю нейтрофілів (АКН) < 1,2 х 10^3/мм^3 або з рівнем гемоглобіну < 10 г/дл терапію аброцитинібом розпочинати не слід (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Необхідно розглядати результати загального аналізу крові через 4 тижні після початку терапії, а потім відповідно до планового ведення пацієнта (див. таблицю 5).

Ліпіди.

Повідомлялося про дозозалежне підвищення параметрів ліпідного спектра в крові пацієнтів, які застосовували аброцитиніб, порівняно з плацебо (див. розділ «Побічні реакції»). Параметри ліпідного спектра слід оцінювати приблизно через 4 тижні після початку терапії, а потім періодично, з урахуванням ризику серцево-судинних захворювань у пацієнта (див. таблицю 5). Вплив підвищення параметрів ліпідного спектра на захворюваність серцево-судинної системи і смертність не встановлений. Пацієнти з аномальними показниками рівня ліпідів повинні перебувати під наглядом і лікуванням відповідно до клінічних рекомендацій через відомі серцево-судинні ризики, пов'язані з гіперліпідемією.

Пацієнти літнього віку.

Профіль безпеки, який спостерігався у пацієнтів літнього віку, був подібним до профілю безпеки в популяції дорослих пацієнтів молодшого віку, за такими винятками: більша частина пацієнтів віком від 65 років припинили участь у клінічних дослідженнях і мали більш високу ймовірність розвитку серйозних побічних реакцій порівняно з молодшими пацієнтами; пацієнти віком від 65 років мали більш високу ймовірність зниження кількості тромбоцитів та АКЛ; захворюваність на оперізуючий лишай у пацієнтів віком від 65 років була вищою, ніж у пацієнтів молодшого віку (див. розділ «Побічні реакції»). Дані про застосування препарату пацієнтам віком від 75 років наразі обмежені.

Застосування пацієнтами віком від 65 років.

Враховуючи підвищений ризик МАСЕ, злоякісних новоутворень, тяжких інфекцій і смертності від усіх причин у пацієнтів віком від 65 років, як спостерігалося у великому рандомізованому дослідженні тофацитинібу (іншого інгібітора янус-кінази), аброцитиніб слід застосовувати в таких пацієнтів лише якщо належні альтернативні методи лікування недоступні.

Пригнічення імунітету, обумовлене захворюваннями або застосуванням лікарських засобів.

Пацієнти з імунодефіцитними станами або їх родичі першого ступеня споріднення зі спадковим імунодефіцитом не допускалися до участі в клінічних дослідженнях, інформація про цих пацієнтів відсутня. Застосування аброцитинібу в комбінації з біологічними імуномодуляторами, потужними імунодепресантами, такими як циклоспорин або інші інгібітори янус-кінази (JAK), не вивчалося. Їх одночасне застосування з аброцитинібом не рекомендується, оскільки не виключений ризик посилення імуносупресії.

Допоміжні речовини.

Лактоза, моногідрат

Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, тотальна лактазна недостатність або синдром мальабсорбції глюкози і галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на одну таблетку, тобто практично вільний від натрію.

З метою інформування про ризики, пов'язані з застосуванням аброцитинібу та надання рекомендацій щодо зменшення цих ризиків за допомогою належного моніторингу і управління, для лікаря і пацієнта розроблені відповідні навчальні матеріали.

За посиланням https://webfiles.pfizer.com/patient card/cibinqo знаходиться інформаційна Картка пацієнта, яку рекомендується заповнити і показувати лікарю. Навчальні матеріали для лікаря, та Картку пацієнта також розміщено на сайті https://www.pfizerpro.com.ua.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосування ефективних засобів контрацепції під час терапії та протягом 1 місяця після прийому останньої дози препарату Сібінкво. Жінок репродуктивного віку необхідно заохочувати до планування та профілактики вагітності.

Вагітність.

Дані щодо застосування аброцитинібу вагітними жінками наразі обмежені або повністю відсутні. За результатами дослідження на тваринах було продемонстровано репродуктивну токсичність. Було показано, що аброцитиніб викликає ембріофетальну летальність у вагітних щурів і кроликів, порушення скелетної системи в плодів вагітних щурів і кроликів, а також впливає на пологи, пери-/ постнатальний розвиток у щурів. Застосування препарату Сібінкво протипоказане під час вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю.

На сьогоднішній день немає даних щодо присутності аброцитинібу в грудному молоці жінок, впливу на немовлят на грудному вигодовуванні, чи впливу на вироблення молока. Аброцитиніб виділявся у молоко лактуючих щурів. Не виключений ризик для новонароджених/немовлят, тому препарат Сібінкво протипоказаний у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Вплив на репродуктивну функцію.

Виходячи зі спостережуваних ефектів у щурів, пероральний прийом препарату Сібінкво може призвести до тимчасового зниження фертильності у самок із репродуктивним потенціалом. Небажаний вплив на фертильність у самок щурів був оборотним через 1 місяць після припинення перорального прийому аброцитинібу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Сібінкво не впливає або майже не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Розпочинати і проводити лікування слід під контролем медичного працівника з досвідом діагностування та лікування атопічного дерматиту.

Дози.

Рекомендована початкова доза препарату становить 100 мг або 200 мг один раз на добу, в залежності від індивідуальних характеристик пацієнта:

- Початкова доза 100 мг один раз на добу рекомендована пацієнтам із підвищеним ризиком венозної тромбоемболії (ВТЕ), серйозними несприятливими серцево-судинними подіями (МАСЕ) та ризиком злоякісних новоутворень (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо в пацієнта не спостерігається адекватної відповіді на дозу 100 мг один раз на добу, вона може бути підвищена до 200 мг один раз на добу.
- Доза 200 мг один раз на добу може бути доцільною для пацієнтів, у яких немає підвищеного ризику ВТЕ, МАСЕ і злоякісних новоутворень з високим навантаженням захворювання, або для пацієнтів, у яких спостерігається недостатня відповідь на дозу 100 мг один раз на добу. Після досягнення контролю захворювання дозу слід знизити до 100 мг один раз на добу. Якщо контроль захворювання після зниження дози не підтримується, слід розглянути можливість повторного лікування дозою 200 мг один раз на добу. Для дітей (віком 12 – 17 років) з масою тіла від 25 кг до < 59 кг рекомендована початкова доза становить 100 мг один раз на добу. Якщо в пацієнта не спостерігається належної відповіді на дозу 100 мг один раз на добу, вона може бути збільшена до 200 мг один раз на добу. Для дітей з масою тіла не менше 59 кг може бути доцільною початкова доза 100 мг або 200 мг один раз на добу.

Для підтримувальної терапії слід застосовувати найнижчу ефективну дозу.

Слід розглянути доцільність припинення лікування пацієнтів у яких через 24 тижні лікування немає ознак терапевтичного ефекту.

Сібінкво можна застосовувати одночасно з місцевою медикаментозною терапією для лікування атопічного дерматиту або без такої терапії.

Моніторинг результатів лабораторних аналізів.

Таблиця 5.

Лабораторні дослідження та рекомендації щодо їх моніторингу

Лабораторні дослідження	**Керівництво по моніторингу**	**Заходи**
Повний загальний аналіз крові, включно з підрахунком кількості тромбоцитів, абсолютної кількості лімфоцитів (АКЛ), абсолютної кількості	Перед початком лікування, через 4 тижні після початку лікування, а потім відповідно до плану рутинного моніторингу стану пацієнта.	Тромбоцити. Терапію слід припинити, якщо кількість тромбоцитів становить < 50 x 10^3/мм^3.
		АКЛ. Терапію слід тимчасово призупинити, якщо АКЛ < 0,5 x 10^3/мм^3. Терапію дозволяється поновити у разі відновлення АКЛ до рівня вище цього значення. Якщо під час повторного аналізу АКЛ залишається нижче зазначеного рівня, терапію слід припинити.
		АКН. Терапію слід тимчасово призупинити, якщо АКН < 1 x 10^3/мм^3.

нейтрофілів (АКН) і рівня гемоглобіну		Терапію дозволяється поновити, коли АКН відновиться до рівня вище цього значення.
		Гемоглобін. Терапію слід тимчасово призупинити, якщо гемоглобін < 8 г/дл. Терапія може бути поновлена у разі відновлення гемоглобіну до рівня вище цього значення.
Рівні ліпідів. Визначення параметрів ліпідного спектра	Перед початком лікування, через 4 тижні після початку лікування та періодично в подальшому, відповідно до індивідуальних ризиків розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнта та клінічних рекомендацій щодо гіперліпідемії.	Необхідно спостерігати за пацієнтами для своєчасного виявлення гіперліпідемії відповідно до клінічних рекомендацій.

Початок лікування.
Не слід розпочинати лікування пацієнтів із кількістю тромбоцитів < 150 х 10^3/мм^3, абсолютною кількістю лімфоцитів (АКЛ) < 0,5 х 10^3/мм^3, абсолютною кількістю нейтрофілів (АКН) < 1,2 х 10^3/мм^3 або з рівнем гемоглобіну < 10 г/дл (див. розділ «Особливості застосування»).
Призупинення терапії.
Якщо у пацієнта розвивається тяжка інфекція, сепсис або опортуністична інфекція, слід розглянути можливість призупинення терапії, до встановлення контролю над інфекцією (див. розділ «Особливості застосування»). У разі виявлення відхилень результатів лабораторних аналізів від норми може знадобитися переривання лікування відповідно до рекомендацій, наведених у таблиці 5.
Пропущені дози.
Якщо прийом дози був пропущений, пацієнтам рекомендується прийняти пропущену дозу якомога швидше, за винятком випадків, коли до прийому наступної дози залишається менше ніж 12 годин, тоді пацієнт не повинен приймати пропущену дозу. Після слід повернутися до звичайної запланованої схеми прийому препарату.
Взаємодії.
У пацієнтів, які отримують подвійну терапію потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19 і помірним інгібітором CYP2C9 або лише потужним інгібітором CYP2C19 (таким як флувоксамін, флуконазол, флуоксетин та тиклопідин), рекомендовану дозу слід зменшити вдвічі – до 100 мг або 50 мг один раз на добу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Не рекомендується одночасне застосування аброцитинібу з помірними або потужними індукторами ізоферментів CYP2C19/CYP2C9 (такими як рифампіцин, апалутамід, ефавіренз, ензалутамід, фенітоїн) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Пацієнтам, які отримують засоби, що знижують кислотність (наприклад, антациди, інгібітори протонної помпи та антагоністи Н2-рецепторів), слід розглянути дозу 200 мг аброцитинібу один раз на добу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі групи пацієнтів.
Порушення функції нирок.
Пацієнтам з легкою формою ниркової недостатності, тобто з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) від 60 до < 90 мл/хв, корекція дози не потрібна. Пацієнтам з помірною формою ниркової недостатності (рШКФ від 30 до < 60 мл/хв) рекомендовану дозу аброцитинібу слід зменшити вдвічі до – 100 мг або 50 мг один раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»). Для пацієнтів з тяжкою формою ниркової недостатності (рШКФ < 30 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 50 мг один раз на добу. Максимальна добова доза становить 100 мг (див. розділ «Фармакокінетика»). Дія аброцитинібу не досліджувалась у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які отримують замісну ниркову терапію.
Порушення функції печінки.
Пацієнтам з легкою (класу А за шкалою Чайлда – П'ю) або помірною (класу В за шкалою Чайлда – П'ю) печінковою недостатністю корекція дози не потрібна. Аброцитиніб протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (класу С за шкалою Чайлда – П'ю) (див. розділ «Протипоказання»).
Пацієнти літнього віку.
Рекомендована доза для пацієнтів віком від 65 років становить 100 мг один раз на добу (див. розділ «Особливості застосування»).
Спосіб застосування.
Лікарський засіб слід застосовувати перорально один раз на добу разом з їжею або незалежно від прийому їжі, приблизно в один і той самий час кожного дня. У пацієнтів, у яких препарат викликає нудоту, прийом таблеток під час їжі може зменшити ці неприємні відчуття.
Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не слід розламувати, роздавлювати або жувати, оскільки застосування таблеток у такий спосіб не вивчалось в клінічних дослідженнях.

Діти.
Безпека та ефективність застосування препарату Сібінкво дітям молодше 12 років поки не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.
У клінічних дослідженнях Сібінкво застосовували однократно перорально в дозах до 800 мг та багатократно в добових дозах до 400 мг протягом 28 днів. Побічні реакції були порівнянними з тими, які спостерігалися в разі застосування більш низьких доз, і ознак специфічної токсичності виявлено не було. У разі передозування рекомендується спостерігати за пацієнтом щодо ознак і симптомів побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»). Показані симптоматична та підтримувальна терапії. Специфічного антидота на випадок передозування цим лікарським засобом не існує. Дані фармакокінетики при однократному пероральному застосуванні доз до 800 мг (включно) у здорових дорослих добровольців вказують на те, що слід очікувати, що понад 90 % введеної дози буде виведено протягом 48 годин.

Побічні реакції.
Резюме профілю безпеки.
Найбільш частими побічними реакціями, про які повідомлялось, були нудота (15,1 %), головний біль (7,9 %), акне (4,8 %), простий герпес (4,2 %), підвищення рівня креатинфосфокінази в крові (3,8 %), блювання (3,5 %), запаморочення (3,4 %) і біль у верхній частині живота (2,2 %). Найбільш частими серйозними побічними реакціями були інфекції (0,3 %) (див. розділ «Особливості застосування»).
Перелік побічних реакцій.
У клінічних дослідженнях атопічного дерматиту лікування аброцитинібом загалом отримали 3848 пацієнти. Серед них 3050 пацієнтів (що становить 5166 пацієнто-років застосування) були об'єднані для аналізу безпеки. Комплексний аналіз безпеки включав 1997 пацієнтів, які отримували постійну дозу аброцитинібу 200 мг і 1053 пацієнти, які отримували постійну дозу 100 мг. 2013 пацієнтів застосовували препарат протягом принаймні 48 тижнів. Для оцінки

безпеки застосування аброцитинібу порівняно з плацебо за період тривалістю до 16 тижнів були об'єднані дані з п'яти плацебо-контрольованих досліджень (703 пацієнти, які застосовували дозу 100 мг один раз на добу; 684 пацієнти, які застосовували дозу 200 мг один раз на добу та 438 пацієнтів, які отримували плацебо).

Нижче наведені побічні реакції, які спостерігались в клінічних дослідженнях у пацієнтів з атопічним дерматитом, перелічені за класами систем органів та частотою їх виникнення з використанням наступної класифікації: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000). У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.
Інфекції та паразитарні захворювання: часто: простий герпес[а], оперізуючий лишай[б]; нечасто: пневмонія.
Розлади з боку крові та лімфатичної системи: нечасто: тромбоцитопенія, лімфопенія, нейтропенія[в].
Метаболічні та аліментарні розлади: нечасто: гіперліпідемія[г].
Розлади з боку нервової системи: часто: головний біль, запаморочення.
Розлади з боку судин: нечасто: венозна тромбоемболія[д].
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто: нудота; часто: блювання, біль у верхній частині живота.
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: часто: акне.
Лабораторні дослідження: часто: збільшення рівня креатинфосфокінази до > 5 х верхня межа норми[е].
а. простий герпес включає герпес ротової порожнини, простий офтальмологічний герпес, генітальний герпес і герпетичний дерматит.
б. оперізуючий лишай включає офтальмологічний оперізуючий лишай.
в. нейтропенія включає зниження кількості нейтрофілів та гранулоцитопенію.
г. гіперліпідемія включає дисліпідемію та гіперхолестеринемію.
д. венозна тромбоемболія включає тромбоемболію легеневої артерії і тромбоз глибоких вен.
е. включно зі змінами, виявленими під час лабораторного моніторингу (див. текст нижче).

Опис окремих побічних реакцій.
Інфекції.
У плацебо-контрольованих дослідженнях тривалістю до 16 тижнів про інфекції повідомлялось у 27,4 % пацієнтів, які отримували плацебо, та в 34,9 % і 34,8 % пацієнтів, які отримували аброцитиніб у дозах 100 мг і 200 мг відповідно. Більшість інфекцій були легкого або помірного ступеня тяжкості. Відсоткові частки пацієнтів, у яких були зареєстровані побічні реакції, пов'язані з інфекціями, у групах дозувань 200 мг та 100 мг порівняно з плацебо, були такими: простий герпес (4,2 % і 2,8 % порівняно з 1,4 %), оперізуючий лишай (1,2 % і 0,6 % порівняно з 0 %), пневмонія (0,1 % і 0,1 % порівняно з 0 %). Простий герпес частіше зустрічався у пацієнтів з наявністю простого герпесу або герпетичної екземи в анамнезі. У більшості випадків оперізуючий лишай охоплював область лише одного дерматома і був несерйозним за ступенем тяжкості. У більшості випадків опортуністичні інфекції були випадками оперізуючого лишаю (0,70 на 100 пацієнто-років у групі аброцитинібу 100 мг і 0,96 на 100 пацієнто-років у групі аброцитинібу 200 мг), більшість з яких були мультидерматомними інфекціями шкіри, несерйозними за ступенем тяжкості. Серед усіх пацієнтів, які отримували лікування в клінічних дослідженнях з постійними режимами дозування аброцитинібу 100 мг або 200 мг, включаючи довгострокове розширене дослідження, рівень захворюваності на оперізуючий лишай у пацієнтів, які отримували аброцитиніб у дозі 200 мг (4,36 на 100 пацієнто-років), був вищий ніж у пацієнтів, які отримували 100 мг (2,61 на 100 пацієнто-років). Показники захворюваності на оперізуючий лишай були вищими у пацієнтів віком від 65 років (відношення ризиків (ВР) 1,76), пацієнтів з оперізуючим лишаєм в анамнезі (ВР 3,41), пацієнтів з тяжким атопічним дерматитом на вихідному рівні (ВР 1,17) і підтвердженим ALC < $1,0\times10^3$/мм^3 до випадку оперізуючого лишаю (ВР 2,18) (див. розділ «Особливості застосування»).
У плацебо-контрольованих дослідженнях тривалістю до 16 тижнів частота виникнення тяжких інфекцій становила 1,81 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували плацебо; 3,32 на

100 пацієнто-років у пацієнтів, які застосовували аброцитиніб у дозі 100 мг, та 1,12 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які застосовували аброцитиніб у дозі 200 мг. Серед усіх пацієнтів, які отримували лікування в клінічних дослідженнях з постійними режимами дозування аброцитинібу 100 мг або 200 мг, включаючи довгострокове розширене дослідження, частота виникнення тяжких інфекцій становила 2,20 на 100 пацієнто-років у групі аброцитинібу 100 мг і 2,48 на 100 пацієнто-років у групі аброцитинібу 200 мг. Тяжкими інфекціями, про які повідомлялося найчастіше, були простий герпес, оперізуючий лишай і пневмонія (див. розділ «Особливості застосування»).

Венозна тромбоемболія.

Серед усіх пацієнтів, які отримували лікування в клінічних дослідженнях з постійними режимами дозування аброцитинібу 100 мг або 200 мг, у тому числі в довгостроковому подовженому дослідженні, частота випадків виникнення тромбоемболії легеневої артерії становила 0,21 на 100 пацієнто-років для дозування 200 мг і 0,05 на 100 пацієнто-років для дозування 100 мг. Частота випадків виникнення тромбозу глибоких вен становила 0,06 на 100 пацієнто-років у групі для дозування 200 мг і 0,05 на 100 пацієнто-років у групі для дозування 100 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

Тромбоцитопенія.

У плацебо-контрольованих дослідженнях тривалістю до 16 тижнів терапія була асоційована з дозозалежним зниженням кількості тромбоцитів. Максимальний вплив на тромбоцити спостерігався в межах перших 4 тижнів, після чого кількість тромбоцитів поверталася до вихідного рівня, незважаючи на продовження терапії. Підтверджена кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^3/мм^3$ була зареєстрована у 0,1 % пацієнтів, які застосовували препарат у дозуванні 200 мг, та у 0 пацієнтів, які отримували дозування 100 мг або плацебо. Серед усіх пацієнтів, які отримували лікування в клінічних дослідженнях з постійними режимами дозування аброцитинібу 100 мг або 200 мг, у тому числі в довгостроковому подовженому дослідженні, показник підтвердженого рівня тромбоцитів $< 50 \times 10^3/мм^3$ становив 0,15 на 100 пацієнто-років для дозування 200 мг та 0 на 100 пацієнто-років у групі для дозування 100 мг; явище найчастіше реєструвалося на четвертому тижні. Пацієнти віком від 65 років мали вищий рівень тромбоцитів $< 75 \times 10^3/мм^3$ (див. розділ «Особливості застосування»).

Лімфопенія.

У плацебо-контрольованих дослідженнях тривалістю до 16 тижнів підтверджені випадки зменшення АКЛ до $< 0,5 \times 10^3/мм^3$ зареєстровані у 0,3 % пацієнтів, які застосовували дозування 200 мг, і у 0 % пацієнтів, які застосовували дозування 100 мг або плацебо. Обидва випадки мали місце протягом перших 4 тижнів терапії. Серед усіх пацієнтів, які отримували лікування в клінічних дослідженнях з постійними режимами дозування аброцитинібу 100 мг або 200 мг, у тому числі в довгостроковому подовженому дослідженні, підтверджений рівень випадків зниження АКЛ до $< 0,5 \times 10^3/мм^3$ становив 0,34 на 100 пацієнто-років для дозування 200 мг та 0,05 на 100 пацієнто-років у групі для дозування 100 мг; найвищий рівень спостерігався у пацієнтів віком від 65 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Нейтропенія

Серед усіх пацієнтів, які отримували лікування аброцитинібом у клінічних дослідженнях із послідовними схемами дозування 100 мг або 200 мг, включаючи дослідження з довготривалим спостереженням, частота підтверджених випадків абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) $< 1 \times 10^3/мм^3$ становила 0,03 на 100 пацієнто-років для дози 200 мг і 0 на 100 пацієнто-років для дози 100 мг.

Підвищення рівня ліпідів.

У плацебо-контрольованих дослідженнях тривалістю до 16 тижнів на 4 тижні –спостерігалось дозозалежне підвищення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (х-ЛПНЩ), загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (х-ЛПВЩ) порівняно з групою плацебо; ці рівні залишалися підвищеними до останнього візиту у період терапії. Водночас не спостерігалося значущих змін у відношенні ЛПНЩ/ЛПВЩ у пацієнтів, які застосовували аброцитиніб, порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо. Небажані явища, пов'язані з гіперліпідемією, виникали у 0,4 % пацієнтів, які застосовували аброцитиніб у дозі 100 мг, 0,6 % пацієнтів, які застосовували препарат у дозі 200 мг, і в 0 % пацієнтів, які застосовували плацебо (див. розділ «Особливості застосування»).

Підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК).
У плацебо-контрольованих дослідженнях тривалістю до 16 тижнів статистично значуще підвищення рівня КФК (> 5 х верхня межа норми) спостерігалось у 1,8 % пацієнтів, які застосовували плацебо, 1,8 % пацієнтів, які застосовували аброцитиніб у дозі 100 мг, і у 3,8 % пацієнтів, які застосовували препарат у дозуванні 200 мг, відповідно. Більшість випадків підвищення цих рівнів були тимчасовими і жоден із них не призвів до припинення терапії.
Нудота.
У плацебо-контрольованих дослідженнях тривалістю до 16 тижнів про випадки нудоти повідомлялось у 1,8 % пацієнтів, які застосовували плацебо, і у 6,3 % та 15,1 % пацієнтів, які застосовували дозування 100 мг і 200 мг, відповідно. Терапія була припинена через нудоту у 0,4 % пацієнтів, які застосовували аброцитиніб. Серед пацієнтів, у яких спостерігалась нудота, у 63,5 % учасників нудота з'явилась на першому тижні терапії. Медіанна тривалість нудоти становила 15 днів. Більшість з цих випадків були легкого чи помірного ступеня тяжкості.
Популяція пацієнтів дитячого віку.
В цілому у клінічних дослідженнях атопічного дерматиту аброцитиніб застосовували 635 підлітків (віком від 12 до 18 років), що становить експозицію 1326,1 пацієнто-років. Профіль безпеки, який спостерігався у підлітків у клінічних дослідженнях атопічного дерматиту, був подібним до такого профілю в популяції дорослих пацієнтів.
Повідомлення про підозрювані побічні реакції
Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими і дають змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.
Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.
Таблетки по 50 мг: 7 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері, по 4 блістери у картонній коробці;
таблетки по 100 мг або 200 мг: 7 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері, по 4 або по 13 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ / Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Мусвальдаль 1, 79108 Фрайбург Ім Брайсгау, Німеччина / Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany.

Дата останнього перегляду. 27.10.2025