

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РАНВЭК, 15 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: упадацитиниб.

Каждая таблетка содержит 15.4 мг упадацитиниба гемигидрата (15.0 мг в пересчете на безводный упадацитиниб).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, однородного фиолетового цвета с гравировкой «a15» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ревматоидный артрит

РАНВЭК показан для лечения ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов с недостаточным ответом на один или несколько синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) или с непереносимостью данных препаратов.

Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Псориатический артрит

РАНВЭК показан к применению для лечения активного псориатического артрита у взрослых пациентов с недостаточным ответом на один или несколько БПВП или с непереносимостью данных препаратов.

Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Аксиальный спондилоартрит

Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (nr-аксСпА)

РАНВЭК показан для лечения активного нерентгенологического аксиального спондилоартрита у взрослых пациентов с объективными признаками воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка и/или результаты магнитно-резонансной

томографии), которые недостаточно ответили на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Анкилозирующий спондилит (АС, рентгенологический аксиальный спондилоартрит)

РАНВЭК показан для лечения активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов с недостаточным ответом на стандартную терапию.

Гигантоклеточный артериит

РАНВЭК показан для лечения гигантоклеточного артериита у взрослых пациентов.

Атопический дерматит

РАНВЭК показан для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет, которым показано лечение препаратами системного действия.

Язвенный колит

РАНВЭК показан для лечения язвенного колита среднетяжелой и тяжелой степени активности у взрослых пациентов при недостаточном ответе, потере ответа или непереносимости стандартной терапии или терапии биологическими препаратами.

Болезнь Крона

Лечение болезни Крона среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов при недостаточном ответе, потере ответа или непереносимости стандартной терапии или терапии биологическими препаратами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом РАНВЭК должно начинаться и проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт в диагностике и лечении состояний, при которых показано применение упадацитиниба.

Режим дозирования

Взрослые

Ревматоидный артрит, псориатический артрит и аксиальный спондилоартрит

Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в день.

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.

Гигантоклеточный артериит

Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в день в комбинации с курсом лечения кортикостероидами с постепенным снижением их дозы. Монотерапию упадацитинибом не следует применять для лечения острых рецидивов (см. раздел 4.4).

Учитывая хроническое течение гигантоклеточного артериита, прием упадацитиниба в дозе 15 мг один раз в сутки может быть продолжен в качестве монотерапии после отмены кортикостероидов. Решение о продолжении терапии длительностью более 52 недель должно приниматься на основании активности заболевания, по усмотрению лечащего врача и предпочтений пациента.

Атопический дерматит

Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для взрослых – 15 мг или 30 мг один раз в день в зависимости от индивидуальных особенностей течения заболевания у каждого конкретного пациента.

- Доза 15 мг один раз в день рекомендуется для пациентов с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), значимых сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) и злокачественных новообразований (см. раздел 4.4).
- Доза 30 мг один раз в день может применяться у некоторых пациентов, например, с тяжелыми формами заболевания, но без повышенного риска развития ВТЭ, МАСЕ и злокачественных новообразований (см. раздел 4.4) или для пациентов с недостаточным ответом на дозу 15 мг один раз в день.
- Следует применять минимальную эффективную дозу в качестве поддерживающей.

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.

Следует рассмотреть возможность прекращения лечения препаратом РАНВЭК при отсутствии терапевтического эффекта после 12 недель лечения.

Язвенный колит

- Индукционная терапия

Рекомендуемая индукционная доза препарата РАНВЭК составляет 45 мг один раз в день 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 день за один прием (индукционный период) может быть продлен дополнительно на 8 недель. Терапию препаратом РАНВЭК следует прекратить при отсутствии терапевтического эффекта к неделе 16.

- Поддерживающая терапия

Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для поддерживающей терапии составляет 15 мг или 30 мг 1 раз в день за один прием в зависимости от индивидуальной оценки клинического состояния пациента:

- Доза 15 мг один раз в день рекомендуется для пациентов с повышенным риском развития ВТЭ, МАСЕ и злокачественных новообразований (см. раздел 4.4).
- Дозу 30 мг один раз в день может быть целесообразно назначить пациентам с тяжелым течением заболевания или пациентам, которым потребовалась 16-недельная индукционная терапия, у которых нет повышенного риска развития ВТЭ, МАСЕ и злокачественных новообразований (см. раздел 4.4), а также пациентам, не достигшим удовлетворительного терапевтического эффекта при приеме дозы 15 мг один раз в день.
- В качестве поддерживающей терапии следует применять минимальную эффективную дозу.

У пациентов, ответивших на терапию препаратом РАНВЭК, прием кортикостероидов может быть сокращен и (или) прекращен в соответствии с принятыми рекомендациями.

Болезнь Крона

- Индукционная терапия

Рекомендуемая индукционная доза препарата РАНВЭК составляет 45 мг 1 раз в день за один прием в течение 12 недель. Для пациентов, не достигших положительного терапевтического эффекта после начального 12-недельного индукционного курса, можно рассмотреть возможность проведения еще одного 12-недельного индукционного курса в дозе 30 мг один раз в день. Терапию препаратом РАНВЭК следует прекратить при отсутствии терапевтического эффекта к неделе 24.

- Поддерживающая терапия

Рекомендуемая поддерживающая доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг или 30 мг 1 раз в день за один прием в зависимости от индивидуальной оценки клинического состояния пациента:

- Доза 15 мг один раз в день рекомендуется для пациентов с повышенным риском развития ВТЭ, МАСЕ и злокачественных новообразований (см. раздел 4.4).
- Пациентам с тяжелым течением заболевания, но без повышенного риска развития ВТЭ, МАСЕ и злокачественных новообразований (см. раздел 4.4) и пациентам, не достигшим удовлетворительного терапевтического эффекта при применении дозы 15 мг 1 раз в день, может быть целесообразно назначить дозу 30 мг 1 раз в день.
- В качестве поддерживающей терапии следует применять минимальную эффективную дозу.

У пациентов, ответивших на индукционную или поддерживающую терапию препаратом РАНВЭК, прием кортикостероидов может быть сокращен и (или) отменен в соответствии с принятыми рекомендациями.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Для пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, получающих мощные ингибиторы цитохрома Р450 (СYP) 3А4 (например, кетоконазол, кларитромицин), рекомендуемая индукционная доза составляет 30 мг один раз в день, а рекомендуемая поддерживающая доза – 15 мг один раз в день (см. раздел 4.5).

Начало терапии

Не рекомендуется начинать терапию препаратом РАНВЭК у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее $0,5 \times 10^9$ клеток/л, абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1×10^9 клеток/л или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл (см. разделы 4.4. и 4.8.).

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 дозу 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

Терапию препаратом РАНВЭК необходимо прервать в случае развития у пациента серьезной инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции (см. раздел 4.4.).

Прерывание терапии может потребоваться для устранения отклонений лабораторных показателей, как описано в таблице 1.

Таблица 1. 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 1×10^9 клеток/л, но можно возобновить при превышении показателем данного порогового значения	Оценить на начальном этапе, а затем не позднее, чем через 12 недель лечения. Далее следует оценивать в соответствии с индивидуальным планом ведения пациента.
Абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ)	Лечение следует прервать, если показатель АЧЛ ниже $0,5 \times 10^9$ клеток/л, 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	
Печеночные ферменты	Лечение следует прервать при подозрении на лекарственное поражение печени.	Оценить на начальном этапе, а затем в соответствии со стандартным ведением пациента.
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 почечной недостаточностью

Пациентам с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Данные о применении упацитиниба у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ограничены (см. раздел 5.2.).

Препарат РАНВЭК следует с осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, как описано в Таблице 2. Исследования применения упацитиниба у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не проводились, поэтому его не рекомендуется применять у этих пациентов.

Таблица 2. Рекомендуемая коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени

Почечной недостаточностью тяжелой степени	Показание	Рекомендованная доза
	Ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит, гигантоклеточный артериит, atopический дерматит	15 мг в день
	Язвенный колит, болезнь Крона	Индукционная доза – 30 мг в день
Поддерживающая доза – 15 мг в день		

^a расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKФ) от 15 до < 30 мл/мин/1,73 м²

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с печеночной недостаточностью 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 печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2.).

Лица 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 нежелательные реакции, включая серьезные инфекции, чаще наблюдались у людей пожилого возраста.

Из 428 пациентов с гигантоклеточным артериитом, получавших лечение в клиническом исследовании фазы 3, 350 (81,8 %) были в возрасте 65 лет и старше, а 140 (32,7 %) — в возрасте 75 лет и старше.

Из 2683 пациентов с atopическим дерматитом, получавших лечение в клинических исследованиях фазы 3, в общей сложности 115 пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Нежелательные реакции чаще наблюдались у пациентов пожилого возраста по

сравнению с молодыми пациентами, а также в группе, получавшей упадацитиниб в дозе 30 мг, по сравнению с группой, получавшей дозу 15 мг. Из 576 пациентов, которые ответили на индукционную терапию упадацитинибом в дозе 45 мг 1 раз в день 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 реакций по сравнению с более молодыми пациентами, а также в группе применения упадацитиниба в дозе 30 мг 1 раз в день по сравнению с группой применения упадацитиниба 15 мг 1 раз в день. Из 673 пациентов, которые ответили на индукционную терапию упадацитинибом 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 упадацитиниб в дозе 30 мг, наблюдалась более высокая общая частота нежелательных реакций по сравнению с более молодыми пациентами, а также по сравнению с пациентами, получавшими препарат упадацитиниб в дозе 15 мг 1 раз в день.

Ревматоидный артрит, псориатический артрит и аксиальный спондилоартрит

Данные о пациентах в возрасте 75 лет и старше ограничены (см. раздел 4.4).

Атопический дерматит

Пациентам с атопическим дерматитом в возрасте 65 лет и старше не рекомендуются дозы выше 15 мг один раз в день (см. разделы 4.4 и 4.8).

Язвенный колит и Болезнь Крона

Пациентам с язвенным колитом и болезнью Крона в возрасте 65 лет и старше при проведении поддерживающей терапии не рекомендуются дозы выше 15 мг один раз в день (см. разделы 4.4 и 4.8). Безопасность и эффективность применения упадацитиниба у пациентов в возрасте 75 лет и старше не установлены.

Дети

Атопический дерматит

Дети в возрасте от 0 до 12 лет

Безопасность и эффективность применения препарата РАНВЭК у детей с атопическим дерматитом в возрасте от 0 до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Подростки в возрасте от 12 до 18 лет

У подростков (в возрасте от 12 до 18 лет) с массой тела не менее 30 кг рекомендуемая доза составляет 15 мг.

Если у пациента отсутствует достаточный ответ на терапию дозой 15 мг один раз в день, ее следует увеличить до 30 мг один раз в день.

Следует применять минимальную эффективную дозу в качестве поддерживающей.

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

Безопасность и эффективность препарата РАНВЭК у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Гигантоклеточный артериит

Данные о применении препарата РАНВЭК у детей по показанию гигантоклеточный артериит отсутствуют.

Способ применения

Препарат РАНВЭК следует принимать внутрь один раз в день независимо от приема пищи в любое время суток. Таблетки следует глотать целиком, не ломая, не измельчая и не разжевывая, чтобы обеспечить прием всей дозы.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к упадацитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При назначении упадацитиниба целесообразно предварительно рассмотреть возможность применения альтернативных методов терапии и назначать упадацитиниб при отсутствии таковых следующим категориям пациентов:

- в возрасте 65 лет и старше;
- с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (например, пациенты, которые курят в настоящее время или курили в течение длительного времени в прошлом);
- с факторами риска злокачественных новообразований (например, наличие злокачественной опухоли в настоящее время или в анамнезе).

Применение у пациентов в возрасте 65 лет и старше

С учетом повышенного риска развития МАСЕ, злокачественных новообразований, серьезных инфекций и общей смертности у пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые были отмечены в крупном рандомизированном клиническом исследовании тофацитиниба (другой ингибитор Янус-киназы (JAK)), при назначении упадацитиниба целесообразно предварительно рассмотреть возможность применения альтернативных методов терапии и назначать упадацитиниб при отсутствии таковых.

У пациентов в возрасте 65 лет и старше риск развития нежелательных реакций повышается при приеме упадацитиниба в дозе 30 мг один раз в день. В связи с этим рекомендуемая доза для приема в течение длительного времени для данной категории пациентов составляет 15 мг один раз в день (см. разделы 4.2 и 4.8).

Иммунодепрессанты

Совместное применение с другими иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин, такролимус, ГИБП или другими ингибиторами JAK, не изучалось в клинических исследованиях, поэтому не рекомендуется, поскольку нельзя исключить риск, связанный с аддитивным иммуносупрессивным действием.

Серьезные инфекции

Сообщалось о развитии серьезных и иногда смертельных инфекций у пациентов, принимавших упадацитиниб. Наиболее распространенные серьезные инфекции, которые наблюдались при применении упадацитиниба, включали пневмонию (см. раздел 4.8.) и целлюлит. Сообщалось о случаях бактериального менингита и сепсиса у пациентов, получавших упадацитиниб. При применении упадацитиниба были отмечены такие оппортунистические инфекции, как туберкулез, мультидерматомный опоясывающий лишай, кандидоз ротовой полости/пищевода и криптококкоз.

Не следует применять упадацитиниб для лечения пациентов с серьезными инфекциями в активной форме, включая локализованные инфекции (см. раздел 4.3).

Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения упадацитиниба у пациентов:

- с хронической или рецидивирующей инфекцией;
- находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом;
- с указаниями на серьезную 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 предмет развития признаков или симптомов развития инфекции во время и после терапии упадацитинибом. В случае развития у пациента серьезной или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. В случае развития у пациента нового инфекционного заболевания во время терапии упадацитинибом необходимо быстро провести полное, подходящее для больных с ослабленным иммунитетом диагностическое обследование и начать соответствующую антимикробную терапию. Следует осуществлять тщательное наблюдение за пациентом и прервать прием упадацитиниба, если пациент не отвечает на антимикробную терапию. Возобновление приема упадацитиниба возможно после обеспечения полного контроля инфекционного заболевания.

При применении упадацитиниба в дозе 30 мг зарегистрирована более высокая частота возникновения серьезных инфекций, чем при использовании дозы 15 мг.

Поскольку частота инфекций у лиц пожилого возраста и у пациентов с сахарным диабетом в целом выше, следует соблюдать осторожность при лечении этих групп населения. У пациентов в возрасте 65 лет и старше при назначении упадацитиниба целесообразно предварительно рассмотреть возможность применения альтернативных методов терапии и назначать упадацитиниб при отсутствии таковых (см. раздел 4.2).

Туберкулез

Перед началом терапии упадацитинибом следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию упадацитинибом пациентам с активной формой туберкулеза (см. раздел 4.3). При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза или у пациентов с факторами риска заражения туберкулезом перед началом терапии упадацитинибом следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии.

Рекомендуется проконсультироваться с врачом с опытом лечения туберкулеза для решения вопроса о необходимости противотуберкулезной терапии у конкретного пациента.

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

В клинических исследованиях были отмечены случаи реактивации вирусных инфекций (например, опоясывающего герпеса) (см. раздел 4.8.). Наблюдался более высокий риск развития опоясывающего герпеса у японских пациентов, получавших упадацитиниб. Если у пациента развился опоясывающий герпес, следует рассмотреть возможность временного прерывания терапии упадацитинибом до разрешения эпизода заболевания.

Перед началом и во время терапии упадацитинибом 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 гепатита В во время приема упадацитиниба следует проконсультироваться со специалистом по лечению заболеваний печени.

Вакцинация

Данные о реакции пациентов, принимающих упадацитиниб, на вакцинирование живыми вакцинами отсутствуют. Применение живых аттенуированных вакцин во время или непосредственно перед началом терапии упадацитинибом не рекомендуется. Перед началом применения упадацитиниба всем пациентам рекомендуется пройти полную вакцинацию в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации, в том числе профилактическую вакцинацию против опоясывающего герпеса (см. раздел 5.1.).

Злокачественные новообразования

У пациентов, получавших ингибиторы JAK, включая упадацитиниб, были отмечены случаи развития лимфомы и других злокачественных новообразований.

В крупном рандомизированном исследовании с активным контролем по применению тофацитиниба (другой ингибитор JAK) у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, которые имели по меньшей мере один дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, при применении тофацитиниба наблюдалось увеличение частоты злокачественных новообразований, особенно рака легкого, лимфомы и немеланоцитарного рака кожи (НМРК) по сравнению с применением ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО).

При применении упадацитиниба в дозе 30 мг наблюдалась более высокая частота развития злокачественных новообразований по сравнению с применением упадацитиниба в дозе 15 мг.

У пациентов в возрасте 65 лет и старше, у пациентов, которые курят в настоящее время или имели длительный стаж курения в прошлом, а также у пациентов с другими факторами риска развития злокачественных новообразований (например, наличие

злокачественной опухоли в настоящее время или в анамнезе) целесообразно предварительно рассмотреть возможность применения альтернативных методов терапии и назначать упадацитиниб при отсутствии таковых.

Немеланоцитарный рак кожи

У пациентов, получавших лечение упадацитинибом, были отмечены случаи развития НМРК (см. раздел 4.8). При применении упадацитиниба в дозе 30 мг наблюдалась более высокая частота НМРК по сравнению с применением упадацитиниба в дозе 15 мг. Рекомендуются проводить регулярное обследование кожи пациентов с повышенным риском развития рака кожи.

Отклонение от нормы показателей общего анализа крови

Зарегистрированы случаи абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) $< 1 \times 10^9$ клеток/л, абсолютного числа лимфоцитов (АЧЛ) $< 0,5 \times 10^9$ клеток/л и уровня гемоглобина < 8 г/дл у ≤ 1 % пациентов в клинических исследованиях (см. раздел 4.8). Лечение не следует начинать или следует прервать у пациентов с АЧН $< 1 \times 10^9$ клеток/л, АЧЛ $< 0,5 \times 10^9$ клеток/л или с уровнем гемоглобина < 8 г/дл при стандартном ведении пациентов (см. раздел 4.2).

Перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта

В ходе клинических исследований и во время пострегистрационного применения препарата были получены сообщения о явлениях дивертикулита и перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.8).

Упадацитиниб следует с осторожностью применять у пациентов с риском развития перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта (например, пациенты с дивертикулезом, дивертикулитом в анамнезе или пациенты, принимающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кортикостероиды или опиоиды). Пациенты с активной формой болезни Крона подвержены повышенному риску развития перфорации кишечника. Пациенты, у которых впервые наблюдаются субъективные и объективные симптомы в брюшной полости, должны быть незамедлительно обследованы с целью раннего выявления дивертикулита или перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта.

Значимые сердечно-сосудистые события (MACE)

В ходе клинических исследований упадацитиниба были получены сообщения о случаях MACE.

В крупном рандомизированном исследовании с активным контролем по применению тофацитиниба (другой ингибитор JAK) у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, которые имели как минимум один дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, при применении тофацитиниба наблюдалось увеличение частоты MACE, включая смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, по сравнению с применением ингибиторов ФНО.

По этой причине у пациентов в возрасте 65 лет и старше, у пациентов, которые курят в настоящее время или ранее курили в течение длительного времени, а также у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний целесообразно предварительно рассмотреть возможность применения альтернативных методов терапии и назначать упадацитиниб при отсутствии таковых.

Липиды

Терапия упацитинибом сопровождалась увеличением концентрации липидов, включая уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (см. раздел 4.8.). При использовании терапии статинами повышенный уровень ЛПНП снижался до значений, наблюдавшихся до начала лечения, при этом данные ограничены. Влияние наблюдавшегося увеличения концентрации липидов на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, не установлено (см. инструкцию по контролю в разделе 4.2).

Повышение активности печеночных ферментов

Применение упацитиниба сопровождалось более высокой частотой повышения активности печеночных ферментов по сравнению с плацебо (см. раздел 4.8).

Активность печеночных ферментов необходимо оценить на начальном этапе, а затем в соответствии с стандартным ведением пациентов. Для выявления возможных случаев лекарственного поражения печени рекомендуется незамедлительно установить причину повышения активности печеночных ферментов.

При наблюдении во время рутинного ведения пациента повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), и подозрения на лекарственное поражение печени следует прервать терапию упацитинибом до тех пор, пока этот диагноз не будет исключен.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

В ходе клинических исследований упацитиниба были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

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 применении другого ингибитора JAK - тофацитиниба - наблюдалось дозозависимое повышение частоты развития ВТЭ, включая ТГВ и ТЭЛА, по сравнению с применением ингибиторов ФНО.

У пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний или злокачественных новообразований (см. раздел 4.4: «Значимые сердечно-сосудистые события» и «Злокачественные новообразования») целесообразно предварительно рассмотреть возможность применения альтернативных методов терапии и назначать упацитиниб при отсутствии таковых.

Следует с осторожностью применять упацитиниб у пациентов с наличием известных факторов риска ВТЭ, отличных от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или злокачественных новообразований. Факторы риска ВТЭ, отличные от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или злокачественных новообразований, включают анамнез ВТЭ, перенесенную пациентом серьезную операцию, иммобилизацию, применение комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии, а также наследственное нарушение свертываемости крови. Во время лечения упацитинибом пациентов следует периодически обследовать на предмет изменения риска ВТЭ. При возникновении признаков и симптомов ВТЭ необходимо незамедлительно обследовать пациента, и прекратить лечение у пациентов с подозрением на ВТЭ, независимо от дозы.

Окклюзия вен сетчатки

У пациентов, получавших ингибиторы JAK, включая упадацитиниб, были зарегистрированы случаи окклюзии вен сетчатки. Пациентам следует рекомендовать незамедлительно обратиться за медицинской помощью в случае развития симптомов, указывающих на окклюзию вен сетчатки.

Реакции гиперчувствительности

В ходе клинических исследований у пациентов, получавших упадацитиниб, сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности, таких как анафилаксия и ангионевротический отек. В случае возникновения клинически значимой реакции гиперчувствительности необходимо прекратить прием упадацитиниба и начать соответствующую терапию (см. разделы 4.3 и 4.8.).

Гипогликемия у пациентов, получающих лечение по поводу сахарного диабета

У пациентов, получающих лечение по поводу сахарного диабета, сообщалось о случаях гипогликемии после начала применения ингибиторов JAK, включая упадацитиниб. В случае развития гипогликемии может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов.

Остатки препарата в стуле

У пациентов, принимающих упадацитиниб, сообщалось о случаях обнаружения остатков препарата в стуле или выделениях из колостомы. В большинстве случаев речь шла об изменениях желудочного-кишечного тракта анатомического (например, илеостомы, колостомы, резекция кишечника) или функционального характера, сопровождающихся ускоренным пассажем по желудочно-кишечному тракту. Следует проинформировать пациентов о необходимости обращения к медицинскому работнику в случае повторного обнаружения остатков препарата в стуле. Необходимо обеспечить клиническое наблюдение за пациентами, а в случае недостаточного терапевтического ответа следует рассмотреть возможность проведения альтернативного лечения.

Гигантоклеточный артериит

Монотерапия упадацитинибом не должна проводиться для лечения острых рецидивов, поскольку эффективность препарата при данном состоянии не была установлена. Кортикостероиды следует назначать по решению врача и в соответствии с рекомендациями по клинической практике.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Потенциальное влияние других лекарственных средств на фармакокинетику упадацитиниба

Упадацитиниб метаболизируется в основном CYP3A4. Следовательно, на экспозицию упадацитиниба в плазме крови могут влиять лекарственные препараты, которые являются мощными ингибиторами или индукторами CYP3A4.

Совместное применение с ингибиторами CYP3A4

При совместном применении с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, позаконазолом, вориконазолом, кларитромицином и грейпфрутом) наблюдается увеличение концентраций упадацитиниба в плазме крови. В клиническом исследовании совместное применение упадацитиниба с кетоконазолом

приводило к увеличению $C_{\max}$ и AUC упадацитиниба на 70 % и 75 % соответственно. Следует с осторожностью применять упадацитиниб в дозе 15 мг один раз в день у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами CYP3A4. Упадацитиниб в дозе 30 мг один раз в день не рекомендуется принимать пациентам с атопическим дерматитом, получающим длительное лечение мощными ингибиторами CYP3A4. Для пациентов с язвенным колитом или болезнью Крона, принимающих мощные ингибиторы CYP3A4, рекомендуемая индукционная доза составляет 30 мг один раз в день, а рекомендуемая поддерживающая доза – 15 мг один раз в день (см. раздел 4.2). При длительном лечении необходимо рассмотреть средства, альтернативные мощным ингибиторам CYP3A4. Необходимо избегать приема пищи или напитков, содержащих грейпфрут, во время терапии упадацитинибом.

Совместное применение с индукторами CYP3A4

При совместном применении упадацитиниба с мощными индукторами CYP3A4 (например, рифампицином и фенитоином) наблюдается снижение концентрации упадацитиниба в плазме крови, что может привести к снижению терапевтического эффекта упадацитиниба. В клиническом исследовании совместное применение упадацитиниба после многократного применения рифампицина (мощного индуктора CYP3A) приводило к снижению $C_{\max}$ и AUC упадацитиниба примерно на 50 % и 60 % соответственно. Необходимо наблюдать пациентов на предмет изменений активности заболевания при совместном применении упадацитиниба с мощными индукторами CYP3A4.

Метотрексат и лекарственные средства, изменяющие pH (например, антациды или ингибиторы протонной помпы), не влияют на концентрацию упадацитиниба в плазме.

Потенциальное влияние упадацитиниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Многократное введение упадацитиниба в дозе 30 мг или 45 мг один раз в день здоровым участникам исследования оказывало ограниченное влияние на концентрацию мидазолама (чувствительный субстрат для CYP3A) в плазме крови (снижение AUC и $C_{\max}$ мидазолама на 24–26 %). Это указывает на то, что упадацитиниб в дозе 30 мг или 45 мг один раз в день может оказывать слабое индукционное действие на CYP3A. В клиническом исследовании AUC розувастатина и аторвастатина была снижена на 33 % и 23 % соответственно, а $C_{\max}$ розувастатина снизилась на 23 % после применения у здоровых участников исследования нескольких доз упадацитиниба по 30 мг один раз в день. Упадацитиниб не оказывал значимого влияния на $C_{\max}$ аторвастатина или на плазменную экспозицию орто-гидроксиаторвастатина (основного активного метаболита аторвастатина). Многократное введение упадацитиниба в дозе 45 мг один раз в день здоровым участникам исследования вызывало ограниченное повышение AUC и $C_{\max}$ декстрометорфана (чувствительный субстрат CYP2D6) на 30 % и 35 % соответственно, демонстрируя, что упадацитиниб в дозе 45 мг один раз в день может оказывать слабое ингибирующее действие на CYP2D6. Коррекция дозы субстратов CYP3A, субстратов CYP2D6, розувастатина или аторвастатина при совместном применении с упадацитинибом не требуется.

Упадацитиниб не оказывает значимого воздействия на концентрацию этинилэстрадиола, левоноргестрела, метотрексата или лекарственных препаратов, которые являются субстратами метаболизма CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 или CYP2C19 в плазме крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом, контрацепция у женщин

Женщинам с сохраненной детородной функцией необходимо использовать надежные методы контрацепции во время применения упадацитиниба и, по меньшей мере, в течение 4-х недель после окончания лечения. Пациентки детского возраста и/или их родители/лица, осуществляющие уход, должны быть проинформированы о необходимости обратиться к лечащему врачу, как только у пациентки начнется первая менструация во время применения упадацитиниба.

Беременность

Данные о применении упадацитиниба у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Исследования препарата на животных показали его репродуктивную токсичность. Упадацитиниб оказывал тератогенное действие при исследовании применения у крыс и кроликов, с влиянием на кости плода у крыс и на сердце плода у кроликов при внутриутробном воздействии.

Упадацитиниб противопоказан при беременности (см. раздел 4.3).

При наступлении беременности у пациентки на фоне приема упадацитиниба родителей следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли упадацитиниб или его метаболиты с грудным молоком человека. Доступные данные исследований фармакодинамики и токсического воздействия препарата на животных показали выделение упадацитиниба в молоко.

Нельзя исключить риск для новорожденных и детей грудного возраста.

Не следует применять препарат упадацитиниб во время грудного вскармливания. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении терапии упадацитинибом с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Влияние применения упадацитиниба на фертильность человека не оценивали. Доклинические исследования не показали воздействия препарата на фертильность.

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

Применение препарата РАНВЭК может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, поскольку во время лечения препаратом РАНВЭК может возникать головокружение (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях ревматоидного артрита, псориатического артрита и аксиального спондилоартрита наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 2 % пациентов как минимум для одного показания с наибольшей частотой среди представленных показаний) при применении упадацитиниба в дозе 15 мг были инфекции верхних отделов дыхательных путей (19,5 %), повышенная

концентрация креатинфосфокиназы (КФК) в крови (8,6 %), повышенный уровень аланинтрансаминазы (4,3 %), бронхит (3,9 %), тошнота (3,5 %), нейтропения (2,8 %), кашель (2,2 %), повышенный уровень аспартаттрансаминазы (2,2 %) и гиперхолестеринемия (2,2 %).

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях атопического дерматита наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 2 % пациентов) при применении упадацитиниба в дозе 15 мг или 30 мг были инфекции верхних отделов дыхательных путей (25,4 %), акне (15,1 %), простой герпес (8,4 %), головная боль (6,3 %), повышенная концентрация КФК в крови (5,5 %), кашель (3,2 %), фолликулит (3,2 %), боль в животе (2,9 %), тошнота (2,7 %), нейтропения (2,3 %), пирексия (2,1 %) и грипп (2,1 %).

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях индукционной и поддерживающей терапии упадацитинибом в дозах 45 мг, 30 мг или 15 мг при язвенном колите и болезни Крона наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 3 % пациентов) были инфекции верхних дыхательных путей (19,9 %), пирексия (8,7 %), повышенный уровень КФК в крови (7,6 %), анемия (7,4 %), головная боль (6,6 %), акне (6,3 %), опоясывающий герпес (6,1 %), нейтропения (6,0 %), сыпь (5,2 %), пневмония (4,1 %), гиперхолестеринемия (4,0 %), бронхит (3,9 %), повышенный уровень аспартатаминотрансферазы (3,9 %), утомляемость (3,9 %), фолликулит (3,6 %), повышенный уровень аланинаминотрансферазы (3,5 %), простой герпес (3,2 %) и грипп (3,2 %).

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были серьезные инфекции (см. раздел 4.4).

Профиль безопасности упадацитиниба при долгосрочном лечении был в целом схож с профилем безопасности в период плацебо-контролируемых исследований по различным показаниям.

Резюме нежелательных реакций в форме таблицы

Следующий перечень нежелательных реакций основан на опыте клинических исследований и пострегистрационного применения препарата. Ниже приведены нежелательные реакции со следующей частотой развития: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$). Показатели частоты развития, приведенные в Таблице 3, основаны на информации о наиболее часто встречающихся нежелательных реакциях на препарат РАНВЭК, о которых сообщалось в клинических исследованиях терапии ревматологических заболеваний (15 мг), атопическом дерматите (15 мг и 30 мг), язвенном колите (15 мг, 30 мг и 45 мг) или болезни Крона (15 мг, 30 мг и 45 мг). В случае значимых различий в частоте встречаемости нежелательных реакций при применении по различным показаниям соответствующая информация указана в примечаниях после таблицы.

Таблица 3. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних отделов дыхательных	Бронхит ^{a,b} Опоясывающий герпес ^a Простой герпес ^a Фолликулит	Кандидоз ротовой полости Дивертикулит Сепсис

	путей (ИВДП) ^a	Грипп Инфекция мочевыводящих путей Пневмония ^{a,h}	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Немеланоцитарный рак кожи ^f	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия ^a Нейтропения ^a Лимфопения	
Нарушения со стороны иммунной системы		Крапивница ^{c,g}	Серьезные реакции гиперчувствительности ^{a,e}
Нарушения метаболизма и питания		Гиперхолестеринемия ^{a,b} Гиперлипидемия ^{a,b}	Гипертриглицеридемия
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль ^{a,j} Головокружение	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго ^a	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель	
Желудочно-кишечные нарушения		Боль в животе ^a Тошнота	Перфорация полых органов желудочно- кишечного тракта ⁱ
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Акне ^{a,c,d,g}	Сыпь ^a	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Утомляемость Пирексия	

		Периферический отек ^{a,k}	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови Повышение уровня АЛТ ^b Повышение уровня АСТ ^b Увеличение массы тела ^g	
^a Представлен как групповой термин ^b В исследованиях лечения атопического дерматита бронхит, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, повышение уровня АЛТ и повышение активности АСТ встречались нечасто. ^c В исследованиях лечения ревматоидных заболеваний частой реакцией было акне, а крапивница встречалась нечасто. ^d В исследованиях язвенного колита акне встречалось часто. ^e Серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию и ангионевротический отек ^f Большинство явлений зарегистрировано как базальноклеточная карцинома и плоскоклеточный рак кожи ^g При болезни Крона частой реакцией было акне, а крапивница и увеличение массы тела встречались нечасто. ^h Пневмония при болезни Крона встречалась часто, а при других показаниях нечасто. ⁱ Частота основана на данных клинических исследований болезни Крона. ^j Головная боль в исследовании гигантоклеточного артериита встречалась очень часто. ^k Частота основана на данных исследования гигантоклеточного артериита.			

Описание отдельных нежелательных реакций

Ревматоидный артрит

Инфекции

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, частота развития инфекций за 12–14 недель в группе пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, составила 27,4% по сравнению с 20,9% в группе плацебо. В контролируемых исследованиях с применением метотрексата в качестве препарата сравнения частота развития инфекций за 12–14 недель в группе монотерапии препаратом упадацитиниб в дозе 15 мг составила 19,5% по сравнению с 24,0% в группе метотрексата. Общая частота развития инфекций при длительной терапии в группе пациентов, принимавших упадацитиниб 15 мг, во всех пяти клинических исследованиях III фазы (2630 пациентов) составила 93,7 случая на 100 пациенто-лет.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, частота развития серьезных инфекций за 12–14 недель в группе пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, составила 1,2% по сравнению с 0,6% в группе плацебо. В контролируемых

исследованиях с применением метотрексата в качестве препарата сравнения частота развития инфекций за 12–14 недель в группе монотерапии препаратом РАНВЭК в дозе 15 мг составила 0,6% по сравнению с 0,4% в группе метотрексата. Общая частота развития серьезных инфекций при длительной терапии в группе пациентов, принимавших упадацитиниб 15 мг, во всех пяти клинических исследованиях III фазы составила 3,8 случая на 100 пациенто-лет. Наиболее серьезной инфекцией была пневмония. При продолжительном применении препарата частота развития серьезных инфекций не нарастала.

Оппортунистические инфекции (за исключением туберкулеза)

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, частота развития оппортунистических инфекций за 12–14 недель в группе пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, составила 0,5% по сравнению с 0,3% в группе плацебо. В исследованиях с применением метотрексата в качестве препарата сравнения в группе монотерапии упадацитинибом в дозе 15 мг не было отмечено случаев развития оппортунистических инфекций в течение 12–14 недель наблюдения. Частота развития данных инфекций в группе метотрексата составила 0,2%. Общая частота развития оппортунистических инфекций при длительном лечении в группе пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, во всех пяти клинических исследованиях III фазы составила 0,6 случая на 100 пациенто-лет.

Долгосрочная частота развития опоясывающего герпеса в группе пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг, во всех пяти клинических исследованиях 3-й фазы составила 3,7 случая на 100 пациенто-лет. Большинство случаев опоясывающего герпеса были связаны с одним дерматомом и не являлись серьезными.

Повышение уровня печеночных ферментов

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, в течение 12–14 недель повышение уровня АЛТ и АСТ до значений, более чем в 3 раза превышающих верхнюю границу нормы (ВГН) по результатам хотя бы одного измерения, наблюдалось у 2,1% и 1,5% пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, по сравнению с 1,5% и 0,7% пациентов из группы плацебо. Из 22 случаев повышения уровня печеночных ферментов большинство были преходящими и не имели клинических проявлений.

В исследованиях с применением метотрексата в качестве препарата сравнения за период времени 12–14 недель повышение активности АЛТ и АСТ до значений, более чем в 3 раза превышающих ВГН по результатам хотя бы одного измерения, наблюдалось у 0,8% и 0,4 % пациентов в группе пациентов, принимавших препарат упадацитиниб в дозе 15 мг, по сравнению с 1,9% и 0,9% пациентов в группе метотрексата.

Частота и выраженность повышения активности АЛТ/АСТ не нарастала во времени, в том числе во время продленных исследований.

Повышение уровня липидов

Терапия упадацитинибом в дозе 15 мг сопровождалась повышением показателей содержания липидов в крови, включая уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП.

Соотношение уровней ЛПНП/ЛПВП не изменялось. Повышение наблюдалось через 2–4 недели лечения и сохранялось при более длительном лечении. В контролируемых исследованиях среди пациентов с исходными значениями ниже указанных пределов

наблюдались следующие категории пациентов, у которых были отмечены отклонения показателей частоты по крайней мере в одном случае в течение 12–14 недель (включая пациентов, у которых было зарегистрировано отдельное повышенное значение):

- Уровень общего холестерина $\geq 5,17$ ммоль/л (200 мг/дл): 62 % по сравнению с 31 % в группах, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг и плацебо соответственно
- Уровень холестерина ЛПНП $\geq 3,36$ ммоль/л (130 мг/дл): 42 % по сравнению с 19 % в группах, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг и плацебо соответственно
- Уровень холестерина ЛПВП $\geq 1,03$ ммоль/л (40 мг/дл): 89 % по сравнению с 61 % в группах, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг и плацебо соответственно
- Уровень триглицеридов $\geq 2,26$ ммоль/л (200 мг/дл): 25 % по сравнению с 15 % в группах, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг и плацебо соответственно.

Креатинфосфокиназа (КФК)

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, длившихся до 12–14 недель, наблюдалось повышение уровня КФК. Через 12–14 недель повышение КФК до уровня $> 5 \times \text{ВГН}$ было отмечено у 1,0% и 0,3% пациентов в группах пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг и плацебо соответственно. Большинство случаев повышения показателей до уровня $> 5 \times \text{ВГН}$ были временными и не требовали прекращения терапии. Средние уровни КФК повышались через 4 недели со средним увеличением на 60 ЕД/л через 12 недель, после чего оставались стабильными, в том числе во время более продолжительной терапии.

Нейтропения

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, длившихся до 12–14 недель, наблюдалось снижение числа нейтрофилов до показателей ниже 1×10^9 клеток/л по результатам хотя бы одного измерения у 1,1% и $< 0,1\%$ пациентов в группах, принимавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг и плацебо соответственно. В клинических исследованиях при снижении АЧН до уровня $< 1 \times 10^9$ клеток/л терапию прерывали (см. раздел 4.2). Среднее число нейтрофилов снижалось в течение 4–8 недель. Снижения числа нейтрофилов в динамике оставались стабильными на более низком уровне относительно начала исследования, в том числе во время более продолжительной терапии.

Псориатический артрит

В целом профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным псориатическим артритом, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг, соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому у пациентов с ревматоидным артритом. Наблюдались более высокая частота развития серьезных инфекций (2,6 случая на 100 пациенто-лет и 1,3 случая на 100 пациенто-лет соответственно) и повышение активности печеночных ферментов (повышение активности АЛТ 3-й степени и выше, 1,4 % и 0,4 % соответственно) у пациентов, получавших упадацитиниб в комбинации с метотрексатом, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

Аксиальный спондилоартрит

В целом профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с аксиальным спондилоартритом, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг, соответствовал профилю

безопасности, наблюдаемому у пациентов с ревматоидным артритом. Новых данных по безопасности выявлено не было.

Гигантоклеточный артериит

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с гигантоклеточным артериитом, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг, соответствовал уже известному профилю безопасности упадацитиниба.

Серьезные инфекции

В плацебо-контролируемом исследовании частота развития серьезных инфекций за 52 недели составляла 5,7 % в группе пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг, и 10,7 % в группе плацебо. Долгосрочная частота развития серьезных инфекций в группе пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг, составила 2,9 случая на 100 пациенто-лет.

Опportunистические инфекции (за исключением туберкулеза)

В плацебо-контролируемом исследовании частота развития опportunистических инфекций (за исключением туберкулеза и опоясывающего герпеса) за 52 недели составляла 1,9 % в группе пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг, и 0,9 % в группе плацебо. Долгосрочная частота развития опportunистических инфекций (за исключением туберкулеза и опоясывающего герпеса) в группе пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг, составляла 0,6 случая на 100 пациенто-лет.

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании частота развития опоясывающего герпеса за 52 недели составляла 5,3 % в группе пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг, и 2,7 % в группе плацебо. Долгосрочная частота развития опоясывающего герпеса в группе пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг, составляла 4,1 случая на 100 пациенто-лет.

Атопический дерматит

Инфекции

В плацебо-контролируемом периоде клинических исследований частота развития инфекций за 16 недель в группах пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг, составила 39% и 43% соответственно по сравнению с 30% в группе плацебо. Частота развития инфекций при длительной терапии в группе пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг, составила 98,5 и 109,6 случая на 100 пациенто-лет соответственно.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях частота развития серьезных инфекций за 16 недель в группах пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг, составила 0,8% и 0,4% соответственно по сравнению с 0,6% в группе плацебо. Частота развития серьезных инфекций при длительной терапии в группе пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг, составила 2,3 и 2,8 случая на 100 пациенто-лет соответственно.

Опportunистические инфекции (за исключением туберкулеза)

В плацебо-контролируемом периоде клинических исследований из опportunистических инфекций (за исключением ТБ и опоясывающего герпеса) сообщалось только о развитии герпетической экземы. Частота развития герпетической экземы за 16 недель в группах пациентов, получавших упадацитиниб в дозах 15 мг и 30 мг, составила 0,7 % и 0,8 % соответственно по сравнению с 0,4 % в группе плацебо. Долгосрочная частота развития герпетической экземы в группах пациентов, получавших упадацитиниб в дозах 15 мг и

30 мг, составила 1,6 и 1,8 случая на 100 пациенто-лет соответственно. Один случай кандидоза пищевода был зарегистрирован у пациента, получавшего упадацитиниб в дозе 30 мг.

Долгосрочная частота развития опоясывающего герпеса в группах пациентов, получавших упадацитиниб в дозах 15 мг и 30 мг, составила 3,5 и 5,2 случая на 100 пациенто-лет соответственно. Большинство случаев опоясывающего герпеса были связаны с одним дерматомом и не являлись серьезными.

Отклонения лабораторных показателей

Дозозависимые изменения лабораторных показателей, такие как повышение уровней АЛТ и/или АСТ (≥ 3 раза выше ВГН), уровней липидов, уровней КФК (> 5 раз выше ВГН) и нейтропения (АЧН менее 1×10^9 клеток/л), связанные с применением упадацитиниба, были сходны с наблюдаемыми в клинических исследованиях ревматологических заболеваний.

Небольшое увеличение уровня холестерина ЛПНП наблюдалось через 16 недель в исследованиях лечения атопического дерматита. Через 52 недели среднее повышение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с исходным уровнем составило 0,41 ммоль/л при применении упадацитиниба в дозе 15 мг и 0,56 ммоль/л при применении упадацитиниба в дозе 30 мг.

Язвенный колит

В целом профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с язвенным колитом, соответствовал таковому у пациентов с ревматоидным артритом.

В 16-недельный период индукционной терапии наблюдалась более высокая частота развития опоясывающего герпеса, чем в 8-недельный период.

Инфекции

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии частота инфекций в течение 8 недель в группе применения упадацитиниба в дозе 45 мг и в группе плацебо составила 20,7% и 17,5% соответственно. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии частота инфекций в течение 52 недель в группах применения упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг составила 40,4% и 44,2% соответственно, и 38,8% в группе плацебо. Долгосрочная частота инфекций для препарата РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг составила 64,5 и 77,8 случая на 100 пациенто-лет соответственно.

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии частота серьезных инфекций в течение 8 недель в группе применения препарата РАНВЭК в дозе 45 мг и группе плацебо составила 1,3%. Никаких дополнительных серьезных инфекций в течение 8-недельной дополнительной индукционной терапии препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг не наблюдалось. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии частота серьезных инфекций в течение 52 недель в группах применения препарата РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг составила 3,6% и 3,2% соответственно, и 3,3% в группе плацебо. Долгосрочная частота серьезных инфекций для препарата РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг составила 3,0 и 4,6 случая на 100 пациенто-лет. Наиболее часто регистрируемой серьезной инфекцией в исследованиях по язвенному колиту была пневмония, вызванная инфекцией COVID-19.

Оппортунистические инфекции (за исключением туберкулеза)

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии в течение 8 недель частота оппортунистических инфекций (за исключением туберкулеза и опоясывающего герпеса) в группе применения РАНВЭК в дозе 45 мг составила 0,4% и 0,3% в группе

плацебо. Никаких дополнительных оппортунистических инфекций (за исключением туберкулеза и опоясывающего герпеса) в течение 8-недельной дополнительной индукционной терапии препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг не наблюдалось. В плацебо-контролируемых исследованиях поддерживающей терапии в течение 52 недель частота оппортунистических инфекций (за исключением туберкулеза и опоясывающего герпеса) была 0,8% в группе плацебо и в группе применения РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг. Долгосрочная частота оппортунистических инфекций (за исключением туберкулеза и опоясывающего герпеса) в группах применения упацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг составила 0,3 и 0,6 случая на 100 пациенто-лет соответственно.

В плацебо-контролируемых индукционных исследованиях в течение 8 недель частота развития опоясывающего герпеса в группе применения препарата РАНВЭК в дозе 45 мг составила 0,6% и 0% в группе плацебо. Частота развития опоясывающего герпеса составила 3,9% за 16 недель лечения упацитинибом в дозе 45 мг. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии в течение 52 недель частота развития опоясывающего герпеса в группах применения упацитиниба в дозах 15 мг и 30 мг составила 4,8% и 5,6% соответственно по сравнению с 0% в группе плацебо. Долгосрочная частота опоясывающего герпеса в группах применения упацитиниба 15 мг и 30 мг составила 4,5 и 7,2 случая на 100 пациенто-лет соответственно.

Перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта

В плацебо-контролируемом периоде поддерживающего лечения перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта была зарегистрирована у 1 пациента, получавшего плацебо (1,5 на 100 пациенто-лет), и ни у одного пациента, получавшего упацитиниб в дозах 15 мг или 30 мг. В долгосрочном дополнительном исследовании о таких явлениях сообщалось у 1 пациента, получавшего упацитиниб в дозе 15 мг (0,1 на 100 пациенто-лет), и у 1 пациента, получавшего упацитиниб в дозе 30 мг (< 0,1 на 100 пациенто-лет).

Отклонения лабораторных показателей

В клинических исследованиях индукционной и поддерживающей терапии изменения лабораторных показателей, такие как повышение активности АЛТ и/или АСТ (≥ 3 раза выше ВГН), уровень КФК (> 5 раз выше ВГН), и нейтропения ($АЧН < 1 \times 10^9$ клеток/л), связанные с применением упацитиниба, были в целом сходны с наблюдаемыми в клинических исследованиях ревматологических заболеваний и атопического дерматита. Наблюдались дозозависимые изменения этих показателей, связанные с применением упацитиниба в дозах 15 мг и 30 мг.

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии в течение 8 недель снижение числа лимфоцитов ниже $0,5 \times 10^9$ клеток/л по результатам хотя бы одного измерения было зарегистрировано у 2,0 % и 0,8 % пациентов в группе применения упацитиниба в дозе 45 мг и в группе плацебо соответственно. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии в течение 52 недель снижение числа лимфоцитов ниже $0,5 \times 10^9$ клеток/л по результатам хотя бы одного измерения было зарегистрировано у 1,6 %, 1,2 % и 0,8 % пациентов в группах применения упацитиниба в дозе 15 мг, 30 мг и в группе плацебо соответственно. В клинических исследованиях при снижении АЧЛ до уровня $< 0,5 \times 10^9$ клеток/л лечение прерывали (см. раздел 4.2). Никаких значимых средних изменений количества лимфоцитов во время лечения упацитинибом с течением времени не наблюдалось.

Повышение уровней липидов наблюдалось через 8 недель лечения упацитинибом в дозе 45 мг и оставалось стабильным при более длительном лечении упацитинибом в дозах 15 мг и 30 мг. В контролируемых исследованиях индукционной терапии среди

пациентов с исходными значениями ниже указанных пределов наблюдались следующие категории пациентов, у которых были отмечены отклонения показателей частоты по меньшей мере в одном случае в течение 8 недель (включая пациентов с отдельным повышенным значением):

- Уровень общего холестерина $\geq 5,17$ ммоль/л (200 мг/дл): 49 % по сравнению с 11 % в группах, получавших упадациитиниб в дозе 45 мг и плацебо соответственно
- Уровень холестерина ЛПНП $\geq 3,36$ ммоль/л (130 мг/дл): 27 % по сравнению с 9 % в группах, получавших упадациитиниб в дозе 45 мг и плацебо соответственно
- Уровень холестерина ЛПВП $\geq 1,03$ ммоль/л (40 мг/дл): 79 % по сравнению с 36 % в группах, получавших упадациитиниб в дозе 45 мг и плацебо соответственно
- Уровень триглицеридов $\geq 2,26$ ммоль/л (200 мг/дл): 6 % по сравнению с 4 % в группах, получавших упадациитиниб в дозе 45 мг и плацебо соответственно.

Болезнь Крона

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с болезнью Крона, получавших упадациитиниб, соответствовал уже известному профилю безопасности упадациитиниба.

Серьезные инфекции

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии частота развития серьезных инфекций за 12 недель в группе пациентов, получавших упадациитиниб в дозе 45 мг, по сравнению с группой плацебо составляла 1,9 % и 1,7 % соответственно. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии частота развития серьезных инфекций за 52 недели в группах пациентов, получавших упадациитиниб в дозах 15 мг и 30 мг, составляла 3,2 % и 5,7 % соответственно по сравнению с 4,5 % в группе плацебо. Долгосрочная частота развития серьезных инфекций в группах пациентов, получавших упадациитиниб в дозах 15 мг и 30 мг, среди пациентов, которые ответили на упадациитиниб в дозе 45 мг в качестве индукционной терапии, составляла 5,1 и 7,3 случая на 100 пациенто-лет соответственно. Наиболее часто регистрируемой серьезной инфекцией в исследованиях индукционной и поддерживающей терапии была желудочно-кишечная инфекция.

Перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта

В ходе плацебо-контролируемых клинических исследований индукционной терапии III фазы были получены сообщения о перфорации органов желудочно-кишечного тракта у 1 пациента (0,1%), получавшего упадациитиниб в дозе 45 мг. В группе применения плацебо сообщений о случаях перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта на протяжении 12 недель получено не было. Среди всех пациентов, получавших упадациитиниб в дозе 45 мг ($n = 938$) в рамках исследований индукционной терапии, были получены сообщения о перфорации органов желудочно-кишечного тракта у 4 пациентов (0,4%).

В долгосрочном плацебо-контролируемом периоде было получено сообщение о перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта у 1 пациента в каждой из групп лечения: плацебо (0,7 случая на 100 пациенто-лет), упадациитиниб в дозе 15 мг (0,4 случая на 100 пациенто-лет) и упадациитиниб в дозе 30 мг (0,4 случая на 100 пациенто-лет). Среди всех пациентов, которые получали резервную терапию упадациитинибом в дозе 30 мг ($n = 336$) в долгосрочной терапии, перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта была зарегистрирована у троих (0,8 случая на 100 пациенто-лет).

Отклонения лабораторных показателей

В клинических исследованиях индукционной и поддерживающей терапии изменения лабораторных показателей, такие как повышение активности АЛТ и/или АСТ (≥ 3 раза выше ВГН), уровень КФК (> 5 раз выше ВГН), нейтропения ($АЧН < 1 \times 10^9$ клеток/л) и уровни липидов, связанные с применением упадацитиниба, были в целом сходны с наблюдаемыми в клинических исследованиях ревматологических заболеваний, атопического дерматита и язвенного колита. Наблюдались дозозависимые изменения этих показателей, связанные с применением упадацитиниба в дозах 15 мг и 30 мг.

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии в течение 12 недель снижение числа лимфоцитов ниже $0,5 \times 10^9$ клеток/л по результатам хотя бы одного измерения было зарегистрировано у 2,2 % и 2,0 % пациентов в группе применения упадацитиниба в дозе 45 мг и в группе плацебо соответственно. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии в течение 52 недель снижение числа лимфоцитов ниже $0,5 \times 10^9$ клеток/л по результатам хотя бы одного измерения было зарегистрировано у 4,6 %, 5,2 % и 1,8 % пациентов в группах упадацитиниба в дозе 15 мг, 30 мг и в группе плацебо соответственно. В клинических исследованиях при снижении АЧЛ до уровня $< 0,5 \times 10^9$ клеток/л лечение прерывали (см. раздел 4.2). Никаких значимых средних изменений количества лимфоцитов во время лечения упадацитинибом с течением времени не наблюдалось.

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии в течение 12 недель наблюдалось снижение концентрации гемоглобина до показателей ниже 8 г/дл по результатам хотя бы одного измерения у 2,7 % и 1,4 % пациентов в группе упадацитиниба в дозе 45 мг и в группе плацебо соответственно. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии в течение 52 недель наблюдалось снижение концентрации гемоглобина до показателей ниже 8 г/дл по результатам хотя бы одного измерения у 1,4 %, 4,4 % и 2,8 % пациентов в группах упадацитиниба в дозах 15 мг, 30 мг и в группе плацебо соответственно. В клинических исследованиях при снижении Нб до уровня < 8 г/дл лечение прерывали (см. раздел 4.2). Никаких значимых средних изменений концентрации гемоглобина во время лечения упадацитинибом с течением времени не наблюдалось.

Лица пожилого возраста

На основании ограниченных данных по пациентам в возрасте 65 лет и старше с атопическим дерматитом, язвенным колитом и болезнью Крона была отмечена более высокая частота развития любых нежелательных реакций при применении упадацитиниба в дозе 30 мг по сравнению с дозой 15 мг (см. раздел 4.4).

Дети

В общей сложности 541 подросток в возрасте от 12 до 17 лет с атопическим дерматитом получил лечение в рамках международных исследований III фазы ($n = 343$) и дополнительных исследований у подростков ($n = 198$); из них 264 получали препарат в дозе 15 мг и 265 — в дозе 30 мг. Профиль безопасности упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг у подростков и взрослых был сопоставим. При длительном воздействии была зарегистрирована нежелательная реакция в виде папилломы кожи у 3,4 % и 6,8 % подростков с атопическим дерматитом в группах, получавших препарат РАНВЭК в дозах 15 мг и 30 мг соответственно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга

соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

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

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +77172 235 135

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

В рамках клинических исследований максимальная доза упацитиниба была эквивалентной 60 мг по показателю суточной AUC при приеме 1 раз в день препарата пролонгированного действия. Наблюдавшиеся нежелательные реакции были сопоставимы с таковыми, наблюдавшимися при введении более низких доз. Специфической токсичности не обнаружено. Ожидалось, что около 90% введенной дозы упацитиниба (в диапазоне доз, оцениваемых в клинических исследованиях) будет выводиться в течение 24 часов. В случае передозировки рекомендуется наблюдать пациента на предмет развития признаков и симптомов развития нежелательных реакций.

Лечение

Пациентам, у которых развились нежелательные реакции, следует назначить соответствующее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы Янус-киназ (JAK).
Код АТХ: L04AF03

Механизм действия

Упадацитиниб – селективный обратимый ингибитор JAK1. JAK являются важными внутриклеточными ферментами, которые участвуют в передаче сигналов цитокинов или факторов роста, а также вовлечены в широкий спектр клеточных процессов, включая воспалительные реакции, кроветворение и иммунный надзор. Семейство ферментов JAK представлено четырьмя JAK-белками: JAK1, JAK2, JAK3 и нерецепторная тирозин-протеинкиназа (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 интерлейкин [ИЛ]-4, ИЛ-13, ИЛ-22, тимусный стромальный лимфопоэтин [TSLP], ИЛ-31 и интерферон [ИФН]- 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 (преимущественно ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-15 и ИФН- 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

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.

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.

Иммуноглобулины

В контролируемом периоде у пациентов с ревматоидным артритом во время терапии упатацитинибом наблюдалось небольшое снижение концентрации иммуноглобулина (Ig) G 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.

Высококчувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) и другие маркеры воспаления

У пациентов с ревматоидным артритом во время первой недели терапии упатацитинибом происходило значительное снижение концентрации вчСРБ 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 упатацитинибом. В исследовании поддерживающей терапии снижение вчСРБ и ФК сохранялось вплоть до 52-й недели.

Кардиоэлектрофизиология

Влияние упатацитиниба на длину интервала QTc оценивали у пациентов, получивших одну и несколько доз упатацитиниба. Упатацитиниб не вызывает удлинения интервала QTc в терапевтических и превышающих таковые концентрациях в плазме крови.

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% доверительный интервал [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.

Клиническая эффективность и безопасность

Ревматоидный артрит

Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в день изучали в следующих популяциях пациентов:

- пациенты, ранее не получавшие метотрексат;
- пациенты с недостаточным ответом на метотрексат или другие БПВП;

- пациенты с недостаточным ответом или непереносимостью хотя бы одного 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 ACR 20/50/70 за период с 12-й по 48-ю неделю по 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 по показателям ACR20 и HAQ-DI. В целом, достижение низкой активности заболевания, клинической ремиссии, ответов ACR 20/50/70 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

Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в день 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;
- 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 индекс массы тела (ИМТ), исходный уровень вЧСРБ и количество предшествующих БПВП (≤ 1 или > 1).

Аксиальный спондилоартрит

Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит

Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в день 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 терапии ГИБП. У пациентов наблюдались объективные признаки воспаления (СРБ выше верхней границы нормы и (или) признаки сакроилиита на магнитно-резонансной томографии [MPT]), 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;
- 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, продолжительность симптомов аксиального спондилоартрита без рентгенологического подтверждения, исходный уровень вЧСРБ, МРТ-признаки сакроилиита и предшествующее применение ГИБП.

Анкилозирующий спондилит (рентгенологический аксиальный спондилоартрит)

Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в день 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]);
- частичная ремиссия по ASAS;
- ответ BASDAI50;
- 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 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 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.

Гигантоклеточный артериит

Эффективность и безопасность лечения препаратом РАНВЭК в дозе 15 мг один раз в день оценивали у пациентов с гигантоклеточным артериитом в возрасте старше 50 лет с дебютом или рецидивом заболевания. Все пациенты получали фоновую терапию кортикостероидами.

Препарат РАНВЭК в дозе 15 мг и постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение 26 недель продемонстрировали превосходство в отношении достижения стойкой ремиссии без применения кортикостероидов на 52-й неделе по сравнению с плацебо и постепенным снижением дозы кортикостероидов в течение 52 недель.

У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг, отмечался более выраженный ответ на терапию по сравнению с плацебо по следующим показателям:

- Стойкая ремиссия с 12-й по 52-ю неделю;
- Стойкая полная ремиссия с 12-й по 52-ю неделю;
- Время до первого обострения заболевания в период до 52-й недели включительно;
- Кумулятивная доза кортикостероидов в период до 52-й недели включительно;
- Изменение суммарного показателя физического компонента здоровья (PCS) по опроснику SF-36 на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем;
- Изменение показателя по шкале усталости FACIT-Fatigue на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем;
- Полная ремиссия на 24-й неделе;
- Полная ремиссия на 52-й неделе;
- Доля пациентов с одним или несколькими обострениями гигантоклеточного артериита до 52-й недели включительно.

Лечение препаратом РАНВЭК в дозе 15 мг и постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение 26 недель привело к улучшению компонентов стойкой полной ремиссии без применения кортикостероидов на 52-й неделе по сравнению с плацебо и постепенным снижением дозы кортикостероидов в течение 52 недель.

У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг с постепенным снижением дозы кортикостероидов в течение 26 недель привела к улучшению компонентов устойчивой полной ремиссии без применения кортикостероидов на 52-й неделе по сравнению с плацебо на фоне схемы постепенного снижения дозы кортикостероидов в течение 52 недель.

Эффективность препарата РАНВЭК была продемонстрирована независимо от оцениваемой подгруппы, включая пол, возраст, расовую принадлежность, предшествующее применение ингибиторов интерлейкина-6, впервые выявленный или

рецидивирующий гигантоклеточный артериит, исходную дозу кортикостероидов, а также гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией или без нее.

Атопический дерматит

Применение препарата РАНВЭК в дозах 15 мг и 30 мг один раз в день 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);
- 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, 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 атопического дерматита на сон, повседневную активность и эмоциональное состояние;
- клинически значимое улучшение частоты симптомов атопического дерматита 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.

Язвенный колит

Препарат РАНВЭК в дозе 45 мг один раз в день в качестве 8-недельной индукционной терапии и 30 мг или 15 мг один раз в день 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 $\geq 30\%$ 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 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 $\leq 3,1$, 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;
- улучшение показателей качества жизни, связанного со здоровьем, согласно оценкам по опросникам FACIT-F и IBDQ;
- снижение уровней вчСРБ и ФК.

Эффективность терапии достигалась быстро: большинство пациентов, получавших РАНВЭК в дозе 45 мг 1 раз в день, достигли клинического ответа (определяемого как снижение неполного индекса aMS на ≥ 1 балл и на $\geq 30\%$ от исходного уровня при снижении RBS на ≥ 1 балл или 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 день, и которые дополнительно получали препарат РАНВЭК в дозе 45 мг 1 раз в день в течение 8 недель (всего 16 недель).

Болезнь Крона

Применение препарата РАНВЭК в дозе 45 мг 1 раз в день в качестве 12-недельной индукционной терапии и в дозе 30 мг или 15 мг 1 раз в день 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:

- клиническая ремиссия, определяемая либо как среднесуточная частота очень мягкого или жидкого стула (SF) $\leq 2,8$ и балл оценки боли в животе (APS) $\leq 1,0$, не превышающие показатели исходного уровня, либо как индекс активности болезни Крона (ИАБК) < 150 ;

- усиленный клинический ответ, определяемый как снижение $\geq 60\%$ среднесуточной частоты очень мягкого или жидкого стула (SF) и (или) снижение $\geq 35\%$ 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;
- бесстероидная клиническая и эндоскопическая ремиссия (пациенты, получавшие кортикостероиды на исходном уровне, 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);
- 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.

Среди пациентов, которые не достигли клинического ответа (определяемого как снижение среднесуточной частоты очень мягкого или жидкого стула на $\geq 30\%$ и/или снижение среднесуточного показателя боли в животе на $\geq 30\%$, оба показателя не выше исходного уровня) после 12 недель терапии препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг/в день, приблизительно половина пациентов достигли клинического ответа на 24-й неделе после проведения дополнительных 12 недель лечения препаратом РАНВЭК в дозе 30 мг/в день. Клинический ответ наблюдался при применении препарата РАНВЭК в течение как минимум 12 недель в дозе 30 мг/в день 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/в день или плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства препарата РАНВЭК представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Фармакокинетические свойства препарата РАНВЭК

Абсорбция	
Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) (ч)	2–4
Влияние пищи с высоким содержанием жиров (по сравнению с приемом натощак)	Клинически значимое влияние отсутствует AUC: ↑ 29%, максимальная концентрация (C_{max}): ↑ 39–60%
Распределение	
Связывание с белками плазмы крови (%)	52
Коэффициент распределения лекарственного вещества в крови/плазме	1,0
Биотрансформация	
Метаболизм	CYP3A4, CYP2D6 (незначительно) Активные метаболиты отсутствуют
Элиминация	
Период полувыведения в конечной фазе ($t_{1/2}$) (ч)	9–14
Выведение с мочой в неизменном виде (%) ^a	24
Выведение с калом в неизменном виде (%) ^a	38
Выведение в виде метаболитов (%) ^a	34
^a На основании введения единичной дозы раствора [^{14}C] упадацитиниба немедленного высвобождения в исследовании массового баланса.	

Линейность (нелинейность)

В терапевтическом диапазоне доз концентрация упадацитиниба в плазме крови пропорциональна дозе. Препарат достигает равновесных концентраций в плазме крови в течение 4-х дней с незначительным аккумулярованием после применения один раз в день в течение нескольких дней.

Особые группы пациентов

Нарушение почечной недостаточностью

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 почечной недостаточностью см. в разделе 4.2.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 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, псориазическим артритом, аксиальным спондилоартритом, гигантоклеточным артериитом, атопическим дерматитом, язвенным колитом и болезнью Крона.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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 8.

Таблица 8. 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/день × 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, псориазическом 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.
Рифампицин	600 мг 1 раз/день × 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 упадациитинибом по сравнению с применением упадациитиниба без совместного применения с другими лекарственными препаратами. ^b Упадациитиниб применялся в лекарственной форме с немедленным высвобождением.						

Метотрексат, ингибиторы полипептида, транспортирующего органические анионы (ОАТР) 1В, и лекарственные препараты, изменяющие pH (например, антациды или ингибиторы протонной помпы), не оказывают влияния на содержание упадациитиниба в плазме крови. Метаболический фенотип, связанный с активностью CYP2D6, не оказывает влияния на фармакокинетику упадациитиниба, что означает, что ингибиторы CYP2D6 не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию упадациитиниба в плазме крови.

Потенциальное влияние упадациитиниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Влияние упадациитиниба на концентрации других лекарственных препаратов в плазме крови приведено в Таблице 9.

Таблица 9. Изменение фармакокинетики совместно применяемых лекарственных препаратов в присутствии упадациитиниба

Совместно применяемый препарат	Режим дозирования совместно применяемого препарата	Режим дозирования упадациитиниба ^a	N	Отношение (90% ДИ) ^a		Клинический эффект
				$C_{\max}$	AUC	
Мидазолам	5 мг однократно	30 мг 1 раз/день × 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 раз/день × 10 дней	19	0,75 (0,69–0,83)	0,76 (0,69–0,83)	Коррекция дозы не требуется

Декстрометорфан	30 мг однократно	45 мг 1 раз/день × 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 раз/день × 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 раз/день × 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 упатацитинибом по сравнению с применением препарата без совместного применения с упатацитинибом.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипромеллоза 2208

Маннитол

Винная кислота

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочное покрытие Опадрай II пурпурный (Opadry® II Purple)

Поливиниловый спирт

Макрогол 3350

Тальк

Титана диоксид (E171)

Железа оксид черный (E172)

Железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Препарат в блистерах: 2 года.

Препарат во флаконах: 3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Препарат в блистерах: при температуре не выше 25 °С.

Препарат во флаконах: при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/политрифторхлорэтилена и алюминиевой фольги. По 4 блистера вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

По 30 таблеток в пластиковые флаконы, укупоренные крышкой с функцией защиты от вскрытия детьми. Во флакон вложена пластиковая емкость с влагопоглотителем. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ЭббВи»

125171, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Войковский, ш. Ленинградское, д. 16А, стр. 1

Телефон: +7 495 258-42-77

Электронная почта: russia.info@abbvie.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭббВи»

125171, Российская Федерация, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Войковский, ш. Ленинградское, д. 16А, стр. 1

Телефон: +7 495 258-42-77

E-mail: pv.russia.cis@abbvie.com

Республика Казахстан

Представительство компании «ЭббВи Биофармасьютикалс ГмбХ» в Республике Казахстан

050040, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, д. 28в, БЦ «Алатау Гранд»,

Телефон: +7 (727) 222-1481

Электронная почта: kz_ppd_pv@abbvie.com

Республика Беларусь:

Представительство компании «ЭббВи Биофармасьютикалс ГмбХ» в Республике Беларусь

220073, Республика Беларусь, г. Минск, 1-й Загородный переулок, д. 20, этаж 09, офис 0919

Телефон: + 375 17 370 79 37

Электронная почта: pv.russia.cis@abbvie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(008990)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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

CCDS 20.0