МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РАНВЭК

наименование лекарственного препарата

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг

лекарственная форма, дозировка

ЭббВи Айрлэнд НЛ Б.В., Ирландия

наименование производителя, страна

ЛП-005946 от 01.09.2023

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Механизм действия Упадацитиниб — селективный обратимый ингибитор JAK1. Янус-киназы (JAK) являются важными внутриклеточными ферментами, которые участвуют в передаче сигналов цитокинов или факторов роста, а также	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Механизм действия Упадацитиниб — селективный обратимый ингибитор JAK1. Янус-киназы (JAK) являются важными внутриклеточными ферментами, которые участвуют в передаче сигналов цитокинов или факторов роста, а также

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 31.08.2023 № 1883 (Входящий МЗ №42-293(2))

Старая редакция	Новая редакция
вовлечены в широкий спектр клеточных процессов, включая воспалительные реакции, кроветворение и иммунный надзор. Семейство ферментов Янус-киназ представлено четырьмя JAK-белками: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, которые работают в парах, фосфорилируя и активируя белки-переносчики сигнала и активаторы транскрипции (STAT). Процесс фосфорилирования, в свою очередь, модулирует экспрессию генов и функции клеток. JAK1 играет важную роль в передаче цитокинами сигналов воспаления, в то время как JAK2 важен для созревания эритроцитов, JAK3 принимает участие в иммунном надзоре и регуляции функции лимфоцитов. Упадацитиниб является более мощным ингибитором JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3. В исследованиях активности на культурах клеток с целью прогнозирования фармакодинамического ответа *in vivo* упадацитиниб демонстрировал селективность в отношении JAK1 в 50-70 раз выше, чем в отношении JAK2, и более чем в 100 раз выше, чем в отношении JAK3. Ключевую роль в патогенезе атопического дерматита играют провоспалительные цитокины (в том числе ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-22, TSLP, ИЛ-31 и интерферон-γ), которые передают сигнал через сигнальный путь JAK1. Упадацитиниб ингибирует JAK1, вследствие чего снижается передача сигналов многих медиаторов воспаления, которые способствуют развитию признаков и симптомов атопического дерматита, таких как экзематозные поражения кожи и зуд. Провоспалительные цитокины (в	вовлечены в широкий спектр клеточных процессов, включая воспалительные реакции, кроветворение и иммунный надзор. Семейство ферментов Янус-киназ представлено четырьмя JAK-белками: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, которые работают в парах, фосфорилируя и активируя белки-переносчики сигнала и активаторы транскрипции (STAT). Процесс фосфорилирования, в свою очередь, модулирует экспрессию генов и функции клеток. JAK1 играет важную роль в передаче цитокинами сигналов воспаления, в то время как JAK2 важен для созревания эритроцитов, JAK3 принимает участие в иммунном надзоре и регуляции функции лимфоцитов. Упадацитиниб является более мощным ингибитором JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3. В исследованиях активности на культурах клеток с целью прогнозирования фармакодинамического ответа *in vivo* упадацитиниб демонстрировал селективность в отношении JAK1 в 50-70 раз выше, чем в отношении JAK2, и более чем в 100 раз выше, чем в отношении JAK3. Ключевую роль в патогенезе атопического дерматита играют провоспалительные цитокины (в том числе ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-22, TSLP, ИЛ-31 и интерферон-γ), которые передают сигнал через сигнальный путь JAK1. Упадацитиниб ингибирует JAK1, вследствие чего снижается передача сигналов многих медиаторов воспаления, которые способствуют развитию признаков и симптомов атопического дерматита, таких как экзематозные поражения кожи и зуд. Провоспалительные цитокины

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.09.2023 № 16935
(исходящий МЗ № 25293)

Старая редакция	Новая редакция
преимущественно ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-15 и интерферон-γ) передают сигналы через путь JAK1 и вовлечены в патогенез воспалительных заболеваний кишечника. Ингибирование JAK1 упадацитинибом модулирует передачу сигналов JAK-зависимых цитокинов, лежащих в основе воспалительной реакции, признаков и симптомов воспалительных заболеваний кишечника.	(преимущественно ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-15 и интерферон-γ) передают сигналы через путь JAK1 и вовлечены в патогенез воспалительных заболеваний кишечника. Ингибирование JAK1 упадацитинибом модулирует передачу сигналов JAK-зависимых цитокинов, лежащих в основе воспалительной реакции, признаков и симптомов воспалительных заболеваний кишечника.
Фармакодинамические эффекты	Фармакодинамические эффекты
Ингибирование ИЛ-6-индуцированного фосфорилирования STAT3 и ингибирование ИЛ-7-индуцированного фосфорилирования STAT5	*Ингибирование ИЛ-6-индуцированного фосфорилирования STAT3 и ингибирование ИЛ-7-индуцированного фосфорилирования STAT5*
Прием упадацитиниба (в лекарственной форме с немедленным высвобождением) у здоровых добровольцев приводил к зависимому от дозы и концентрации ингибированию ИЛ-6-индуцированного (JAK1/JAK2) фосфорилирования STAT3 и ИЛ-7-индуцированного (JAK1/JAK3) фосфорилирования STAT5 в крови. Максимальное ингибирование наблюдалось через 1 час после приема препарата с возвращением значений показателей фосфорилирования до значений, близких к исходному уровню, по окончании применения препарата.	Прием упадацитиниба (в лекарственной форме с немедленным высвобождением) у здоровых добровольцев приводил к зависимому от дозы и концентрации ингибированию ИЛ-6-индуцированного (JAK1/JAK2) фосфорилирования STAT3 и ИЛ-7-индуцированного (JAK1/JAK3) фосфорилирования STAT5 в крови. Максимальное ингибирование наблюдалось через 1 час после приема препарата с возвращением значений показателей фосфорилирования до значений, близких к исходному уровню, по окончании применения препарата.
Лимфоциты	*Лимфоциты*
У пациентов с ревматоидным артритом во время лечения упадацитинибом наблюдалось небольшое временное увеличение среднего абсолютного количества лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем вплоть до недели 36. Количество лимфоцитов постепенно возвращалось к исходному или близкому к исходному уровню при продолжении лечения.	У пациентов с ревматоидным артритом во время лечения упадацитинибом наблюдалось небольшое временное увеличение среднего абсолютного количества лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем вплоть до недели 36. Количество лимфоцитов постепенно возвращалось к исходному или близкому к исходному уровню при продолжении лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16835
(Входящий № 42293)

Старая редакция	Новая редакция
Иммуноглобулины В контролируемом периоде у пациентов с ревматоидным артритом во время терапии упадацитинибом наблюдалось небольшое снижение концентрации IgG и IgM в крови по сравнению с исходными значениями; однако средние значения на исходном уровне и во время всех визитов были в диапазоне нормальных значений. *Высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) и другие маркеры воспаления* У пациентов с ревматоидным артритом во время первой недели терапии упадацитинибом происходило значительное снижение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка по сравнению с исходным уровнем, данный эффект сохранялся на протяжении всего периода лечения. У пациентов с болезнью Крона наблюдалось снижение уровней вчСРБ и фекального кальпротектина (ФК) после лечения упадацитинибом. В исследовании поддерживающей терапии снижение вчСРБ и ФК сохранялось вплоть до 52-й недели. *Кардиоэлектрофизиология* Влияние упадацитиниба на длину интервала QTc оценивали у пациентов, получивших одну и несколько доз упадацитиниба. Упадацитиниб не вызывает удлинения интервала QTc в терапевтических и превышающих таковые концентрациях в плазме крови.	*Иммуноглобулины* В контролируемом периоде у пациентов с ревматоидным артритом во время терапии упадацитинибом наблюдалось небольшое снижение концентрации IgG и IgM в крови по сравнению с исходными значениями; однако средние значения на исходном уровне и во время всех визитов были в диапазоне нормальных значений. *Высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) и другие маркеры воспаления* У пациентов с ревматоидным артритом во время первой недели терапии упадацитинибом происходило значительное снижение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка по сравнению с исходным уровнем, данный эффект сохранялся на протяжении всего периода лечения. У пациентов с болезнью Крона наблюдалось снижение уровней вчСРБ и фекального кальпротектина (ФК) после лечения упадацитинибом. В исследовании поддерживающей терапии снижение вчСРБ и ФК сохранялось вплоть до 52-й недели. *Кардиоэлектрофизиология* Влияние упадацитиниба на длину интервала QTc оценивали у пациентов, получивших одну и несколько доз упадацитиниба. Упадацитиниб не вызывает удлинения интервала QTc в терапевтических и превышающих таковые концентрациях в плазме крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 №16835
(Водный МЗ №25[illegible]34

Старая редакция	Новая редакция
Исследование применения вакцины Влияние упадацитиниба на гуморальный ответ после введения инактивированной пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины было оценено у 111 пациентов с ревматоидным артритом, получавших постоянную терапию упадацитинибом в дозе 15 мг (n = 87) или 30 мг (n = 24). 97 % пациентов (n = 108) принимали сопутствующую терапию метотрексатом. Вакцинация привела к удовлетворительному гуморальному ответу у 67,5 % (95 % ДИ: 57,4, 77,5) и 56,5 % (95 % ДИ: 36,3, 76,8) пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг соответственно.	*Исследования применения вакцин* Влияние препарата РАНВЭК на гуморальный ответ после введения адъювантной рекомбинантной вакцины с гликопротеином Е против опоясывающего герпеса оценивали у 93 пациентов с ревматоидным артритом при применении препарата РАНВЭК в стабильной дозе 15 мг. Из этого числа 98 % пациентов (n = 91) одновременно принимали метотрексат. На момент начала исследования 49 % пациентов принимали пероральные кортикостероиды. Вакцинация приводила к удовлетворительному гуморальному ответу (оценка проводилась через 4 недели после введения 2-й дозы вакцины) у 88 % пациентов (95 % ДИ: 81,0, 94,5), получавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг. Влияние препарата РАНВЭК на гуморальный ответ после введения инактивированной пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины было оценено у 111 пациентов с ревматоидным артритом, получавших постоянную терапию препаратом РАНВЭК в дозе 15 мг (n = 87) или 30 мг (n = 24). 97 % пациентов (n = 108) принимали сопутствующую терапию метотрексатом. Вакцинация привела к удовлетворительному гуморальному ответу у 67,5 % (95 % ДИ: 57,4, 77,5) и 56,5 % (95 % ДИ: 36,3, 76,8) пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16035
(Входящий № 255834)

Старая редакция	Новая редакция

Фармакокинетика

В терапевтическом диапазоне доз концентрация упадацитиниба в плазме крови пропорциональна дозе. Препарат достигает равновесных концентраций в плазме крови в течение 4х дней с незначительным аккумулированием после применения один раз в сутки в течение нескольких дней. Фармакокинетические свойства препарата РАНВЭК представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Фармакокинетические свойства препарата РАНВЭК

Всасывание	
T_{max} (ч)	2-4
Влияние пищи с высоким содержанием жиров (по сравнению с приемом натощак)	Клинически значимое влияние отсутствует AUC: ↑ 29%, C_{max} ↑ 39-60%
Распределение	
Связывание с белками плазмы крови (%)	52
Коэффициент распределения лекарственного вещества в крови/плазме	1,0
Метаболизм	
Метаболизм	CYP3A4, CYP2D6 (незначительно) Активные метаболиты отсутствуют
Выведение	
Период полувыведения в конечной фазе $t_{1/2}$ (ч)	9-14

Фармакокинетика

В терапевтическом диапазоне доз концентрация упадацитиниба в плазме крови пропорциональна дозе. Препарат достигает равновесных концентраций в плазме крови в течение 4х дней с незначительным аккумулированием после применения один раз в сутки в течение нескольких дней. Фармакокинетические свойства препарата РАНВЭК представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Фармакокинетические свойства препарата РАНВЭК

Всасывание	
T_{max} (ч)	2-4
Влияние пищи с высоким содержанием жиров (по сравнению с приемом натощак)	Клинически значимое влияние отсутствует AUC: ↑ 29%, C_{max} ↑ 39-60%
Распределение	
Связывание с белками плазмы крови (%)	52
Коэффициент распределения лекарственного вещества в крови/плазме	1,0
Метаболизм	
Метаболизм	CYP3A4, CYP2D6 (незначительно) Активные метаболиты отсутствуют
Выведение	
Период полувыведения в конечной фазе $t_{1/2}$ (ч)	9-14

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16835
(Входящий МЗ №425293Ч)

Старая редакция	Новая редакция
Выведение с мочой в неизменном виде (%)[a] — 24	Выведение с мочой в неизменном виде (%)[a] — 24
Выведение с калом в неизменном виде (%)[a] — 38	Выведение с калом в неизменном виде (%)[a] — 38
Выведение в виде метаболитов (%)[a] — 34	Выведение в виде метаболитов (%)[a] — 34
[a] На основании введения единичной дозы раствора [^{14}C] упадацитиниба немедленного высвобождения в исследовании массового баланса.	[a] На основании введения единичной дозы раствора [^{14}C] упадацитиниба немедленного высвобождения в исследовании массового баланса.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Значение AUC упадацитиниба было на 18%, 33% и 44% выше у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени соответственно по сравнению с таковым у пациентов с нормальной функцией почек. Режим дозирования для пациентов с нарушением функции почек см. в разделе *«Способ применения и дозы»*.

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) и средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию упадацитиниба в плазме крови. Значение AUC упадацитиниба было на 28% и 24% выше у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Значение AUC упадацитиниба было на 18%, 33% и 44% выше у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени соответственно по сравнению с таковым у пациентов с нормальной функцией почек. Режим дозирования для пациентов с нарушением функции почек см. в разделе *«Способ применения и дозы»*.

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) и средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию упадацитиниба в плазме крови. Значение AUC упадацитиниба было на 28% и 24% выше у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16635
(Входящий № 25933)

Старая редакция	Новая редакция
соответственно по сравнению с таковым у пациентов с нормальной функцией печени. Значение C_{max} упадацитиниба оставалось неизменным у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести и увеличивалось на 43% у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести по сравнению с нормальной функцией печени. Влияние упадацитиниба у пациентов с тяжелым (класс С по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени не изучалось. *Индивидуальные факторы* Масса тела, пол, раса, этническая принадлежность и возраст не оказывали клинически значимого влияния на концентрацию упадацитиниба в плазме крови. Фармакокинетика упадацитиниба сопоставима у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, аксиальным спондилоартритом, атопическим дерматитом, язвенным колитом и болезнью Крона. <u>Взаимодействие с другими лекарственными препаратами</u> *Потенциальное влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику упадацитиниба* Метаболизм упадацитиниба *in vitro* опосредован цитохромом CYP3A4 при минимальном участии цитохрома CYP2D6. Влияние совместного применения с другими препаратами на концентрацию упадацитиниба в плазме крови представлено в Таблице 2.	соответственно по сравнению с таковым у пациентов с нормальной функцией печени. Значение C_{max} упадацитиниба оставалось неизменным у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести и увеличивалось на 43% у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести по сравнению с нормальной функцией печени. Влияние упадацитиниба у пациентов с тяжелым (класс С по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени не изучалось. *Индивидуальные факторы* Масса тела, пол, раса, этническая принадлежность и возраст не оказывали клинически значимого влияния на концентрацию упадацитиниба в плазме крови. Фармакокинетика упадацитиниба сопоставима у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, аксиальным спондилоартритом, атопическим дерматитом, язвенным колитом и болезнью Крона. <u>Взаимодействие с другими лекарственными препаратами</u> *Потенциальное влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику упадацитиниба* Метаболизм упадацитиниба *in vitro* опосредован цитохромом CYP3A4 при минимальном участии цитохрома CYP2D6. Влияние совместного применения с другими препаратами на концентрацию упадацитиниба в плазме крови представлено в Таблице 2.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 68[illegible]
(Входящий МЗ №4-[illegible])

Старая редакция

Таблица 2. Результаты исследования фармакокинетики упадацитиниба при совместном применении с другими лекарственными препаратами

Совместно применяемый препарат	Режим дозирования совместно применяемого препарата	Режим дозирования упадацитиниба	N	Отношение (90% ДИ)[a]		Клинический эффект
				C_{max}	AUC	
Кетоконазол	400 мг 1 р/сут × 6 дней	3 мг однократно[b]	11	1,70 (1,55-1,89)	1,75 (1,62-1,88)	Рекомендуемая суточная доза препарата РАНВЭК при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, аксиальном спондилоартрите и атопическом дерматите – 15 мг. При длительном лечении применять с осторожностью. При язвенном колите и болезни Крона индукционная доза – 30 мг, а поддерживающая – 15 мг в сочетании с мощными ингибиторами CYP3A4.

Новая редакция

Таблица 2. Результаты исследования фармакокинетики упадацитиниба при совместном применении с другими лекарственными препаратами

Совместно применяемый препарат	Режим дозирования совместно применяемого препарата	Режим дозирования упадацитиниба	N	Отношение (90% ДИ)[a]		Клинический эффект
				C_{max}	AUC	
Кетоконазол	400 мг 1 р/сут × 6 дней	3 мг однократно[b]	11	1,70 (1,55-1,89)	1,75 (1,62-1,88)	Рекомендуемая суточная доза препарата РАНВЭК при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, аксиальном спондилоартрите и атопическом дерматите – 15 мг. При длительном лечении применять с осторожностью. При язвенном колите и болезни Крона индукционная доза – 30 мг, а поддерживающая – 15 мг в сочетании с мощными ингибиторами CYP3A4.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 21.08.2023 № 6835 (Вложен в МАЭ № 452994)

Старая редакция

Рифампицин	600 мг 1 р/сут × 9 дней	12 мг однократно[b]	12	0,49 (0,44-0,55)	0,39 (0,37-0,42)	Может снизить эффективность

ДИ – доверительный интервал

[a] Сравнение соотношения значений C_{max} и AUC при совместном применении препарата с упадацитинибом по сравнению с применением упадацитиниба без совместного применения с другими лекарственными препаратами.

[b] Упадацитиниб применялся в лекарственной форме с немедленным высвобождением.

Метотрексат, ингибиторы OATP1B и лекарственные препараты, изменяющие pH (например, антациды или ингибиторы протонной помпы), не оказывают влияния на содержание упадацитиниба в плазме крови. Метаболический фенотип, связанный с активностью CYP2D6, не оказывает влияния на фармакокинетику упадацитиниба, что означает, что ингибиторы CYP2D6 не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию упадацитиниба в плазме крови.

Потенциальное влияние упадацитиниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Влияние упадацитиниба на концентрации других лекарственных препаратов в плазме крови приведено в Таблице 3.

Таблица 3. Изменение фармакокинетики совместно применяемых лекарственных препаратов в присутствии упадацитиниба

Новая редакция

Рифампицин	600 мг 1 р/сут × 9 дней	12 мг однократно[b]	12	0,49 (0,44-0,55)	0,39 (0,37-0,42)	Может снизить эффективность

ДИ – доверительный интервал

[a] Сравнение соотношения значений C_{max} и AUC при совместном применении препарата с упадацитинибом по сравнению с применением упадацитиниба без совместного применения с другими лекарственными препаратами.

[b] Упадацитиниб применялся в лекарственной форме с немедленным высвобождением.

Метотрексат, ингибиторы OATP1B и лекарственные препараты, изменяющие pH (например, антациды или ингибиторы протонной помпы), не оказывают влияния на содержание упадацитиниба в плазме крови. Метаболический фенотип, связанный с активностью CYP2D6, не оказывает влияния на фармакокинетику упадацитиниба, что означает, что ингибиторы CYP2D6 не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию упадацитиниба в плазме крови.

Потенциальное влияние упадацитиниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Влияние упадацитиниба на концентрации других лекарственных препаратов в плазме крови приведено в Таблице 3.

Таблица 3. Изменение фармакокинетики совместно применяемых лекарственных препаратов в присутствии упадацитиниба

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 168358
(Входящий МЗ №425294)

Старая редакция

Совместно применяемый препарат	Режим дозирования совместно применяемого препарата	Режим дозирования упадацитиниба	N	Отношение (90% ДИ)[a]		Клинический эффект
				C_{max}	AUC	
Мидазолам	5 мг однократно	30 мг 1 р/сут × 10 дней	20	0,74 (0,68-0,80)	0,74 (0,68-0,80)	Коррекция дозы не требуется
Мидазолам	5 мг однократно	45 мг 1 р/сут × 10 дней	19	0,75 (0,69-0,83)	0,76 (0,69-0,83)	Коррекция дозы не требуется
Декстромет орфан	30 мг однократно	45 мг 1 р/сут × 10 дней	19	1,30 (1,13-1,50)	1,35 (1,18-1,54)	Коррекция дозы не требуется
Розувастатин	5 мг однократно	30 мг 1 р/сут × 10 дней	12	0,77 (0,63-0,94)	0,67 (0,56-0,82)	Коррекция дозы не требуется
Аторвастатин	10 мг однократно	30 мг 1 р/сут × 10 дней	24	0,88 (0,79-0,97)	0,77 (0,70-0,85)	Коррекция дозы не требуется

ДИ – доверительный интервал

[a] Сравнение соотношения значений C_{max} и AUC при совместном применении препарата с упадацитинибом по сравнению с применением препарата без совместного применения с упадацитинибом.

Упадацитиниб не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови этинилэстрадиола, левоноргестрела, метотрексата или препаратов, являющихся субстратами цитохрома CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 и CYP2C9.

Новая редакция

Совместно применяемый препарат	Режим дозирования совместно применяемого препарата	Режим дозирования упадацитиниба	N	Отношение (90% ДИ)[a]		Клинический эффект
				C_{max}	AUC	
Мидазолам	5 мг однократно	30 мг 1 р/сут × 10 дней	20	0,74 (0,68-0,80)	0,74 (0,68-0,80)	Коррекция дозы не требуется
Мидазолам	5 мг однократно	45 мг 1 р/сут × 10 дней	19	0,75 (0,69-0,83)	0,76 (0,69-0,83)	Коррекция дозы не требуется
Декстромет орфан	30 мг однократно	45 мг 1 р/сут × 10 дней	19	1,30 (1,13-1,50)	1,35 (1,18-1,54)	Коррекция дозы не требуется
Розувастатин	5 мг однократно	30 мг 1 р/сут × 10 дней	12	0,77 (0,63-0,94)	0,67 (0,56-0,82)	Коррекция дозы не требуется
Аторвастатин	10 мг однократно	30 мг 1 р/сут × 10 дней	24	0,88 (0,79-0,97)	0,77 (0,70-0,85)	Коррекция дозы не требуется

ДИ – доверительный интервал

[a] Сравнение соотношения значений C_{max} и AUC при совместном применении препарата с упадацитинибом по сравнению с применением препарата без совместного применения с упадацитинибом.

Упадацитиниб не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови этинилэстрадиола, левоноргестрела, метотрексата или препаратов, являющихся субстратами цитохрома CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 и CYP2C9.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 168834
Входящий МЗ №-425294)

Старая редакция	Новая редакция
Краткая информация о клинических исследованиях *Ревматоидный артрит* Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в сутки изучали в следующих популяциях пациентов: ▪ пациенты, ранее не получавшие метотрексат; ▪ пациенты с недостаточным ответом на метотрексат или другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП); ▪ пациенты с недостаточным ответом или непереносимостью хотя бы одного генно-инженерного биологического препарата (ГИБП). У пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо или метотрексатом: ▪ низкая активность заболевания и клиническая ремиссия (в том числе Boolean ремиссия). По сравнению с адалимумабом достоверно более высокая частота низкой активности заболевания и клинической ремиссии была достигнута уже на 8-й неделе с поддержанием преимущества в течение 48 недель; ▪ ответы ACR20, ACR50 и ACR70, за исключением популяции с неадекватным ответом на ГИБП для ACR70; достоверно более высокая доля пациентов, получавших препарат РАНВЭК 15 мг, достигла ответов ACR20/50/70 за период с 12-й по 48-ю неделю по	Краткая информация о клинических исследованиях *Ревматоидный артрит* Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в сутки изучали в следующих популяциях пациентов: ▪ пациенты, ранее не получавшие метотрексат; ▪ пациенты с недостаточным ответом на метотрексат или другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП); ▪ пациенты с недостаточным ответом или непереносимостью хотя бы одного генно-инженерного биологического препарата (ГИБП). У пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо или метотрексатом: ▪ низкая активность заболевания и клиническая ремиссия (в том числе Boolean ремиссия). По сравнению с адалимумабом достоверно более высокая частота низкой активности заболевания и клинической ремиссии была достигнута уже на 8-й неделе с поддержанием преимущества в течение 48 недель; ▪ ответы ACR20, ACR50 и ACR70, за исключением популяции с неадекватным ответом на ГИБП для ACR70; достоверно более высокая доля пациентов, получавших препарат РАНВЭК 15 мг, достигла ответов ACR20/50/70 за период с 12-й по 48-ю неделю по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16836
(Входящий №3 №476264)

Старая редакция	Новая редакция
сравнению с адалимумабом; ▪ улучшение отдельных компонентов ACR, включая число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), общую оценку пациентом и общую оценку врачом, оценку по опроснику HAQ-DI, оценку боли и уровень вчСРБ; у пациентов, получавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдалось достоверно более значимое улучшение физической функции по сравнению с адалимумабом уже на 8-й неделе с поддержанием преимущества в течение 48 недель. Достоверно более значимое уменьшение боли наблюдалось уже на 1-й неделе по сравнению с плацебо и уже на 4-й неделе по сравнению с адалимумабом; ▪ торможение прогрессирования структурного повреждения суставов как согласно оценке эрозии, так и согласно оценке сужения суставной щели; ▪ уменьшение средней продолжительности и выраженности утренней скованности в суставах, в том числе по сравнению с адалимумабом; ▪ снижение утомляемости согласно оценке по опроснику FACIT-F, в том числе по сравнению с адалимумабом. Эффективность терапии достигалась быстро по всем показателям, при этом достоверно больший ответ наблюдался уже на первой неделе лечения	сравнению с адалимумабом; ▪ улучшение отдельных компонентов ACR, включая число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), общую оценку пациентом и общую оценку врачом, оценку по опроснику HAQ-DI, оценку боли и уровень вчСРБ; у пациентов, получавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдалось достоверно более значимое улучшение физической функции по сравнению с адалимумабом уже на 8-й неделе с поддержанием преимущества в течение 48 недель. Достоверно более значимое уменьшение боли наблюдалось уже на 1-й неделе по сравнению с плацебо и уже на 4-й неделе по сравнению с адалимумабом; ▪ торможение прогрессирования структурного повреждения суставов как согласно оценке эрозии, так и согласно оценке сужения суставной щели; ▪ уменьшение средней продолжительности и выраженности утренней скованности в суставах, в том числе по сравнению с адалимумабом; ▪ снижение утомляемости согласно оценке по опроснику FACIT-F, в том числе по сравнению с адалимумабом. Эффективность терапии достигалась быстро по всем показателям, при этом достоверно больший ответ наблюдался уже на первой неделе лечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16835
(Входящий МЗ №-152934)

Старая редакция	Новая редакция
по показателям ACR20 и HAQ-DI. В целом, достижение низкой активности заболевания, клинической ремиссии, ответов ACR20/50/70 было сопоставимым в различных подгруппах пациентов, включая как получавших, так и не получавших сопутствующую терапию метотрексатом, и сохранялось в течение 3 лет терапии на основании доступных данных продленных исследований.	по показателям ACR20 и HAQ-DI. В целом, достижение низкой активности заболевания, клинической ремиссии, ответов ACR20/50/70 было сопоставимым в различных подгруппах пациентов, включая как получавших, так и не получавших сопутствующую терапию метотрексатом, и сохранялось в течение 3 лет терапии на основании доступных данных продленных исследований.
Псориатический артрит	*Псориатический артрит*
Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в сутки исследовали в популяциях пациентов с недостаточным ответом на БПВП и пациентов с недостаточным ответом на ГИБП. У пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо: ▪ ответы ACR20, ACR50 и ACR70; по показателю ACR20 на 12-й неделе наблюдалась не меньшая эффективность по сравнению с адалимумабом; ▪ улучшение отдельных компонентов ACR, включая ЧБС и ЧПС, общую оценку пациентом, общую оценку врачом, оценку по опроснику HAQ-DI, оценку боли и уровень вчСРБ; ▪ минимальная активность заболевания; ▪ разрешение энтезита и дактилита у пациентов с данными проявлениями исходно;	Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в сутки исследовали в популяциях пациентов с недостаточным ответом на БПВП и пациентов с недостаточным ответом на ГИБП. У пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо: ▪ ответы ACR20, ACR50 и ACR70; по показателю ACR20 на 12-й неделе наблюдалась не меньшая эффективность по сравнению с адалимумабом; ▪ улучшение отдельных компонентов ACR, включая ЧБС и ЧПС, общую оценку пациентом, общую оценку врачом, оценку по опроснику HAQ-DI, оценку боли и уровень вчСРБ; ▪ минимальная активность заболевания; ▪ разрешение энтезита и дактилита у пациентов с данными проявлениями исходно;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16835
(исходящий МЗ №-4252934)

Старая редакция	Новая редакция
▪ ответы PASI 75/90/100; ▪ снижение выраженности симптомов псориатического спондилита по сравнению с исходным уровнем согласно оценке с помощью Батского индекса активности заболевания при анкилозирующем спондилите (BASDAI) и оценке активности заболевания при анкилозирующем спондилите (ASDAS); ▪ торможение прогрессирования структурного повреждения суставов как согласно оценке эрозии, так и согласно оценке сужения суставной щели; ▪ снижение утомляемости по сравнению с исходным уровнем согласно оценке по опроснику FACIT-F. Эффективность лечения достигалась быстро по всем показателям, при этом достоверно больший ответ наблюдался уже на второй неделе лечения по показателю ACR20. Эффективность терапии поддерживалась по всем показателям в течение 56 недель. Ответ на терапию был сопоставимым у пациентов, получавших и не получавших сопутствующую терапию БПВП. Эффективность препарата РАНВЭК 15 мг была подтверждена независимо от оцениваемых подгрупп, включая исходный ИМТ, исходный уровень вчСРБ и количество предшествующих БПВП (≤ 1 или > 1). *Аксиальный спондилоартрит*	▪ ответы PASI 75/90/100; ▪ снижение выраженности симптомов псориатического спондилита по сравнению с исходным уровнем согласно оценке с помощью Батского индекса активности заболевания при анкилозирующем спондилите (BASDAI) и оценке активности заболевания при анкилозирующем спондилите (ASDAS); ▪ торможение прогрессирования структурного повреждения суставов как согласно оценке эрозии, так и согласно оценке сужения суставной щели; ▪ снижение утомляемости по сравнению с исходным уровнем согласно оценке по опроснику FACIT-F. Эффективность лечения достигалась быстро по всем показателям, при этом достоверно больший ответ наблюдался уже на второй неделе лечения по показателю ACR20. Эффективность терапии поддерживалась по всем показателям в течение 56 недель. Ответ на терапию был сопоставимым у пациентов, получавших и не получавших сопутствующую терапию БПВП. Эффективность препарата РАНВЭК 15 мг была подтверждена независимо от оцениваемых подгрупп, включая исходный ИМТ, исходный уровень вчСРБ и количество предшествующих БПВП (≤ 1 или > 1). *Аксиальный спондилоартрит*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2022 № 6835
(Входящий МЗ № 452934)

Старая редакция	Новая редакция
Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в сутки изучали у пациентов с недостаточным ответом на ≥ 2 нестероидных противовоспалительных препарата (НПВП) или с непереносимостью или противопоказанием к применению НПВП, а также у пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью терапии ГИБП. У пациентов наблюдались объективные признаки воспаления (СРБ выше верхней границы нормы и (или) признаки сакроилиита на магнитно-резонансной томографии (МРТ)), но отсутствовали четкие рентгенологические признаки структурного повреждения крестцово-подвздошных сочленений. У пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо: ▪ ответы ASAS40, ASAS20; ▪ улучшение отдельных компонентов ASAS (общая оценка пациентом активности заболевания, общая оценка боли в спине, оценка воспаления (как часть опросника BASDAI) и оценка функции (BASFI)); ▪ частичная ремиссия по ASAS; ▪ ответ BASDAI50;	*Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит* Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в сутки изучали у пациентов с недостаточным ответом на ≥ 2 нестероидных противовоспалительных препарата (НПВП) или с непереносимостью или противопоказанием к применению НПВП, а также у пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью терапии ГИБП. У пациентов наблюдались объективные признаки воспаления (СРБ выше верхней границы нормы и (или) признаки сакроилиита на магнитно-резонансной томографии (МРТ)), но отсутствовали четкие рентгенологические признаки структурного повреждения крестцово-подвздошных сочленений. У пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо: ▪ ответы ASAS40, ASAS20; ▪ улучшение отдельных компонентов ASAS (общая оценка пациентом активности заболевания, общая оценка боли в спине, оценка воспаления (как часть опросника BASDAI) и оценка функции (BASFI)); ▪ частичная ремиссия по ASAS; ▪ ответ BASDAI50;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.01.2023 № 16835
(Входящий №4252934)

Старая редакция	Новая редакция
▪ неактивное заболевание по ASDAS; низкая активность заболевания по ASDAS, значительное улучшение по ASDAS; ▪ снижение оценки по шкале ASDAS-CRP и уровня вчСРБ по сравнению с исходным уровнем; ▪ снижение выраженности энтезита, оцениваемое по изменению показателя MASES (Маастрихтский индекс счета энтезитов при анкилозирующем спондилите) по сравнению с исходным уровнем у пациентов с энтезитом исходно; ▪ уменьшение общей и ночной боли в спине; ▪ улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и общего состояния здоровья согласно оценке по шкале ASQoL и индексу здоровья ASAS соответственно; ▪ снижение утомляемости по сравнению с исходным уровнем согласно оценке по опроснику FACIT-F; ▪ уменьшение МРТ-признаков воспаления в позвоночнике и крестцово-подвздошных сочленениях.	▪ неактивное заболевание по ASDAS; низкая активность заболевания по ASDAS, значительное улучшение по ASDAS; ▪ снижение оценки по шкале ASDAS-CRP и уровня вчСРБ по сравнению с исходным уровнем; ▪ снижение выраженности энтезита, оцениваемое по изменению показателя MASES (Маастрихтский индекс счета энтезитов при анкилозирующем спондилите) по сравнению с исходным уровнем у пациентов с энтезитом исходно; ▪ уменьшение общей и ночной боли в спине; ▪ улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и общего состояния здоровья согласно оценке по шкале ASQoL и индексу здоровья ASAS соответственно; ▪ снижение утомляемости по сравнению с исходным уровнем согласно оценке по опроснику FACIT-F; ▪ уменьшение МРТ-признаков воспаления в позвоночнике и крестцово-подвздошных сочленениях.
Эффективность терапии достигалась быстро по всем показателям, при этом значимо больший ответ по показателю ASAS40 наблюдался уже на второй неделе лечения. Эффективность препарата РАНВЭК 15 мг была подтверждена в разных подгруппах, включая пол, исходный ИМТ,	Эффективность терапии достигалась быстро по всем показателям, при этом значимо больший ответ по показателю ASAS40 наблюдался уже на второй неделе лечения. Эффективность препарата РАНВЭК 15 мг была подтверждена в разных подгруппах, включая пол, исходный ИМТ,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16635
Входящий МЗ № 1259935

Старая редакция	Новая редакция
продолжительность симптомов аксиального спондилоартрита без рентгенологического подтверждения, исходный уровень вчСРБ, МРТ-признаки сакроилиита и предшествующее применение ГИБП.	продолжительность симптомов аксиального спондилоартрита без рентгенологического подтверждения, исходный уровень вчСРБ, МРТ-признаки сакроилиита и предшествующее применение ГИБП.
Анкилозирующий спондилит (рентгенологический аксиальный спондилоартрит)	*Анкилозирующий спондилит (рентгенологический аксиальный спондилоартрит)*
Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в сутки изучали у пациентов с недостаточным ответом на ≥ 2 НПВП или с непереносимостью или противопоказанием к применению НПВП, а также у пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью одного или двух ГИБП. У пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо:	Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в сутки изучали у пациентов с недостаточным ответом на ≥ 2 НПВП или с непереносимостью или противопоказанием к применению НПВП, а также у пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью одного или двух ГИБП. У пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо:
▪ ответы ASAS40, ASAS20 (включая улучшение отдельных компонентов ASAS – общая оценка пациентом активности заболевания, общая оценка боли в спине, оценка воспаления (как часть BASDAI) и оценка функции (BASFI));	▪ ответы ASAS40, ASAS20 (включая улучшение отдельных компонентов ASAS – общая оценка пациентом активности заболевания, общая оценка боли в спине, оценка воспаления (как часть BASDAI) и оценка функции (BASFI));
▪ частичная ремиссия по ASAS;	▪ частичная ремиссия по ASAS;
▪ ответ BASDAI50;	▪ ответ BASDAI50;
▪ неактивное заболевание по ASDAS; низкая активность заболевания по ASDAS, значительное улучшение по ASDAS;	▪ неактивное заболевание по ASDAS; низкая активность заболевания по ASDAS, значительное улучшение по ASDAS;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 168356
(Вводный МЗ №4252932)

Старая редакция	Новая редакция
▪ снижение оценки по шкале ASDAS-CRP и уровня вчСРБ по сравнению с исходным уровнем; ▪ снижение выраженности энтезита, оцениваемое по изменению показателя MASES по сравнению с исходным уровнем у пациентов с энтезитом исходно; ▪ уменьшение общей и ночной боли в спине; ▪ улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и общего состояния здоровья согласно оценке по шкале ASQoL и индексу здоровья ASAS соответственно; ▪ снижение утомляемости по сравнению с исходным уровнем согласно оценке по опроснику FACIT-F; ▪ улучшение подвижности позвоночника, измеряемое по изменению Батского метрологического индекса анкилозирующего спондилита (BASMI) по сравнению с исходным уровнем; ▪ уменьшение МРТ-признаков воспаления в позвоночнике и крестцово-подвздошных сочленениях. Эффективность терапии достигалась быстро по всем показателям, при этом значимо больший ответ по показателю ASAS40 наблюдался уже на второй неделе и по оценке общей боли в спине уже на первой неделе лечения. Эффективность по всем показателям сохранялась в течение 2-х	▪ снижение оценки по шкале ASDAS-CRP и уровня вчСРБ по сравнению с исходным уровнем; ▪ снижение выраженности энтезита, оцениваемое по изменению показателя MASES по сравнению с исходным уровнем у пациентов с энтезитом исходно; ▪ уменьшение общей и ночной боли в спине; ▪ улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и общего состояния здоровья согласно оценке по шкале ASQoL и индексу здоровья ASAS соответственно; ▪ снижение утомляемости по сравнению с исходным уровнем согласно оценке по опроснику FACIT-F; ▪ улучшение подвижности позвоночника, измеряемое по изменению Батского метрологического индекса анкилозирующего спондилита (BASMI) по сравнению с исходным уровнем; ▪ уменьшение МРТ-признаков воспаления в позвоночнике и крестцово-подвздошных сочленениях. Эффективность терапии достигалась быстро по всем показателям, при этом значимо больший ответ по показателю ASAS40 наблюдался уже на второй неделе и по оценке общей боли в спине уже на первой неделе лечения. Эффективность по всем показателям сохранялась в течение 2-х

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТНЕТУ
от 31.08.2023 №16835
(Входящий МЗ №-259936)

Старая редакция	Новая редакция
лет. Эффективность препарата РАНВЭК 15 мг была подтверждена независимо от характеристик оцениваемых подгрупп, включая пол, исходный ИМТ, продолжительность симптомов анкилозирующего спондилита, исходный уровень вчСРБ и предшествующее применение ГИБП.	лет. Эффективность препарата РАНВЭК 15 мг была подтверждена независимо от характеристик оцениваемых подгрупп, включая пол, исходный ИМТ, продолжительность симптомов анкилозирующего спондилита, исходный уровень вчСРБ и предшествующее применение ГИБП.
Атопический дерматит	*Атопический дерматит*
Применение препарата РАНВЭК в дозах 15 мг и 30 мг один раз в сутки оценивали у пациентов в возрасте 12 лет и старше в качестве монотерапии или в комбинации с топическими кортикостероидами (ТКС). На 16-й неделе пациенты, получавшие РАНВЭК 15 мг ± ТКС или 30 мг ± ТКС, достигли статистически достоверно лучших ответов по сравнению с плацебо:	Применение препарата РАНВЭК в дозах 15 мг и 30 мг один раз в сутки оценивали у пациентов в возрасте 12 лет и старше в качестве монотерапии или в комбинации с топическими кортикостероидами (ТКС). На 16-й неделе пациенты, получавшие РАНВЭК 15 мг ± ТКС или 30 мг ± ТКС, достигли статистически достоверно лучших ответов по сравнению с плацебо:
▪ vIGA-AD 0/1 (общая оценка исследователем «чисто» или «почти чисто» со снижением оценки на ≥ 2 балла по порядковой шкале 0–4);	▪ vIGA-AD 0/1 (общая оценка исследователем «чисто» или «почти чисто» со снижением оценки на ≥ 2 балла по порядковой шкале 0–4);
▪ EASI 75/90/100 (улучшение на 75 %/90 %/100 % значения индекса распространенности и тяжести экземы); при применении обеих доз было достигнуто быстрое улучшение кожи (определяемое как EASI 75 на 2-й неделе);	▪ EASI 75/90/100 (улучшение на 75 %/90 %/100 % значения индекса распространенности и тяжести экземы); при применении обеих доз было достигнуто быстрое улучшение кожи (определяемое как EASI 75 на 2-й неделе);
▪ клинически значимое уменьшение зуда (определяемое как уменьшение на ≥ 4 балла максимальной интенсивности кожного зуда по числовой рейтинговой шкале), с различиями,	▪ клинически значимое уменьшение зуда (определяемое как уменьшение на ≥ 4 балла максимальной интенсивности кожного зуда по числовой рейтинговой шкале), с различиями,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 31.08.2022 № 168339 (Входящий МЗ №-425293-4)

Старая редакция	Новая редакция
наблюдаемыми уже через 1 день после начала приема препарата РАНВЭК в дозе 30 мг и через 2 дня - препарата РАНВЭК в дозе 15 мг; ▪ клинически значимое уменьшение кожной боли; ▪ клинически значимое уменьшение сообщаемой пациентами оценки влияния АтД на сон, повседневную активность и эмоциональное состояние; ▪ клинически значимое улучшение частоты симптомов АтД и качества жизни, связанного со здоровьем, согласно POEM и DLQI соответственно; ▪ достижение оценок выраженности тревоги по шкале HADS-тревога и депрессии по шкале HADS-депрессия < 8.	наблюдаемыми уже через 1 день после начала приема препарата РАНВЭК в дозе 30 мг и через 2 дня - препарата РАНВЭК в дозе 15 мг; ▪ клинически значимое уменьшение кожной боли; ▪ клинически значимое уменьшение сообщаемой пациентами оценки влияния АтД на сон, повседневную активность и эмоциональное состояние; ▪ клинически значимое улучшение частоты симптомов АтД и качества жизни, связанного со здоровьем, согласно POEM и DLQI соответственно; ▪ достижение оценок выраженности тревоги по шкале HADS-тревога и депрессии по шкале HADS-депрессия < 8.
Эффекты лечения в подгруппах (масса тела, возраст, пол, раса и предшествующее системное лечение иммунодепрессантами) соответствовали результатам в общей популяции исследований. У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг или 30 мг, результаты, достигнутые на 16-й неделе, сохранялись до 52-й недели. У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг или 30 мг, зарегистрировано больше дней без применения ТКС с одновременным ответом EASI 75 в течение 16-недельного периода по сравнению с группой плацебо. Эффективность применения у подростков соответствовала эффективности применения у взрослых.	Эффекты лечения в подгруппах (масса тела, возраст, пол, раса и предшествующее системное лечение иммунодепрессантами) соответствовали результатам в общей популяции исследований. У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг или 30 мг, результаты, достигнутые на 16-й неделе, сохранялись до 52-й недели. У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг или 30 мг, зарегистрировано больше дней без применения ТКС с одновременным ответом EASI 75 в течение 16-недельного периода по сравнению с группой плацебо. Эффективность применения у подростков соответствовала эффективности применения у взрослых.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16835
(Входящий МЗ-44529/4)

Старая редакция	Новая редакция
Язвенный колит Препарат РАНВЭК в дозе 45 мг один раз в сутки в качестве 8-недельной индукционной терапии и 30 мг или 15 мг один раз в сутки в качестве 52-недельной поддерживающей терапии оценивали у пациентов с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью предшествующих традиционных и (или) биологических препаратов. У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 45/30 мг или препарат РАНВЭК в дозе 45/15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо: ▪ клиническая ремиссия по адаптированному индексу Мейо (aMS): шкала частоты стула (SFS) ≤ 1 и не выше исходного уровня, шкала крови в стуле (RBS) = 0, шкала эндоскопии с централизованной оценкой (ES) ≤ 1 при отсутствии контактной ранимости; ▪ клинический ответ по aMS: снижение на ≥ 2 балла и ≥ 30 % от исходного уровня и снижение RBS на ≥ 1 балла от исходного уровня или абсолютное значение RBS ≤ 1; ▪ исчезновение симптомов, включая императивные позывы к дефекации и боль в животе; ▪ улучшение по результатам эндоскопического обследования: эндоскопическое улучшение (ES ≤ 1 при отсутствии контактной	*Язвенный колит* Препарат РАНВЭК в дозе 45 мг один раз в сутки в качестве 8-недельной индукционной терапии и 30 мг или 15 мг один раз в сутки в качестве 52-недельной поддерживающей терапии оценивали у пациентов с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью предшествующих традиционных и (или) биологических препаратов. У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 45/30 мг или препарат РАНВЭК в дозе 45/15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо: ▪ клиническая ремиссия по адаптированному индексу Мейо (aMS): шкала частоты стула (SFS) ≤ 1 и не выше исходного уровня, шкала крови в стуле (RBS) = 0, шкала эндоскопии с централизованной оценкой (ES) ≤ 1 при отсутствии контактной ранимости; ▪ клинический ответ по aMS: снижение на ≥ 2 балла и ≥ 30 % от исходного уровня и снижение RBS на ≥ 1 балла от исходного уровня или абсолютное значение RBS ≤ 1; ▪ исчезновение симптомов, включая императивные позывы к дефекации и боль в животе; ▪ улучшение по результатам эндоскопического обследования: эндоскопическое улучшение (ES ≤ 1 при отсутствии контактной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16835
(Входящий МЗ №452934)

Старая редакция	Новая редакция
ранимости) и эндоскопическая ремиссия (ES 0);	ранимости) и эндоскопическая ремиссия (ES 0);
▪ улучшение по результатам комбинированной гистологической и эндоскопической оценки: гисто-эндоскопическое улучшение слизистой оболочки (ES ≤ 1 при отсутствии контактной ранимости и оценка по шкале Geboes ≤ 3,1, что указывает на нейтрофильную инфильтрацию в < 5 % крипт, отсутствие деструкции крипт, эрозий, изъязвлений и грануляционной ткани), а также заживление слизистой оболочки (ES = 0 и оценка по шкале Geboes < 2, что указывает на отсутствие нейтрофилов в криптах или собственной пластинке и отсутствие увеличения количества эозинофилов, отсутствие деструкции крипт, эрозий, изъязвлений и грануляционной ткани);	▪ улучшение по результатам комбинированной гистологической и эндоскопической оценки: гисто-эндоскопическое улучшение слизистой оболочки (ES ≤ 1 при отсутствии контактной ранимости и оценка по шкале Geboes ≤ 3,1, что указывает на нейтрофильную инфильтрацию в < 5 % крипт, отсутствие деструкции крипт, эрозий, изъязвлений и грануляционной ткани), а также заживление слизистой оболочки (ES = 0 и оценка по шкале Geboes < 2, что указывает на отсутствие нейтрофилов в криптах или собственной пластинке и отсутствие увеличения количества эозинофилов, отсутствие деструкции крипт, эрозий, изъязвлений и грануляционной ткани);
▪ бесстероидная клиническая ремиссия;	▪ бесстероидная клиническая ремиссия;
▪ улучшение показателей качества жизни, связанного со здоровьем, согласно оценкам по опросникам FACIT-F и IBDQ;	▪ улучшение показателей качества жизни, связанного со здоровьем, согласно оценкам по опросникам FACIT-F и IBDQ;
▪ снижение уровней вчСРБ и фекального кальпротектина.	▪ снижение уровней вчСРБ и фекального кальпротектина.
Эффективность терапии достигалась быстро: большинство пациентов, получавших РАНВЭК в дозе 45 мг 1 раз в сутки, достигли клинического ответа (определяемого как снижение неполного индекса aMS на ≥1 балл и на ≥30 % от исходного уровня при снижении RBS на ≥1 балл или	Эффективность терапии достигалась быстро: большинство пациентов, получавших РАНВЭК в дозе 45 мг 1 раз в сутки, достигли клинического ответа (определяемого как снижение неполного индекса aMS на ≥1 балл и на ≥30 % от исходного уровня при снижении RBS на ≥1 балл или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 168330
(Входящий МЗ №-4292994)

Старая редакция	Новая редакция
абсолютном значении RBS ≤ 1) уже на второй неделе. Эффективность по aMS была подтверждена у пациентов, у которых не было достигнуто клинического ответа после 8 недель лечения препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг 1 раз в сутки, и которые дополнительно получали препарат РАНВЭК в дозе 45 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель (всего 16 недель).	абсолютном значении RBS ≤ 1) уже на второй неделе. Эффективность по aMS была подтверждена у пациентов, у которых не было достигнуто клинического ответа после 8 недель лечения препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг 1 раз в сутки, и которые дополнительно получали препарат РАНВЭК в дозе 45 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель (всего 16 недель).
Болезнь Крона	*Болезнь Крона*
Применение препарата РАНВЭК в дозе 45 мг 1 р/сут в качестве 12-недельной индукционной терапии и в дозе 30 мг или 15 мг 1 р/сут в качестве 52-недельной поддерживающей терапии оценивали у пациентов с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью предшествующей традиционной и (или) биологической терапии, что в общей сложности составило как минимум 64 недели терапии.	Применение препарата РАНВЭК в дозе 45 мг 1 р/сут в качестве 12-недельной индукционной терапии и в дозе 30 мг или 15 мг 1 р/сут в качестве 52-недельной поддерживающей терапии оценивали у пациентов с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью предшествующей традиционной и (или) биологической терапии, что в общей сложности составило как минимум 64 недели терапии.
У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 45/30 мг или 45/15 мг (оценка применения дозы 45 мг к 12-й неделе, поддерживающей дозы 30 мг или 15 мг к 52-й неделе), наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо:	У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 45/30 мг или 45/15 мг (оценка применения дозы 45 мг к 12-й неделе, поддерживающей дозы 30 мг или 15 мг к 52-й неделе), наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо:
▪ клиническая ремиссия, определяемая либо как среднесуточная частота очень мягкого или жидкого стула (SF) ≤ 2,8 и балл оценки боли в животе (APS) ≤ 1,0, не превышающие показатели исходного уровня, либо как индекс активности болезни Крона (ИАБК) < 150;	▪ клиническая ремиссия, определяемая либо как среднесуточная частота очень мягкого или жидкого стула (SF) ≤ 2,8 и балл оценки боли в животе (APS) ≤ 1,0, не превышающие показатели исходного уровня, либо как индекс активности болезни Крона (ИАБК) < 150;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 156838
(Входящий МЗ №425294)

Старая редакция	Новая редакция
▪ усиленный клинический ответ, определяемый как снижение ≥ 60 % среднесуточной частоты очень мягкого или жидкого стула (SF) и (или) снижение ≥ 35 % среднесуточного показателя APS относительно исходного уровня (оба показателя не хуже исходного уровня), или клинический ответ, определяемый как снижение ИАБК ≥ 100 баллов относительно исходного уровня;	▪ усиленный клинический ответ, определяемый как снижение ≥ 60 % среднесуточной частоты очень мягкого или жидкого стула (SF) и (или) снижение ≥ 35 % среднесуточного показателя APS относительно исходного уровня (оба показателя не хуже исходного уровня), или клинический ответ, определяемый как снижение ИАБК ≥ 100 баллов относительно исходного уровня;
▪ улучшение результатов эндоскопической оценки: эндоскопический ответ на основе оценки простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-CD) (снижение SES-CD > 50 % относительно исходного уровня, либо у пациентов с SES-CD = 4 на исходном уровне снижение как минимум на 2 балла относительно исходного уровня), эндоскопическая ремиссия (SES-CD ≤ 4 и снижение как минимум на 2 балла по сравнению с исходным уровнем при отсутствии результатов оценки > 1 балла по любой из подшкал отдельно), заживление слизистой оболочки (SES-CD по параметру изъязвления поверхности слизистой оболочки, равный нулю, у пациентов с результатом оценки SES-CD по этому параметру ≥ 1 на исходном уровне). Большая доля пациентов, получавших лекарственный препарат РАНВЭК, достигла показателя SES-CD 0–2 по сравнению с плацебо;	▪ улучшение результатов эндоскопической оценки: эндоскопический ответ на основе оценки простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-CD) (снижение SES-CD > 50 % относительно исходного уровня, либо у пациентов с SES-CD = 4 на исходном уровне снижение как минимум на 2 балла относительно исходного уровня), эндоскопическая ремиссия (SES-CD ≤ 4 и снижение как минимум на 2 балла по сравнению с исходным уровнем при отсутствии результатов оценки > 1 балла по любой из подшкал отдельно), заживление слизистой оболочки (SES-CD по параметру изъязвления поверхности слизистой оболочки, равный нулю, у пациентов с результатом оценки SES-CD по этому параметру ≥ 1 на исходном уровне). Большая доля пациентов, получавших лекарственный препарат РАНВЭК, достигла показателя SES-CD 0–2 по сравнению с плацебо;
▪ бесстероидная клиническая и эндоскопическая ремиссия (пациенты, получавшие кортикостероиды на исходном уровне,	▪ бесстероидная клиническая и эндоскопическая ремиссия (пациенты, получавшие кортикостероиды на исходном уровне,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2022 № 6835
(Вердикт ИМЭ № 252934)

Старая редакция	Новая редакция
начали снижать дозу кортикостероидов, начиная с 4-й недели);	начали снижать дозу кортикостероидов, начиная с 4-й недели);
▪ улучшение показателей качества жизни, связанных со здоровьем, согласно результатам опросника по функциональной оценке терапии хронического заболевания (FACIT-F) (определено только при оценке применения индукционной терапии в дозе 45 мг на 12-й неделе и поддерживающей терапии в дозе 45/30 мг на 52-й неделе) и результатам опросника по оценке качества жизни у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (IBDQ);	▪ улучшение показателей качества жизни, связанных со здоровьем, согласно результатам опросника по функциональной оценке терапии хронического заболевания (FACIT-F) (определено только при оценке применения индукционной терапии в дозе 45 мг на 12-й неделе и поддерживающей терапии в дозе 45/30 мг на 52-й неделе) и результатам опросника по оценке качества жизни у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (IBDQ);
▪ разрешение внекишечных проявлений (при оценке применения поддерживающей дозы 45/30 мг на 52-й неделе).	▪ разрешение внекишечных проявлений (при оценке применения поддерживающей дозы 45/30 мг на 52-й неделе).
Действие препарата развивалось быстро, при этом значительно большая доля пациентов, получавших лекарственный препарат РАНВЭК в дозе 45 мг, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, достигла клинического ответа уже на 2-й неделе и клинической ремиссии – на 4-й неделе.	Действие препарата развивалось быстро, при этом значительно большая доля пациентов, получавших лекарственный препарат РАНВЭК в дозе 45 мг, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, достигла клинического ответа уже на 2-й неделе и клинической ремиссии – на 4-й неделе.
Среди пациентов, которые не достигли клинического ответа (определяемого как снижение среднесуточной частоты очень мягкого или жидкого стула на ≥ 30 % и/или снижение среднесуточного показателя боли в животе на ≥ 30 %, оба показателя не выше исходного уровня) после 12 недель терапии препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг/сут и после проведения дополнительных 12 недель лечения препаратом РАНВЭК в	Среди пациентов, которые не достигли клинического ответа (определяемого как снижение среднесуточной частоты очень мягкого или жидкого стула на ≥ 30 % и/или снижение среднесуточного показателя боли в животе на ≥ 30 %, оба показателя не выше исходного уровня) после 12 недель терапии препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг/сут, приблизительно половина пациентов достигли клинического ответа на 24-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 31.08.2022 № 6885 (Входящий МЗ № 452234)

Старая редакция	Новая редакция
дозе 30 мг/сут, приблизительно половина пациентов достигли клинического ответа на 24-й неделе. Клинический ответ наблюдался при применении препарата РАНВЭК в течение как минимум 12 недель в дозе 30 мг/сут в качестве резервной терапии «спасения» у пациентов, у которых был зарегистрирован недостаточный ответ или потеря ответа в течение периода поддерживающей терапии при использовании препарата РАНВЭК в дозе 15 мг/сут или плацебо.	й неделе после проведения дополнительных 12 недель лечения препаратом РАНВЭК в дозе 30 мг/сут. Клинический ответ наблюдался при применении препарата РАНВЭК в течение как минимум 12 недель в дозе 30 мг/сут в качестве резервной терапии «спасения» у пациентов, у которых был зарегистрирован недостаточный ответ или потеря ответа в течение периода поддерживающей терапии при использовании препарата РАНВЭК в дозе 15 мг/сут или плацебо.
Способ применения и дозы Для приема внутрь. Принимать препарат можно независимо от приема пищи. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая. ***Ревматоидный артрит, псориатический артрит и аксиальный спондилоартрит*** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. Следует рассмотреть возможность прекращения терапии у пациентов с аксиальным спондилоартритом, не достигающих ответа на терапию в период свыше 16 недель. У некоторых пациентов с первоначальным частичным ответом впоследствии могут улучшиться результаты при продолжении терапии более 16 недель.	**Способ применения и дозы** Для приема внутрь. Принимать препарат можно независимо от приема пищи. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая. ***Ревматоидный артрит, псориатический артрит и аксиальный спондилоартрит*** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. Следует рассмотреть возможность прекращения терапии у пациентов с аксиальным спондилоартритом, не достигающих ответа на терапию в период свыше 16 недель. У некоторых пациентов с первоначальным частичным ответом впоследствии могут улучшиться результаты при продолжении терапии более 16 недель.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16833
(Исходящий МЗ РК-42291)

Старая редакция	Новая редакция
Атопический дерматит	***Атопический дерматит***
Взрослые пациенты	*Взрослые пациенты*
Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для взрослых – 15 мг или 30 мг один раз в сутки за один прием.	Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для взрослых – 15 мг или 30 мг один раз в сутки за один прием.
При выборе дозы рекомендуется учитывать индивидуальные особенности течения заболевания у каждого конкретного пациента.	При выборе дозы рекомендуется учитывать индивидуальные особенности течения заболевания у каждого конкретного пациента. Для поддерживающей терапии следует применять минимальную эффективную дозу.
Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для пациентов в возрасте 65 лет и старше – 15 мг один раз в сутки.	Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для пациентов в возрасте 65 лет и старше – 15 мг один раз в сутки.
Подростки (от 12 до 17 лет)	*Подростки (от 12 до 17 лет)*
Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для подростков с массой тела не менее 30 кг составляет 15 мг один раз в сутки.	Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для подростков с массой тела не менее 30 кг составляет 15 мг один раз в сутки.
Применение в комбинации с топической терапией	*Применение в комбинации с топической терапией*
Препарат РАНВЭК можно применять в сочетании с топическими глюкокортикоидными препаратами или в монотерапии. На зоны чувствительной кожи (лицо, шея, кожа гениталий и интертригинозные зоны) можно наносить ингибиторы кальциневрина местного действия.	Препарат РАНВЭК можно применять в сочетании с топическими глюкокортикоидными препаратами или в монотерапии. На зоны чувствительной кожи (лицо, шея, кожа гениталий и интертригинозные зоны) можно наносить ингибиторы кальциневрина местного действия.
Язвенный колит	***Язвенный колит***
Индукционная терапия	*Индукционная терапия*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2022 № 16835
(Входящий МЗ-452934)

Старая редакция	Новая редакция
Рекомендуемая индукционная доза препарата РАНВЭК составляет 45 мг один раз в сутки за один прием в течение 8 недель. Для пациентов, не достигших положительного терапевтического эффекта к 8-й неделе, прием препарата РАНВЭК в дозе 45 мг один раз в сутки за один прием может быть продлен дополнительно на 8 недель (в итоге общая длительность терапии составит 16 недель). *Поддерживающая терапия* Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для поддерживающей терапии составляет 30 мг или 15 мг один раз в сутки за один прием в зависимости от состояния пациента. Некоторым пациентам, например, с нетяжелым течением заболевания, может быть целесообразно назначить дозу 15 мг один раз в сутки. Для пациентов в возрасте 65 лет и старше рекомендуемая поддерживающая доза составляет 15 мг один раз в сутки. У пациентов, ответивших на терапию препаратом РАНВЭК, прием кортикостероидов может быть сокращен и (или) прекращен в соответствии с принятыми рекомендациями.	Рекомендуемая индукционная доза препарата РАНВЭК составляет 45 мг один раз в сутки за один прием в течение 8 недель. Для пациентов, не достигших положительного терапевтического эффекта к 8-й неделе, прием препарата РАНВЭК в дозе 45 мг один раз в сутки за один прием может быть продлен дополнительно на 8 недель. Если спустя 16 недель лечения терапевтический эффект отсутствует, следует прекратить терапию препаратом РАНВЭК. *Поддерживающая терапия* Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для поддерживающей терапии составляет 15 мг или 30 мг 1 раз в сутки за один прием в зависимости от индивидуальной оценки клинического состояния пациента: ▪ Дозу 30 мг один раз в сутки может быть целесообразно назначить пациентам с тяжелым течением заболевания или пациентам, которым потребовалась 16-недельная индукционная терапия. ▪ Доза 30 мг один раз в сутки рекомендуется пациентам, не достигшим удовлетвори-тельного терапевтического эффекта при приеме дозы 15 мг один раз в сутки. ▪ В качестве поддерживающей терапии следует применять минимальную эффективную дозу. Для пациентов в возрасте ≥ 65 лет рекомендуемая поддерживающая доза составляет 15 мг 1 раз в сутки. У пациентов, ответивших на терапию препаратом РАНВЭК, прием

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2021 № 1680
(Входящий МЗ №425294)

Старая редакция	Новая редакция
	кортикостероидов может быть сокращен и (или) прекращен в соответствии с принятыми рекомендациями.
Болезнь Крона	***Болезнь Крона***
Индукционная терапия	*Индукционная терапия*
Рекомендуемая индукционная доза препарата РАНВЭК составляет 45 мг 1 раз в сутки за один прием в течение 12 недель.	Рекомендуемая индукционная доза препарата РАНВЭК составляет 45 мг 1 раз в сутки за один прием в течение 12 недель.
Поддерживающая терапия	*Поддерживающая терапия*
Рекомендуемая поддерживающая доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг или 30 мг 1 раз в сутки за один прием с учетом индивидуальной клинической картины пациента: ▪ Пациентам с тяжелым течением заболевания и пациентам, не достигшим удовлетворительного терапевтического эффекта при применении дозы 15 мг 1 раз в сутки, может быть целесообразно назначить дозу 30 мг 1 раз в сутки. ▪ Пациентам, не достигшим удовлетворительного терапевтического эффекта на начальную индукционную терапию продолжительностью 12 недель, рекомендуется назначить дозу 30 мг 1 раз в сутки. Если спустя 24 недели лечения терапевтический эффект отсутствует, следует прекратить терапию препаратом РАНВЭК.	Рекомендуемая поддерживающая доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг или 30 мг 1 раз в сутки за один прием в зависимости от индивидуальной оценки клинического состояния пациента: ▪ Пациентам с тяжелым течением заболевания и пациентам, не достигшим удовлетворительного терапевтического эффекта при применении дозы 15 мг 1 раз в сутки, может быть целесообразно назначить дозу 30 мг 1 раз в сутки. ▪ Пациентам, не достигшим удовлетворительного терапевтического эффекта на начальную индукционную терапию продолжительностью 12 недель, рекомендуется назначить дозу 30 мг 1 раз в сутки. Если спустя 24 недели лечения терапевтический эффект отсутствует, следует прекратить терапию препаратом РАНВЭК.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.0[illegible]2023 № 16[illegible]35
(сходящий № 125[illegible]933)

Старая редакция	Новая редакция
▪ В качестве поддерживающей терапии следует применять минимальную эффективную дозу.	▪ В качестве поддерживающей терапии следует применять минимальную эффективную дозу.
Для пациентов в возрасте ≥ 65 лет рекомендуемая поддерживающая доза составляет 15 мг 1 раз в сутки.	Для пациентов в возрасте ≥ 65 лет рекомендуемая поддерживающая доза составляет 15 мг 1 раз в сутки.
У пациентов, ответивших на индукционную или поддерживающую терапию препаратом РАНВЭК, прием кортикостероидов может быть сокращен и (или) отменен в соответствии с принятыми рекомендациями.	У пациентов, ответивших на индукционную или поддерживающую терапию препаратом РАНВЭК, прием кортикостероидов может быть сокращен и (или) отменен в соответствии с принятыми рекомендациями.
Начало лечения	***Начало лечения***
Не рекомендуется начинать терапию препаратом РАНВЭК у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 500 клеток/мм^3, абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000 клеток/мм^3 или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл (см. разделы *«Особые указания»* и *«Побочное действие»*).	Не рекомендуется начинать терапию препаратом РАНВЭК у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 500 клеток/мм^3, абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000 клеток/мм^3 или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл (см. разделы *«Особые указания»* и *«Побочное действие»*).
Пропуск приема препарата	***Пропуск приема препарата***
В случае пропуска приема препарата РАНВЭК, если до следующего приема запланированной дозы осталось более 10 часов, пациенту необходимо принять дозу как можно скорее, а затем принять следующую дозу в обычное время. Если доза препарата пропущена, а до следующего приема запланированной дозы осталось менее 10 часов, пациенту не нужно принимать пропущенную дозу, а необходимо принять только одну	В случае пропуска приема препарата РАНВЭК, если до следующего приема запланированной дозы осталось более 10 часов, пациенту необходимо принять дозу как можно скорее, а затем принять следующую дозу в обычное время. Если доза препарата пропущена, а до следующего приема запланированной дозы осталось менее 10 часов, пациенту не нужно принимать пропущенную дозу, а необходимо принять только одну дозу

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16635
(Входящий № 259933)

Старая редакция	Новая редакция
дозу препарата, как обычно, на следующий день. Необходимо предупредить пациента, чтобы он не принимал двойную дозу препарата с целью восполнить пропущенный прием дозы.	препарата, как обычно, на следующий день. Необходимо предупредить пациента, чтобы он не принимал двойную дозу препарата с целью восполнить пропущенный прием дозы.
Прекращение приема препарата	***Прекращение приема препарата***
Терапию препаратом РАНВЭК необходимо прервать в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции (см. раздел «*Особые указания*»).	Терапию препаратом РАНВЭК необходимо прервать в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции (см. раздел «*Особые указания*»).
Таблица 4. Рекомендованное прерывание приема препарата в связи с отклонениями лабораторных показателей	**Таблица 4.** Рекомендованное прерывание приема препарата в связи с отклонениями лабораторных показателей

Лабораторные показатели	Рекомендации	Руководство по мониторингу
Абсолютное число нейтрофилов (АЧН)	Лечение следует прервать, если показатель АЧН ниже 1000 клеток/мм^3, но можно возобновить при превышении показателем данного порогового значения	Необходимо оценить на начальном этапе, а затем в соответствии с обычным ведением пациентов

Лабораторные показатели	Рекомендации	Руководство по мониторингу
Абсолютное число нейтрофилов (АЧН)	Лечение следует прервать, если показатель АЧН ниже 1000 клеток/мм^3, но можно возобновить при превышении показателем данного порогового значения	Необходимо оценить на начальном этапе, а затем в соответствии с обычным ведением пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16835
(Входящий МЗ №425293-4)

Старая редакция			Новая редакция		
Абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ)	Лечение следует прервать, если показатель АЧЛ ниже 500 клеток/мм^3, но можно возобновить при превышении показателем данного порогового значения		Абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ)	Лечение следует прервать, если показатель АЧЛ ниже 500 клеток/мм^3, но можно возобновить при превышении показателем данного порогового значения	
Гемоглобин (Hb)	Лечение следует прервать, если показатель Hb ниже 8 г/дл, но можно возобновить при превышении показателем данного порогового значения		Гемоглобин (Hb)	Лечение следует прервать, если показатель Hb ниже 8 г/дл, но можно возобновить при превышении показателем данного порогового значения	
Трансаминазы печени	Лечение следует временно прервать при подозрении на медикаментозное поражение печени		Трансаминазы печени	Лечение следует временно прервать при подозрении на медикаментозное поражение печени	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16835
(Входящий МЗ №4252934)

Старая редакция			Новая редакция		
Липиды	Лечение пациентов должно осуществляться в соответствии с международными клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии.	Пациентов следует наблюдать через 12 недель после начала терапии и далее в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии.	Липиды	Лечение пациентов должно осуществляться в соответствии с международными клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии.	Пациентов следует наблюдать через 12 недель после начала терапии и далее в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Исследования применения упадацитиниба у пациентов с терминальной стадией болезни почек не проводились. Предполагается, что гемодиализ не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию упадацитиниба в плазме крови, так как выведение упадацитиниба в значительной степени осуществляется посредством внепочечного клиренса (см. раздел *«Фармакологические свойства»*).

Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени рекомендована следующая коррекция дозы:

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Исследования применения упадацитиниба у пациентов с терминальной стадией болезни почек не проводились. Предполагается, что гемодиализ не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию упадацитиниба в плазме крови, так как выведение упадацитиниба в значительной степени осуществляется посредством внепочечного клиренса (см. раздел *«Фармакологические свойства»*).

Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени рекомендована следующая коррекция дозы:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭЛЕКТРОННОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2022 №16835
(Вводимый №-552934)

Старая редакция	Новая редакция

Таблица 5.

	Показание	Рекомендованная доза в сутки
Нарушение функции почек тяжелой степени	Ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит, атопический дерматит	15 мг
	Язвенный колит, болезнь Крона	Индукционная доза – 30 мг
		Поддерживающая доза – 15 мг

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) и средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести коррекция дозы не требуется.

Применение препарата РАНВЭК не рекомендовано у пациентов с тяжелым (класс С по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени (см. раздел *«Фармакологические свойства»).*

Дети

Атопический дерматит

Фармакокинетика, безопасность и эффективность применения упадацитиниба у детей с атопическим дерматитом в возрасте до 12 лет не

Таблица 5.

	Показание	Рекомендованная доза в сутки
Нарушение функции почек тяжелой степени	Ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит, атопический дерматит	15 мг
	Язвенный колит, болезнь Крона	Индукционная доза – 30 мг
		Поддерживающая доза – 15 мг

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) и средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести коррекция дозы не требуется.

Применение препарата РАНВЭК не рекомендовано у пациентов с тяжелым (класс С по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени (см. раздел *«Фармакологические свойства»).*

Дети

Атопический дерматит

Фармакокинетика, безопасность и эффективность применения упадацитиниба у детей с атопическим дерматитом в возрасте до 12 лет не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 168354
(Входящий МЗ №4252933)

Старая редакция	Новая редакция
установлены. Отсутствуют данные о клиническом воздействии упадацитиниба на подростков с массой тела менее 40 кг. Режим дозирования у подростков с массой тела от 30 кг до 40 кг основан на популяционном фармакокинетическом моделировании и симуляции. *Ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит, язвенный колит, болезнь Крона* Отсутствуют данные по безопасности и эффективности применения препарата РАНВЭК у детей и подростков в возрасте до 18 лет. ***Применение у пациентов пожилого возраста*** Из 4381 пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение в пяти клинических исследованиях фазы 3, в общей сложности 906 пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Из 1827 пациентов с псориатическим артритом, получавших терапию в двух клинических исследованиях фазы 3, в общей сложности 274 пациента были в возрасте 65 лет и старше. Не наблюдалось различий в эффективности между пациентами пожилого и молодого возраста. Однако побочные эффекты, включая тяжелые инфекции, чаще наблюдались у людей пожилого возраста. Из 2485 пациентов с атопическим дерматитом, получавших лечение в клинических исследованиях фазы 3, в общей сложности 115 пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Нежелательные явления чаще наблюдались у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами, а также в группе, получавшей упадацитиниб в дозе 30 мг, по	установлены. Отсутствуют данные о клиническом воздействии упадацитиниба на подростков с массой тела менее 40 кг. Режим дозирования у подростков с массой тела от 30 кг до 40 кг основан на популяционном фармакокинетическом моделировании и симуляции. *Ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит, язвенный колит, болезнь Крона* Отсутствуют данные по безопасности и эффективности применения препарата РАНВЭК у детей и подростков в возрасте до 18 лет. ***Применение у пациентов пожилого возраста*** Из 4381 пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение в пяти клинических исследованиях фазы 3, в общей сложности 906 пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Из 1827 пациентов с псориатическим артритом, получавших терапию в двух клинических исследованиях фазы 3, в общей сложности 274 пациента были в возрасте 65 лет и старше. Не наблюдалось различий в эффективности между пациентами пожилого и молодого возраста. Однако побочные эффекты, включая тяжелые инфекции, чаще наблюдались у людей пожилого возраста. Из 2485 пациентов с атопическим дерматитом, получавших лечение в клинических исследованиях фазы 3, в общей сложности 115 пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Нежелательные явления чаще наблюдались у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами, а также в группе, получавшей упадацитиниб в дозе 30 мг, по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 6685
(Входящий МЗ № 452934)

Старая редакция	Новая редакция
сравнению с группой, получавшей дозу 15 мг. Из 576 пациентов, которые ответили на индукционную терапию упадацитинибом в дозе 45 мг 1 раз в сутки и получали поддерживающую терапию в исследованиях язвенного колита, 52 пациента были в возрасте 65 лет и старше. У пожилых людей наблюдалась более высокая общая частота нежелательных явлений по сравнению с более молодыми пациентами, а также в группе применения упадацитиниба в дозе 30 мг 1 раз в сутки по сравнению с группой применения упадацитиниба 15 мг 1 раз в сутки. Из 673 пациентов, которые ответили на индукционную терапию препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг и получали поддерживающую терапию в рамках исследований болезни Крона, 23 пациента были в возрасте 65 лет и старше. У пожилых пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 30 мг, наблюдалась более высокая общая частота нежелательных явлений по сравнению с более молодыми пациентами, а также по сравнению с пациентами, получавшими препарат РАНВЭК в дозе 15 мг 1 раз в сутки.	сравнению с группой, получавшей дозу 15 мг. Из 576 пациентов, которые ответили на индукционную терапию упадацитинибом в дозе 45 мг 1 раз в сутки и получали поддерживающую терапию в исследованиях язвенного колита, 52 пациента были в возрасте 65 лет и старше. У пожилых людей наблюдалась более высокая общая частота нежелательных явлений по сравнению с более молодыми пациентами, а также в группе применения упадацитиниба в дозе 30 мг 1 раз в сутки по сравнению с группой применения упадацитиниба 15 мг 1 раз в сутки. Из 673 пациентов, которые ответили на индукционную терапию препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг и получали поддерживающую терапию в рамках исследований болезни Крона, 23 пациента были в возрасте 65 лет и старше. У пожилых пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 30 мг, наблюдалась более высокая общая частота нежелательных явлений по сравнению с более молодыми пациентами, а также по сравнению с пациентами, получавшими препарат РАНВЭК в дозе 15 мг 1 раз в сутки.
Особые указания ***Тяжелые инфекции*** Сообщалось о развитии тяжелых и иногда смертельных инфекций у пациентов, принимавших препарат РАНВЭК. Наиболее распространенные тяжелые инфекции, которые наблюдались при применении препарата	**Особые указания** ***Тяжелые инфекции*** Сообщалось о развитии тяжелых и иногда смертельных инфекций у пациентов, принимавших препарат РАНВЭК. Наиболее распространенные тяжелые инфекции, которые наблюдались при применении препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16825
(Входящий МЗ №425284)

Старая редакция	Новая редакция
РАНВЭК, включали пневмонию и флегмону (см. раздел *«Побочное действие»*). При применении препарата РАНВЭК были отмечены такие оппортунистические инфекции, как туберкулез, мультидерматомный опоясывающий лишай, кандидоз ротовой полости/пищевода и криптококкоз. Не следует применять препарат РАНВЭК для лечения пациентов с тяжелыми инфекциями в активной форме, включая локализованные инфекции. Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения препарата РАНВЭК у пациентов: ▪ с хронической или рецидивирующей инфекцией; ▪ находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом; ▪ с указаниями на тяжелую или оппортунистическую инфекцию в анамнезе; ▪ которые проживали или путешествовали в районах с повышенным риском инфицирования туберкулезом или эндемическим микозом или ▪ с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития инфекции. Необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами на	РАНВЭК, включали пневмонию и флегмону (см. раздел *«Побочное действие»*). При применении препарата РАНВЭК были отмечены такие оппортунистические инфекции, как туберкулез, мультидерматомный опоясывающий лишай, кандидоз ротовой полости/пищевода и криптококкоз. Не следует применять препарат РАНВЭК для лечения пациентов с тяжелыми инфекциями в активной форме, включая локализованные инфекции. Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения препарата РАНВЭК у пациентов: ▪ с хронической или рецидивирующей инфекцией; ▪ находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом; ▪ с указаниями на тяжелую или оппортунистическую инфекцию в анамнезе; ▪ которые проживали или путешествовали в районах с повышенным риском инфицирования туберкулезом или эндемическим микозом или ▪ с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития инфекции. При применении препарата РАНВЭК в дозе 30 мг зарегистрирована более высокая частота возникновения серьезных инфекций, чем при использовании дозы 15 мг. Необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16695
(Входящий МЗ № 252934)

Старая редакция	Новая редакция
предмет развития признаков или симптомов развития инфекции во время и после терапии препаратом РАНВЭК. В случае развития у пациента тяжелой или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. В случае развития у пациента нового инфекционного заболевания во время терапии препаратом РАНВЭК необходимо быстро провести полное, подходящее для больных с ослабленным иммунитетом диагностическое обследование и начать соответствующую терапию. Следует осуществлять тщательное наблюдение за пациентом и прервать прием препарата РАНВЭК, если пациент не отвечает на противоинфекционную терапию. Возобновление приема препарата РАНВЭК возможно после обеспечения полного контроля инфекционного заболевания.	предмет развития признаков или симптомов развития инфекции во время и после терапии препаратом РАНВЭК. В случае развития у пациента тяжелой или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. В случае развития у пациента нового инфекционного заболевания во время терапии препаратом РАНВЭК необходимо быстро провести полное, подходящее для больных с ослабленным иммунитетом диагностическое обследование и начать соответствующую терапию. Следует осуществлять тщательное наблюдение за пациентом и прервать прием препарата РАНВЭК, если пациент не отвечает на противоинфекционную терапию. Возобновление приема препарата РАНВЭК возможно после обеспечения полного контроля инфекционного заболевания.
Туберкулез Перед началом терапии препаратом РАНВЭК следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию препаратом РАНВЭК пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии препаратом РАНВЭК следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии. Рекомендуется проконсультироваться с врачом с опытом лечения туберкулеза для решения вопроса о необходимости противотуберкулезной терапии у конкретного пациента.	Туберкулез Перед началом терапии препаратом РАНВЭК следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию препаратом РАНВЭК пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии препаратом РАНВЭК следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии. Рекомендуется проконсультироваться с врачом с опытом лечения туберкулеза для решения вопроса о необходимости противотуберкулезной терапии у конкретного пациента.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2023 № 16835
(Входящий ММ №4254934)

Старая редакция	Новая редакция
Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с целью выявления признаков и симптомов туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на наличие латентной формы туберкулеза до начала терапии.	Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с целью выявления признаков и симптомов туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на наличие латентной формы туберкулеза до начала терапии.
Реактивация вирусной инфекции	Реактивация вирусной инфекции
В клинических исследованиях были отмечены случаи реактивации вирусных инфекций (например, опоясывающего герпеса) (см. раздел «*Побочное действие*»). Наблюдался более высокий риск развития опоясывающего герпеса у пациентов, получавших упадацитиниб, в Японии. Если у пациента развился опоясывающий герпес, следует рассмотреть возможность временного прерывания терапии препаратом РАНВЭК до разрешения эпизода заболевания.	В клинических исследованиях были отмечены случаи реактивации вирусных инфекций (например, опоясывающего герпеса) (см. раздел «*Побочное действие*»). Наблюдался более высокий риск развития опоясывающего герпеса у пациентов, получавших упадацитиниб, в Японии. Если у пациента развился опоясывающий герпес, следует рассмотреть возможность временного прерывания терапии препаратом РАНВЭК до разрешения эпизода заболевания.
Перед началом и во время терапии препаратом РАНВЭК пациентов следует обследовать на предмет наличия вирусного гепатита и, необходимо мониторировать пациентов на предмет реактивации вирусной инфекции в соответствии с клиническими рекомендациями. Пациенты с положительным результатом анализа на наличие антител к антигену вируса гепатита С или на содержание РНК вируса гепатита С были исключены из клинических исследований. Пациенты с положительным результатом анализа на наличие антител к поверхностному антигену вируса гепатита В или на содержание ДНК вируса гепатита В были исключены из клинических исследований. При обнаружении ДНК	Перед началом и во время терапии препаратом РАНВЭК пациентов следует обследовать на предмет наличия вирусного гепатита и, необходимо мониторировать пациентов на предмет реактивации вирусной инфекции в соответствии с клиническими рекомендациями. Пациенты с положительным результатом анализа на наличие антител к антигену вируса гепатита С или на содержание РНК вируса гепатита С были исключены из клинических исследований. Пациенты с положительным результатом анализа на наличие антител к поверхностному антигену вируса гепатита В или на содержание ДНК вируса гепатита В были исключены из клинических исследований. При обнаружении ДНК

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.06.2023 № 16635
(Входящий № 259934)

Старая редакция	Новая редакция
гепатита В во время приема препарата РАНВЭК следует проконсультироваться со специалистом по лечению заболеваний печени. ***Вакцинация*** Данные о реакции пациентов, принимающих препарат РАНВЭК, на вакцинирование живыми вакцинами отсутствуют. Применение живых аттенуированных вакцин во время или непосредственно перед началом терапии препаратом РАНВЭК не рекомендуется. Перед применением препарата, всем пациентам рекомендуется пройти полную вакцинацию в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации, в том числе профилактическую вакцинацию против опоясывающего герпеса (см. данные об инактивированной пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцине при одновременном применении с упадацитинибом в разделе *«Фармакологические свойства»*). ***Злокачественные новообразования*** У пациентов с ревматоидным артритом повышен риск развития злокачественных новообразований, включая лимфомы. Применение иммунодепрессантов может увеличить риск развития злокачественных новообразований, включая лимфомы. В крупном рандомизированном исследовании с активным контролем, включавшем пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, и имеющих, по крайней мере, один дополнительный фактор	гепатита В во время приема препарата РАНВЭК следует проконсультироваться со специалистом по лечению заболеваний печени. ***Вакцинация*** Данные о реакции пациентов, принимающих препарат РАНВЭК, на вакцинирование живыми вакцинами отсутствуют. Применение живых аттенуированных вакцин во время или непосредственно перед началом терапии препаратом РАНВЭК не рекомендуется. Перед началом применения препарата и во время терапии препаратом РАНВЭК, всем пациентам рекомендуется пройти полную вакцинацию в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации, в том числе профилактическую вакцинацию против опоясывающего герпеса (см. раздел *«Фармакологические свойства»*). ***Злокачественные новообразования*** У пациентов с ревматоидным артритом повышен риск развития злокачественных новообразований, включая лимфомы. Применение иммунодепрессантов может увеличить риск развития злокачественных новообразований, включая лимфомы. В крупном рандомизированном исследовании с активным контролем, включавшем пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, и имеющих, по крайней мере, один дополнительный фактор

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2023 № 16935
(Входящий № №425993)

Старая редакция	Новая редакция
сердечно-сосудистого риска, при применении другого ингибитора JAK – тофацитиниба – наблюдалось увеличение частоты злокачественных новообразований, особенно рака легкого, лимфомы и немеланоцитарного рака кожи (НМРК) по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО).	сердечно-сосудистого риска, при применении другого ингибитора JAK – тофацитиниба – наблюдалось увеличение частоты злокачественных новообразований, особенно рака легкого, лимфомы и немеланоцитарного рака кожи (НМРК) по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО). Более высокой частота злокачественных новообразований была преимущественно у пациентов в возрасте 65 лет и старше, а также у пациентов, которые курят в течение длительного времени или имели длительный стаж курения в прошлом.
В клинических исследованиях препарата РАНВЭК наблюдалось развитие злокачественных новообразований (см. раздел *«Побочное действие»*). При приеме препарата РАНВЭК в дозе 30 мг наблюдалась более высокая частота развития злокачественных новообразований – за счет случаев НМРК - по сравнению с приемом РАНВЭК в дозе 15 мг. Следует оценить пользу и риск применения препарата перед началом терапии у пациентов с диагностированным злокачественным новообразованием, кроме успешно излеченного НМРК, или при рассмотрении вопроса о продолжении терапии препаратом РАНВЭК у пациентов, у которых злокачественное новообразование развилось в ходе терапии.	В клинических исследованиях препарата РАНВЭК наблюдалось развитие злокачественных новообразований (см. раздел *«Побочное действие»*). При приеме препарата РАНВЭК в дозе 30 мг наблюдалась более высокая частота развития злокачественных новообразований – за счет случаев НМРК - по сравнению с приемом РАНВЭК в дозе 15 мг. Следует оценить пользу и риск применения препарата перед началом терапии у пациентов с диагностированным злокачественным новообразованием, кроме успешно излеченного НМРК, или при рассмотрении вопроса о продолжении терапии препаратом РАНВЭК у пациентов, у которых злокачественное новообразование развилось в ходе терапии.
<u>Немеланоцитарный рак кожи</u> У пациентов, получавших лечение препаратом РАНВЭК, были отмечены случаи развития НМРК. Рекомендуется проводить регулярное	<u>Немеланоцитарный рак кожи</u> У пациентов, получавших лечение препаратом РАНВЭК, были отмечены случаи развития НМРК. Рекомендуется проводить регулярное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16835
(Входящий №№ 425293)

Старая редакция	Новая редакция
обследование кожи пациентов с повышенным риском развития рака кожи.	обследование кожи пациентов с повышенным риском развития рака кожи.
Значимые сердечно-сосудистые события (MACE)	***Значимые сердечно-сосудистые события (MACE)***
В крупном рандомизированном исследовании с активным контролем у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имеющих как минимум один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистого заболевания, при приеме другого ингибитора JAK – тофацитиниба – наблюдалась более высокая частота развития значимых сердечно-сосудистых событий (MACE), включая инфаркт миокарда, по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО.	В крупном рандомизированном исследовании с активным контролем у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имеющих как минимум один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистого заболевания, при приеме другого ингибитора JAK – тофацитиниба – наблюдалась более высокая частота развития значимых сердечно-сосудистых событий (MACE), включая инфаркт миокарда, по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО. Более высокой частота MACE была преимущественно у пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе и пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, у пациентов, которые курят в течение длительного времени или имели длительный стаж курения в прошлом).
Необходимо оценить пользу и риск терапии препаратом РАНВЭК до её начала у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний или при рассмотрении вопроса о продолжении лечения препаратом РАНВЭК у пациентов, у которых развились MACE в ходе терапии.	Необходимо оценить пользу и риск терапии препаратом РАНВЭК до её начала у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний или при рассмотрении вопроса о продолжении лечения препаратом РАНВЭК у пациентов, у которых развились MACE в ходе терапии.
Венозная тромбоэмболия	***Венозная тромбоэмболия***
У пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая препарат РАНВЭК, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и	У пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая препарат РАНВЭК, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16835
Входящий №3 №4252934

Старая редакция	Новая редакция
тромбоэмболии легочной артерии. В крупном рандомизированном исследовании с активным контролем у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имеющих как минимум один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистого заболевания, при приеме другого ингибитора JAK – тофацитиниба – наблюдалось дозозависимое повышение частоты развития венозного тромбоза и тромбоэмболии по сравнению с ингибиторами ФНО. При возникновении данных клинических признаков необходимо прекратить терапию упадацитинибом, незамедлительно обследовать пациента и назначить соответствующее лечение. ***Реакции гиперчувствительности*** В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат РАНВЭК, сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности, таких как анафилаксия и ангионевротический отек. В случае возникновения клинически значимой реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата РАНВЭК и начать соответствующую терапию (см. раздел «*Побочное действие*»). ***Перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта*** В ходе клинических исследований и во время пострегистрационного применения препарата были получены сообщения о перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта (см. раздел «*Побочное действие*»).	тромбоэмболии легочной артерии. В крупном рандомизированном исследовании с активным контролем у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имеющих как минимум один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистого заболевания, при приеме другого ингибитора JAK – тофацитиниба – наблюдалось дозозависимое повышение частоты развития венозного тромбоза и тромбоэмболии по сравнению с ингибиторами ФНО. При возникновении данных клинических признаков необходимо прекратить терапию упадацитинибом, незамедлительно обследовать пациента и назначить соответствующее лечение. ***Реакции гиперчувствительности*** В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат РАНВЭК, сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности, таких как анафилаксия и ангионевротический отек. В случае возникновения клинически значимой реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата РАНВЭК и начать соответствующую терапию (см. раздел «*Побочное действие*»). ***Перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта*** В ходе клинических исследований и во время пострегистрационного применения препарата были получены сообщения о перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта (см. раздел «*Побочное действие*»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16835
Входящий МЗ №4252347

Старая редакция	Новая редакция
Препарат РАНВЭК следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулярной болезнью, пациентов с дивертикулитом в анамнезе и пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды или опиоиды). Пациенты, у которых впервые наблюдаются субъективные и объективные симптомы в брюшной полости, должны быть незамедлительно обследованы для раннего выявления перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта.	Препарат РАНВЭК следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулярной болезнью, пациентов с дивертикулитом в анамнезе и пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды или опиоиды). Пациенты, у которых впервые наблюдаются субъективные и объективные симптомы в брюшной полости, должны быть незамедлительно обследованы для раннего выявления перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта.
Лабораторные показатели	***Лабораторные показатели***
Нейтропения: терапия препаратом РАНВЭК сопровождалась увеличением частоты развития нейтропении (АЧН менее 1000 клеток/мм³). Прямая связь между количеством нейтрофилов и возникновением тяжелых инфекций не установлена.	Нейтропения: терапия препаратом РАНВЭК сопровождалась увеличением частоты развития нейтропении (АЧН менее 1000 клеток/мм³). Прямая связь между количеством нейтрофилов и возникновением тяжелых инфекций не установлена.
Лимфопения: в клинических исследованиях препарата РАНВЭК наблюдались случаи снижения АЧЛ до значений менее 500 клеток/мм³. Не было установлено связи между снижением количества лимфоцитов до нижней границы нормы с развитием тяжелой инфекции.	Лимфопения: в клинических исследованиях препарата РАНВЭК наблюдались случаи снижения АЧЛ до значений менее 500 клеток/мм³. Не было установлено связи между снижением количества лимфоцитов до нижней границы нормы с развитием тяжелой инфекции.
Анемия: в клинических исследованиях препарата РАНВЭК были отмечены случаи снижения уровня гемоглобина до 8 г/дл и ниже.	Анемия: в клинических исследованиях препарата РАНВЭК были отмечены случаи снижения уровня гемоглобина до 8 г/дл и ниже.
Большинство упомянутых выше изменений лабораторных показателей	Большинство упомянутых выше изменений лабораторных показателей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.09.2023 № 16835
(Входящий МИ №4259234)

Старая редакция	Новая редакция
были преходящими и достигали нормы при временном прерывании терапии. Необходимо оценить на начальном этапе, а затем в соответствии с обычным ведением пациентов целесообразность применения препарата РАНВЭК. Лечение не следует начинать или следует временно прервать у пациентов, которые соответствуют критериям, указанным в Таблице 4 (см. раздел «*Способ применения и дозы*»). Липиды Терапия препаратом РАНВЭК сопровождалась увеличением концентрации липидов, включая уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (см. раздел «*Побочное действие*»). При использовании терапии статинами повышенный уровень ЛПНП снижался до значений, наблюдавшихся до начала лечения. Влияние наблюдавшегося увеличения концентрации липидов на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, не установлено. Пациентов следует наблюдать через 12 недель после начала терапии и далее в соответствии с клиническими рекомендациями по гиперлипидемии. Повышение активности печеночных ферментов Терапия препаратом РАНВЭК сопровождалась увеличением частоты повышения уровня печеночных ферментов по сравнению с приемом	были преходящими и достигали нормы при временном прерывании терапии. Необходимо оценить на начальном этапе, а затем в соответствии с обычным ведением пациентов целесообразность применения препарата РАНВЭК. Лечение не следует начинать или следует временно прервать у пациентов, которые соответствуют критериям, указанным в Таблице 4 (см. раздел «*Способ применения и дозы*»). Липиды Терапия препаратом РАНВЭК сопровождалась увеличением концентрации липидов, включая уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (см. раздел «*Побочное действие*»). При использовании терапии статинами повышенный уровень ЛПНП снижался до значений, наблюдавшихся до начала лечения. Влияние наблюдавшегося увеличения концентрации липидов на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, не установлено. Пациентов следует наблюдать через 12 недель после начала терапии и далее в соответствии с клиническими рекомендациями по гиперлипидемии. Повышение активности печеночных ферментов Терапия препаратом РАНВЭК сопровождалась увеличением частоты повышения уровня печеночных ферментов по сравнению с приемом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.223 № 16835
Входящий МЗ-425293-4)

Старая редакция	Новая редакция
плацебо. Необходимо оценить на начальном этапе, а затем в соответствии с обычным ведением пациентов целесообразность применения препарата РАНВЭК. Рекомендуется незамедлительно изучить причину повышения уровня печеночных ферментов, чтобы выявить возможные случаи медикаментозного поражения печени. Если во время рутинного ведения пациента наблюдается повышение уровня АЛТ или АСТ, и есть подозрение на медикаментозное поражение печени, следует прервать терапию препаратом РАНВЭК до тех пор, пока этот диагноз не будет исключен. ***Иммунодепрессанты*** Совместное применение препарата РАНВЭК с другими иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус, ГИБП или другими ингибиторами JAK, не изучалось в клинических исследованиях, поэтому не рекомендуется, поскольку нельзя исключить риск, связанный с аддитивным иммуносупрессивным действием.	плацебо. Необходимо оценить на начальном этапе, а затем в соответствии с обычным ведением пациентов целесообразность применения препарата РАНВЭК. Рекомендуется незамедлительно изучить причину повышения уровня печеночных ферментов, чтобы выявить возможные случаи медикаментозного поражения печени. Если во время рутинного ведения пациента наблюдается повышение уровня АЛТ или АСТ, и есть подозрение на медикаментозное поражение печени, следует прервать терапию препаратом РАНВЭК до тех пор, пока этот диагноз не будет исключен. ***Иммунодепрессанты*** Совместное применение препарата РАНВЭК с другими иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус, ГИБП или другими ингибиторами JAK, не изучалось в клинических исследованиях, поэтому не рекомендуется, поскольку нельзя исключить риск, связанный с аддитивным иммуносупрессивным действием.

Специалист по регуляторным вопросам
ООО «ЭббВи», Россия

Забавский Е.С.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.08.2023 № 16835
(Входящий МЗ №-252934)