

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Упадацитиниб, 30 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: упадацитиниб.

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит 30 мг упадацитиниба (в виде гемигидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-красного цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета, допускается мраморность и наличие вкраплений от светло-желтого до коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ревматоидный артрит

Препарат Упадацитиниб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения ревматоидного артрита умеренной и высокой активности. Препарат Упадацитиниб может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

Псориатический артрит

Препарат Упадацитиниб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения активного псориатического артрита. Препарат Упадацитиниб может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с небиологическими БПВП.

Аксиальный спондилоартрит

Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит

Препарат Упадацитиниб показан для лечения активного нерентгенологического аксиального спондилоартрита у взрослых в возрасте от 18 лет с объективными признаками воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка и/или результаты магнитно-резонансной томографии), которые неадекватно ответили на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Анкилозирующий спондилит (рентгенологический аксиальный спондилоартрит)

Препарат Упадацитиниб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения активного анкилозирующего спондилита.

Атопический дерматит

Препарат Упадацитиниб показан для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых и детей в возрасте от 12 лет, которым показано лечение препаратами системного действия.

Язвенный колит

Препарат Упадацитиниб показан для лечения язвенного колита среднетяжелой и тяжелой степени активности у взрослых в возрасте от 18 лет с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью предшествующего стандартного лечения и/или биологических препаратов.

Болезнь Крона

Препарат Упадацитиниб показан для лечения активной формы болезни Крона среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых в возрасте от 18 лет с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью предшествующего стандартного лечения и/или биологических препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Ревматоидный артрит, псориатический артрит и аксиальный спондилоартрит

Рекомендуемая доза препарата Упадацитиниб составляет 15 мг один раз в сутки.

Следует рассмотреть возможность прекращения терапии у пациентов с аксиальным спондилоартритом, не достигающих ответа на терапию в период свыше 16 недель. У некоторых пациентов с первоначальным частичным ответом впоследствии могут улучшиться результаты при продолжении терапии более 16 недель.

Атопический дерматит

Рекомендуемая доза препарата Упадацитиниб – 15 мг или 30 мг один раз в сутки за один прием.

При выборе дозы рекомендуется учитывать индивидуальные особенности течения заболевания у каждого конкретного пациента. Для поддерживающей терапии следует применять минимальную эффективную дозу.

Применение в комбинации с топической терапией

Препарат Упадацитиниб можно применять в сочетании с топическими глюкокортикоидными препаратами или в монотерапии. На зоны чувствительной кожи (лицо, шея, кожа гениталий и интертригинозные зоны) можно наносить ингибиторы кальциневрина местного действия.

Язвенный колит

Индукционная терапия

Рекомендуемая индукционная доза препарата Упадацитиниб составляет 45 мг один раз в сутки за один прием в течение 8 недель.

Для пациентов, не достигших положительного терапевтического эффекта к 8-й неделе, прием препарата Упадацитиниб в дозе 45 мг один раз в сутки за один прием может быть продлен дополнительно на 8 недель. Если спустя 16 недель лечения терапевтический эффект отсутствует, следует прекратить терапию препаратом Упадацитиниб.

Поддерживающая терапия

Рекомендуемая доза препарата Упадацитиниб для поддерживающей терапии составляет

15 мг или 30 мг один раз в сутки за один прием в зависимости от индивидуальной оценки клинического состояния пациента:

- дозу 30 мг один раз в сутки может быть целесообразно назначить пациентам с тяжелым течением заболевания или пациентам, которым потребовалась 16-недельная индукционная терапия;
- доза 30 мг один раз в сутки рекомендуется пациентам, не достигшим удовлетворительного терапевтического эффекта при приеме дозы 15 мг один раз в сутки;
- в качестве поддерживающей терапии следует применять минимальную эффективную дозу.

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

Болезнь Крона

Индукционная терапия

Рекомендуемая индукционная доза препарата Упадацитиниб составляет 45 мг один раз в сутки за один прием в течение 12 недель.

Поддерживающая терапия

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

- пациентам с тяжелым течением заболевания и пациентам, не достигшим удовлетворительного терапевтического эффекта при применении дозы 15 мг один раз в сутки, может быть целесообразно назначить дозу 30 мг один раз в сутки;
- пациентам, не достигшим удовлетворительного терапевтического эффекта на начальную индукционную терапию продолжительностью 12 недель, рекомендуется назначить дозу 30 мг один раз в сутки. Если спустя 24 недели лечения терапевтический эффект отсутствует, следует прекратить терапию препаратом Упадацитиниб;
- в качестве поддерживающей терапии следует применять минимальную эффективную дозу.

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

Начало лечения

Не рекомендуется начинать терапию препаратом Упадацитиниб у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 500 клеток/мм³, абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000 клеток/мм³ или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл (см. разделы 4.4 и 4.8).

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема препарата Упадацитиниб, 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 Упадацитиниб необходимо прервать в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции (см. раздел 4.4).

Таблица 1. Рекомендованное прерывание приема препарата в связи с отклонениями лабораторных показателей

Лабораторные показатели	Рекомендации	Руководство по мониторингу
АЧН	Лечение следует прервать, если показатель АЧН ниже 1000 клеток/мм ³ , но можно возобновить при превышении показателем данного порогового значения.	Необходимо оценить на начальном этапе, а затем в соответствии с обычным ведением пациентов.
АЧЛ	Лечение следует прервать, если показатель АЧЛ ниже 500 клеток/мм ³ , но можно возобновить при превышении показателем данного порогового значения.	
Гемоглобин (Hb)	Лечение следует прервать, если показатель Hb ниже 8 г/дл, но можно возобновить при превышении показателем данного порогового значения.	
Трансаминазы печени	Лечение следует временно прервать при подозрении на медикаментозное поражение печени.	
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

Лица пожилого возраста

Из 4381 пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение в пяти клинических исследованиях фазы III, 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 III, в общей сложности 274 пациента были в возрасте 65 лет и старше. Не наблюдалось различий в эффективности между пациентами пожилого и молодого возраста. Однако побочные эффекты, включая тяжелые инфекции, чаще наблюдались у людей пожилого возраста.

Из 2485 пациентов с атопическим дерматитом, получавших лечение в клинических исследованиях фазы III, в общей сложности 115 пациентов были в возрасте 65 лет и старше.

Нежелательные явления чаще наблюдались у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами, а также в группе, получавшей упадацитиниб в дозе 30 мг, по сравнению с группой, получавшей дозу 15 мг.

Из 576 пациентов, которые ответили на индукционную терапию упадацитинибом в дозе 45 мг один раз в сутки и получали поддерживающую терапию в исследованиях язвенного колита, 52 пациента были в возрасте 65 лет и старше. У пожилых людей наблюдалась более высокая общая частота нежелательных реакций по сравнению с более молодыми пациентами, а также в группе применения упадацитиниба в дозе 30 мг один раз в сутки по сравнению с группой применения упадацитиниба 15 мг один раз в сутки.

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 явлений по сравнению с более молодыми пациентами, а также по сравнению с пациентами, получавшими упадацитиниб в дозе 15 мг один раз в сутки.

Атопический дерматит

Рекомендуемая доза препарата Упадацитиниб для пациентов в возрасте 65 лет и старше составляет 15 мг один раз в сутки.

Язвенный колит

Рекомендуемая поддерживающая доза препарата Упадацитиниб для пациентов в возрасте 65 лет и старше составляет 15 мг один раз в сутки.

Болезнь Крона

Рекомендуемая поддерживающая доза препарата Упадацитиниб для пациентов в возрасте 65 лет и старше составляет 15 мг один раз в сутки.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек легкой и умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Исследования применения упадацитиниба у пациентов с терминальной стадией болезни почек не проводились. Предполагается, что гемодиализ не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию упадацитиниба в плазме крови, так как выведение упадацитиниба в значительной степени осуществляется посредством внепочечного клиренса (см. раздел 5.2).

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

Таблица 2. Коррекция дозы упадацитиниба для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Применение препарата Упадацитиниб не рекомендовано у пациентов с тяжелым (класс С по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени (см. раздел 5.2).

Дети

Атопический дерматит

Дети до 12 лет

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Подростки (от 12 до 18 лет)

Рекомендуемая доза препарата Упадацитиниб для подростков с массой тела не менее 30 кг составляет 15 мг один раз в сутки.

Отсутствуют данные о клиническом воздействии упатацитиниба 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 у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Принимать препарат можно независимо от приема пищи.

Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая.

Пациентам, которым необходима доза 15 мг, необходимо использовать **ТОЛЬКО** 1 таблетку 15 мг.

Таблетку дозировкой 30 мг нельзя делить, если требуется доза 15 мг.

Для обеспечения подбора режима дозирования при необходимости применения упатацитиниба в дозе кратной 15 мг следует назначать препараты упатацитиниба других производителей в лекарственной форме «таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг».

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к упатацитинибу 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

Тяжелые инфекции

Сообщалось о развитии тяжелых и иногда смертельных инфекций у пациентов, принимавших упатацитиниб. Наиболее распространенные тяжелые инфекции, которые наблюдались при применении упатацитиниба, включали пневмонию и флегмону (см. раздел 4.8). При применении упатацитиниба были отмечены такие оппортунистические инфекции, как туберкулез, мультидерматомный опоясывающий лишай, кандидоз ротовой полости/пищевода и криптококкоз.

Не следует применять препарат Упадацитиниб для лечения пациентов с тяжелыми инфекциями в активной форме, включая локализованные инфекции. Следует учитывать риски

и преимущества проведения терапии до начала применения препарата Упадацитиниб у пациентов:

- с хронической или рецидивирующей инфекцией;
- находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом;
- с указаниями на тяжелую или оппортунистическую инфекцию в анамнезе;
- которые проживали или путешествовали в районах с повышенным риском инфицирования туберкулезом или эндемическим микозом;
- с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития инфекции.

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

Необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами на предмет развития признаков или симптомов развития инфекции во время и после терапии препаратом Упадацитиниб. В случае развития у пациента тяжелой или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. В случае развития у пациента нового инфекционного заболевания во время терапии препаратом Упадацитиниб необходимо быстро провести полное, подходящее для больных с ослабленным иммунитетом диагностическое обследование и начать соответствующую терапию. Следует осуществлять тщательное наблюдение за пациентом и прервать прием препарата Упадацитиниб, если пациент не отвечает на противомикробную терапию. Возобновление приема препарата Упадацитиниб возможно после обеспечения полного контроля инфекционного заболевания.

Туберкулез

Перед началом терапии препаратом Упадацитиниб следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию препаратом Упадацитиниб пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии препаратом Упадацитиниб 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 пациентов, получавших упадацитиниб, в Японии. Если у пациента развился опоясывающий герпес, следует рассмотреть возможность временного прерывания терапии препаратом Упадацитиниб до разрешения эпизода заболевания.

Перед началом и во время терапии препаратом Упадацитиниб 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 рибонуклеиновой кислоты (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 дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса гепатита В были исключены из клинических

исследований. При обнаружении ДНК гепатита В во время приема препарата Упадацитиниб 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 препаратом Упадацитиниб не рекомендуется. Перед началом применения препарата и во время терапии препаратом Упадацитиниб 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 с ревматоидным артритом повышен риск развития злокачественных новообразований, включая лимфомы. Применение иммунодепрессантов может увеличить риск развития злокачественных новообразований, включая лимфомы.

В крупном рандомизированном исследовании с активным контролем, включавшем пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, и имевших по крайней мере один дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, при применении другого ингибитора Янус-киназы (JAK) – тофацитиниба – наблюдалось увеличение частоты злокачественных новообразований, особенно рака легкого, лимфомы и немеланоцитарного рака кожи (НМРК) по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО). Более высокой частота злокачественных новообразований была преимущественно у пациентов в возрасте 65 лет и старше, а также у пациентов, которые курят в течение длительного времени или имели длительный стаж курения в прошлом.

В клинических исследованиях упадацитиниба наблюдалось развитие злокачественных новообразований (см. раздел 4.8). При приеме упадацитиниба в дозе 30 мг наблюдалась более высокая частота развития злокачественных новообразований – за счет случаев НМРК – по сравнению с приемом упадацитиниба в дозе 15 мг.

Следует оценить пользу и риск применения препарата перед началом терапии у пациентов с диагностированным злокачественным новообразованием, кроме успешно излеченного НМРК, или при рассмотрении вопроса о продолжении терапии препаратом Упадацитиниб у пациентов, у которых злокачественное новообразование развилось в ходе терапии.

Немеланоцитарный рак кожи

У пациентов, получавших лечение упадацитинибом, были отмечены случаи развития НМРК. Рекомендуется проводить регулярное обследование кожи пациентов с повышенным риском развития рака кожи.

Значимые сердечно-сосудистые события

В крупном рандомизированном исследовании с активным контролем у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имевших как минимум один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистого заболевания, при приеме другого ингибитора JAK – тофацитиниба – наблюдалась более высокая частота развития значимых сердечно-сосудистых событий (MACE), включая инфаркт миокарда, по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО. Более высокой частота MACE была преимущественно у пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе и пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, у пациентов, которые курят в течение длительного времени или имели длительный стаж курения в прошлом).

Необходимо оценить пользу и риск терапии препаратом Упадацитиниб до ее начала у

пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний или при рассмотрении вопроса о продолжении лечения препаратом Упадацитиниб у пациентов, у которых развились МАСЕ в ходе терапии.

Венозная тромбоземболия

У пациентов, принимавших ингибиторы JAK, включая упадацитиниб, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии.

В крупном рандомизированном исследовании с активным контролем у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имевших как минимум один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистого заболевания, при приеме другого ингибитора JAK – тофацитиниба – наблюдалось дозозависимое повышение частоты развития венозного тромбоза и тромбоземболии по сравнению с ингибиторами ФНО.

При возникновении данных клинических признаков необходимо прекратить терапию упадацитинибом, незамедлительно обследовать пациента и назначить соответствующее лечение.

Реакции гиперчувствительности

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

Перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта

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

Препарат Упадацитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском перфорации полых органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулярной болезнью, пациентов с дивертикулитом в анамнезе и пациентов, принимающих НПВП, кортикостероиды или опиоиды). Пациенты, у которых впервые наблюдаются субъективные и объективные симптомы в брюшной полости, должны быть незамедлительно обследованы для раннего выявления перфорации полых органов ЖКТ.

Лабораторные показатели

Нейтропения

Терапия упадацитинибом сопровождалась увеличением частоты развития нейтропении (АЧН менее 1000 клеток/мм³). Прямая связь между количеством нейтрофилов и возникновением тяжелых инфекций не установлена.

Лимфопения

В клинических исследованиях упадацитиниба наблюдались случаи снижения АЧЛ до значений менее 500 клеток/мм³. Не было установлено связи между снижением количества лимфоцитов до нижней границы нормы с развитием тяжелой инфекции.

Анемия

В клинических исследованиях упадацитиниба отмечены случаи снижения уровня гемоглобина до 8 г/дл и ниже.

Большинство упомянутых выше изменений лабораторных показателей были преходящими и достигали нормы при временном прерывании терапии.

Необходимо оценить на начальном этапе, а затем в соответствии с обычным ведением пациентов, целесообразность применения препарата Упадацитиниб. Лечение не следует начинать или следует временно прервать у пациентов, которые соответствуют критериям, указанным в таблице 1 (см. раздел 4.2).

Липиды

Терапия упадацитинибом 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. Влияние наблюдавшегося увеличения концентрации липидов на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний не установлено. Пациентов следует наблюдать через 12 недель после начала терапии и далее в соответствии с клиническими рекомендациями по гиперлипидемии.

Повышение активности печеночных ферментов

Терапия упадацитинибом сопровождалась увеличением частоты повышения уровня печеночных ферментов по сравнению с приемом плацебо.

Необходимо оценить на начальном этапе, а затем в соответствии с обычным ведением пациентов, целесообразность применения препарата Упадацитиниб. Рекомендуется незамедлительно изучить причину повышения уровня печеночных ферментов, чтобы выявить возможные случаи медикаментозного поражения печени.

Если во время рутинного ведения пациента наблюдается повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) и есть подозрение на медикаментозное поражение печени, следует прервать терапию препаратом Упадацитиниб до тех пор, пока этот диагноз не будет исключен.

Иммунодепрессанты

Совместное применение упадацитиниба с другими иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус, генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или другими ингибиторами JAK, не изучалось в клинических исследованиях, поэтому не рекомендуется, поскольку нельзя исключить риск, связанный с аддитивным иммуносупрессивным действием.

Гипогликемия у пациентов, получающих лечение от диабета

Были сообщения о гипогликемии после начала приема ингибиторов JAK, включая упадацитиниб, у пациентов, получавших лечение от диабета. В случае возникновения гипогликемии может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Мощные ингибиторы цитохрома P450 (CYP) 3A4

При совместном применении упадацитиниба с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином и грейпфрутом) наблюдается увеличение концентрации упадацитиниба в плазме крови (см. раздел 5.2).

Следует с осторожностью применять препарат Упадацитиниб в дозе 15 мг один раз в сутки у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами CYP3A4. Препарат Упадацитиниб в дозе 30 мг один раз в сутки не рекомендуется принимать пациентам с атопическим дерматитом, получающим длительное лечение мощными ингибиторами CYP3A4. Для пациентов с язвенным колитом или болезнью Крона, принимающих мощные

ингибиторы СYP3A4, рекомендуемая индукционная доза составляет 30 мг один раз в сутки, а рекомендуемая поддерживающая доза – 15 мг один раз в сутки. Необходимо избегать приема пищи или напитков, содержащих грейпфрут, во время терапии препаратом Упадацитиниб.

Мощные индукторы СYP3A4

При совместном применении препарата Упадацитиниб с мощными индукторами СYP3A4 (например, рифампицин) наблюдается снижение концентрации упадацитиниба в плазме крови. Совместное применение может привести к снижению терапевтического эффекта препарата Упадацитиниб (см. раздел 5.2). Необходимо наблюдать пациентов на предмет изменений состояния здоровья при совместном применении препарата Упадацитиниб с мощными индукторами СYP3A4.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

В исследованиях эмбриофетального развития на животных упадацитиниб оказывал тератогенное действие на крыс и кроликов.

Женщинам с сохраненной детородной функцией необходимо использовать надежные методы контрацепции во время применения препарата Упадацитиниб и, по меньшей мере, в течение 4-х недель после окончания лечения.

Беременность

Данные о применении упадацитиниба у беременных женщин ограничены. Полученных данных недостаточно для информирования о рисках развития врожденных дефектов и выкидышей, связанных с применением данного лекарственного препарата.

Согласно результатам исследований на животных, упадацитиниб может оказывать влияние на развитие плода.

В эмбриофетальных исследованиях токсического воздействия у крыс и кроликов упадацитиниб оказывал тератогенное действие в случае, если животные получали упадацитиниб в период органогенеза в дозе, в 1,6 и 15 раз превышающей клиническую дозу 15 мг, в 0,8 и 7,6 раз превышающей клиническую дозу 30 мг и в 0,6 и 6 раз превышающей клиническую дозу 45 мг для крыс и кроликов соответственно. Согласно результатам исследования пре- и постнатального развития на крысах, применение упадацитиниба не оказывало токсического воздействия на самок и детенышей.

Предполагаемый риск развития серьезных врожденных дефектов и выкидышей для беременных женщин неизвестен. Во время любой беременности сохраняется риск развития врожденного дефекта, выкидыша или других неблагоприятных последствий.

Риск для матери и/или эмбриона/плода, связанный с болезнью

Опубликованные данные свидетельствуют о том, что повышение активности заболевания связано с риском развития неблагоприятных исходов беременности у женщин с ревматоидным артритом. Неблагоприятные исходы беременности включают преждевременные роды (до 37 недели беременности), низкую массу тела при рождении (менее 2500 г) и малый вес для гестационного возраста при рождении.

Лактация

Неизвестно, выделяются ли упадацитиниб или его метаболиты с грудным молоком человека. Доступные данные исследований фармакодинамики и токсического воздействия 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.

Фертильность

Исследования у крыс не показали негативного воздействия упадацитиниба на репродуктивную функцию самцов и самок с репродуктивным потенциалом.

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

Препарат Упадацитиниб не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Ревматоидный артрит

Всего в рамках клинических исследований 4443 пациента с ревматоидным артритом получали терапию упадацитинибом, что соответствует 5263 пациенто-лет. Из всех пациентов 2972 принимали упадацитиниб в течение, по крайней мере, одного года. В исследованиях III фазы 2630 пациентов получали, по крайней мере, одну дозу упадацитиниба 15 мг, из которых 1607 пациентов принимали его в течение одного года.

Были объединены данные трех плацебо-контролируемых исследований (1035 пациентов, принимавшие по 15 мг упадацитиниба один раз в день, и 1042 пациентов, принимавших плацебо), для оценки безопасности применения упадацитиниба в дозе 15 мг в сравнении с плацебо в течение 12–14 недель с момента начала терапии.

Ниже перечислены нежелательные реакции со следующей частотой развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$). Внутри каждой группы частоты развития нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 3. Сведения о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях упадацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних отделов дыхательных путей*		Пневмония Опоясывающий герпес Простой герпес** Кандидоз ротовой полости
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Нейтропения	
Нарушения метаболизма и питания		Гиперхолестеринемия	Гипертриглицеридемия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель	

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Пирексия	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышенная концентрация креатинфосфокиназы (КФК) в крови Повышенный уровень АЛТ Повышенный уровень АСТ Увеличение массы тела	
* Включает острый синусит, ларингит, назофарингит, боль в ротоглотке, фарингит, фаринготонзиллит, ринит, синусит, тонзиллит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей. ** Включает простой герпес и герпес слизистых оболочек ротовой полости.			

Псориатический артрит

В общей сложности 1827 пациентов с псориатическим артритом получали терапию упадацитинибом в ходе клинических исследований, что соответствует 1639,2 пациенто-лет экспозиции, из них 722 пациента подвергались воздействию упадацитиниба в течение периода не менее года. В данных исследованиях III фазы 907 пациентов получили хотя бы одну дозу 15 мг упадацитиниба, и из них 359 пациентов подвергались воздействию упадацитиниба в течение не менее года.

Были объединены данные двух плацебо-контролируемых исследований (640 пациентов получали упадацитиниб в дозе 15 мг один раз в сутки и 635 пациентов получали плацебо) для оценки безопасности применения упадацитиниба в дозе 15 мг в сравнении с плацебо в течение 24 недель с момента начала лечения.

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным псориатическим артритом, получавших терапию упадацитинибом в дозе 15 мг, был сопоставим с профилем безопасности, наблюдаемым у пациентов с ревматоидным артритом. На протяжении 24 недель плацебо-контролируемого периода частота возникновения опоясывающего герпеса и простого герпеса была более 1 % (1,1 % и 1,4 % соответственно) при терапии упадацитинибом в дозе 15 мг, и 0,8 % и 1,3 % соответственно – при применении плацебо. У пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг, также наблюдалась более высокая заболеваемость акне и бронхитом (1,3 % и 3,9 % соответственно) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0,3 % и 2,7 % соответственно).

Аксиальный спондилоартрит

Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит

В общей сложности 187 пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом получали упадацитиниб в дозе 15 мг в клиническом исследовании (116,6 пациенто-лет экспозиции), из которых 35 пациентов получали упадацитиниб в дозе 15 мг на протяжении периода не менее одного года.

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом, получавших упадацитиниб в дозе

15 мг, соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому у пациентов с ревматоидным артритом. Новых данных по безопасности выявлено не было.

Анкилозирующий спондилит

В общей сложности 596 пациентов с анкилозирующим спондилитом получали упадацитиниб в дозе 15 мг в двух клинических исследованиях (577,3 пациенто-лет экспозиции), из которых 228 человек подвергались воздействию упадацитиниба в дозе 15 мг на протяжении периода не менее года.

В целом профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активной формой анкилозирующего спондилита, получавших в качестве терапии упадацитиниб в дозе 15 мг, был сопоставим с профилем безопасности, наблюдаемым у пациентов с ревматоидным артритом. Новых данных по безопасности выявлено не было.

Атопический дерматит

Всего в ходе клинических исследований упадацитиниб принимали 2893 пациента с атопическим дерматитом (приблизительно 2096 пациенто-лет экспозиции), из которых 614 пациентов принимали упадацитиниб в течение не менее одного года. В рамках трех международных исследований III фазы 1238 пациентов получили хотя бы одну дозу упадацитиниба 15 мг, из которых 246 принимали указанную дозу в течение не менее 1 года, и 1242 пациента приняли хотя бы одну дозу упадацитиниба 30 мг, из которых 263 пациента принимали указанную дозу в течение не менее 1 года.

Для оценки безопасности упадацитиниба в дозах 15 мг и 30 мг по сравнению с плацебо в течение 16 недель после начала лечения были объединены данные четырех международных плацебо-контролируемых исследований (899 пациентов получали упадацитиниб в дозе 15 мг один раз в сутки, 906 пациентов – упадацитиниб в дозе 30 мг один раз в сутки, 902 пациента – плацебо).

Ниже перечислены нежелательные реакции со следующей частотой развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$). Внутри каждой группы частоты развития нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 4. Сведения о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях упадацитиниба у пациентов с атопическим дерматитом

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних отделов дыхательных путей ^a	Простой герпес ^b Опоясывающий герпес Фолликулит Грипп	Пневмония Кандидоз ротовой полости
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			НМРК ^d
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Нейтропения Анемия	

Нарушения метаболизма и питания			Гиперхолестеринемия Гипертриглицеридемия
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота Боль в животе ^c	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Акне	Крапивница	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Пирексия Утомляемость	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышенная концентрация КФК в крови Увеличение массы тела	Повышенный уровень АЛТ Повышенный уровень АСТ
^a Включает ларингит, вирусный ларингит, назофарингит, боль в ротоглотке, фарингеальный абсцесс, фарингит, стрептококковый фарингит, фаринготонзиллит, инфекцию дыхательных путей, вирусную инфекцию дыхательных путей, ринит, риноларингит, синусит, тонзиллит, бактериальный тонзиллит, инфекцию верхних отделов дыхательных путей, вирусный фарингит, вирусную инфекцию верхних отделов дыхательных путей. ^b Включает генитальный герпес, простой генитальный герпес, герпетический дерматит, герпесную инфекцию глаз, простой герпес, герпесную инфекцию носовой полости, инфекцию простого герпеса в глазах, герпесвирусную инфекцию, герпес ротовой полости. ^c Включает боль в животе и боль в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. ^d Представлен как групповой термин.			

При долгосрочном применении профиль безопасности упадацитиниба остается сходным с его профилем безопасности в течение 16 недель применения.

Язвенный колит

Применение упадацитиниба изучалось у пациентов с язвенным колитом среднетяжелой и тяжелой степени активности в одном клиническом исследовании фазы IIb и трех клинических исследованиях III фазы (UC-1, UC-2 и UC-3), которые представляли собой рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования и долгосрочное расширенное исследование с участием 1304 пациентов, что составило 1821 пациенто-лет, из которых в общей сложности 721 пациент получал упадацитиниб не менее одного года.

В исследованиях индукционной терапии (IIb фаза, UC-1 и UC-2) 719 пациентов получили хотя бы одну дозу упадацитиниба 45 мг, из них 513 человек – в течение 8 недель, а 127 человек – до 16 недель.

В исследовании поддерживающей дозы UC-3 и долгосрочном расширенном исследовании 285 пациентов получили хотя бы одну дозу упадацитиниба 15 мг, из них

131 пациент получал упадацитиниб не менее одного года, и 291 пациент получил хотя бы одну дозу упадацитиниба 30 мг, из них 137 пациентов получали упадацитиниб не менее одного года.

Ниже перечислены нежелательные реакции со следующей частотой развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$). Внутри каждой группы частоты развития нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 5. Сведения о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях упадацитиниба у пациентов с язвенным колитом

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей ^a	Опоясывающий герпес ^a Простой герпес ^a Фолликулит Грипп	Пневмония ^a
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		НМРК ^{a,b}	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Нейтропения ^a Лимфопения ^a	
Нарушения метаболизма и питания		Гиперхолестеринемия ^a Гиперлипидемия ^a	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне ^a Сыпь ^a	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Пирексия	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышенный уровень КФК в крови Повышенный уровень АЛТ Повышенный уровень АСТ	
^a Представлен как групповой термин.			
^b О нежелательной реакции сообщалось при применении дозы 30 мг.			

Болезнь Крона

Упадацитиниб был изучен у пациентов со среднетяжелой или тяжелой активной формой болезни Крона в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (БК-1, БК-2 и БК-3), в которых приняли участие 833 пациента. В данных исследованиях общая величина воздействия упадацитиниба составила 1203 пациенто-года, из которых в общей сложности 536 пациентов получали препарат не менее одного года.

В исследованиях индукционной терапии (БК-1 и БК-2) 674 пациента получили хотя бы одну дозу упадацитиниба 45 мг, во время плацебо-контролируемого периода, из них

592 пациента получали упадацитиниб в течение 12 недель, и 142 пациента получили хотя бы одну дозу упадацитиниба 30 мг, во время дополнительного периода терапии.

В исследовании поддерживающей дозы БК-3 221 пациент получил хотя бы одну дозу упадацитиниба 15 мг, из них 89 пациентов получали препарат не менее одного года, и 229 пациентов получили хотя бы одну дозу упадацитиниба 30 мг, из них 107 пациентов получали препарат не менее одного года.

В целом, профиль безопасности, который наблюдался у пациентов с болезнью Крона, получавших лечение упадацитинибом, согласовывался с установленным профилем безопасности упадацитиниба.

Ниже перечислены нежелательные реакции со следующей частотой развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$). Внутри каждой группы частоты развития нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 6. Сведения о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях упадацитиниба у пациентов с болезнью Крона

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей ^a	Бронхит ^a Опоясывающий герпес ^a Простой герпес ^a Фолликулит Грипп Пневмония ^a	Кандидоз полости рта
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			НМРК ^{a,b}
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия ^a Нейтропения ^a	
Нарушения метаболизма и питания		Гиперхолестеринемия ^a Гиперлипидемия ^a	
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль ^a	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне ^a	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Утомляемость Пирексия	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышенный уровень КФК в крови Повышенный уровень АЛТ	

		Повышенный уровень АСТ	
^a Представлен как групповой термин.			
^b О нежелательной реакции сообщалось при применении дозы 30 мг.			

Опыт пострегистрационного применения

Во время пострегистрационного применения упадацитиниба были выявлены следующие нежелательные реакции. Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно из популяции неопределенного размера, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с воздействием упадацитиниба.

- Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

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 упадацитинибом 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 тяжелых 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 упадацитинибом в дозе 15 мг составила 0,6 % по сравнению с 0,4 % в группе метотрексата. Общая частота развития тяжелых 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 распространенными серьезными инфекциями были пневмония и флегмона. При продолжительном применении препарата частота развития тяжелых инфекций не нарастала.

Туберкулез

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, не наблюдалось случаев активного туберкулеза ни в одной из групп. В исследованиях, где в качестве препарата сравнения применялся метотрексат, не было отмечено случаев развития туберкулеза как в группе монотерапии упадацитинибом в дозе 15 мг, так и в группе метотрексата в течение 12–14 недель наблюдения. Общая частота развития активного туберкулеза при длительном лечении в группе упадацитиниба в дозе 15 мг во всех пяти клинических исследованиях III фазы составила 0,1 случая на 100 пациенто-лет.

Опportunистические инфекции (за исключением туберкулеза)

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, частота развития опportunистических 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.

Злокачественные новообразования

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, частота развития злокачественных новообразований, за исключением НМРК, в группе пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, составила < 0,1 % по сравнению с < 0,1 % в группе плацебо за 12–14 недель наблюдения. В контролируемых исследованиях с применением метотрексата в качестве препарата сравнения частота развития злокачественных новообразований на 12–14 неделях наблюдения в группе монотерапии упадацитинибом в дозе 15 мг составила 0,6 % по сравнению с 0,2 % в группе метотрексата. Общая частота развития злокачественных новообразований при длительном лечении в группе пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, за исключением НМРК, в программе клинического исследования составила 0,8 случая на 100 пациенто-лет.

Перфорация полых органов ЖКТ

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, частота развития перфорации полых органов ЖКТ в группе пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, составила 0,2 % по сравнению с 0 % в группе плацебо. В контролируемых исследованиях с применением метотрексата в качестве препарата сравнения в течение 12–14 недель не было отмечено случаев развития перфорации полых органов ЖКТ в группе монотерапии упадацитинибом в дозе 15 мг и в группе метотрексата. Общая частота развития перфорации полых органов ЖКТ при длительной терапии в группе пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, во всех пяти клинических исследованиях III фазы составила 0,08 случая на 100 пациенто-лет.

Тромбоз

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, было отмечено 2 случая (0,2 %) развития венозной тромбоэмболии (легочной эмболии или тромбоза глубоких вен) в группе пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, по сравнению с 1 случаем (0,1 %) в группе плацебо. В контролируемых исследованиях с применением метотрексата в качестве препарата сравнения в течение 12–14 недель сообщалось об 1 случае развития венозной тромбоэмболии (0,2 %) в группе монотерапии упадацитинибом в дозе 15 мг и ни одного случая в группе метотрексата. Общая частота развития венозной тромбоэмболии 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.

Повышение активности печеночных трансаминаз

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, в течение 12–14 недель повышение активности 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. Большинство случаев повышения активности печеночных трансаминаз 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 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, ЛПНП и ЛПВП. Отношение ЛПНП/ЛПВП не изменялось. Повышение исходного уровня холестерина ЛПНП и ЛПВП достигло максимума к 8-й неделе и после этого оставалось стабильным. В контролируемых исследованиях, длившихся до 12–14 недель, отмечены следующие отклонения показателей в группе пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг:

- средний уровень холестерина ЛПНП увеличился на 0,38 ммоль/л;
- средний уровень холестерина ЛПВП увеличился на 0,21 ммоль/л;
- соотношение средних уровней ЛПНП/ЛПВП оставалось стабильным;
- среднее содержание триглицеридов увеличилось на 0,15 ммоль/л.

Повышение уровня 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 $> 5 \times$ ВГН было отмечено у 1,0 % и 0,3 % пациентов в группах, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, и плацебо соответственно. Большинство случаев повышения показателей до уровня $> 5 \times$ ВГН были временными и не требовали прекращения терапии. Средние уровни КФК повышались через 4 недели, 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 1000 клеток/мм³ по результатам хотя бы одного измерения у 1,1 % и $< 0,1$ % пациентов в группах, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, и плацебо соответственно. В клинических исследованиях при снижении АЧН до уровня < 1000 клеток/мм³ терапию прерывали. Характер и частота снижения числа нейтрофилов оставались стабильными на более низком уровне относительно начала исследования, в том числе во время более продолжительной терапии.

Лимфопения

В плацебо-контролируемых исследованиях, длившихся до 12–14 недель, наблюдалось снижение числа лимфоцитов до показателей ниже 500 клеток/мм³ по результатам хотя бы одного измерения у 0,9 % и 0,7 % пациентов в группах, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг и плацебо соответственно.

Анемия

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, длившихся до 12–14 недель, наблюдалось снижение уровня гемоглобина до показателей ниже 8 г/дл по результатам хотя бы одного измерения у $< 0,1\%$ пациентов в обеих группах: принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг и в

группе плацебо.

Атопический дерматит

Инфекции

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях 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 123,7 и 139,1 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 2,4 и 3,4 случая на 100 пациенто-лет соответственно. Наиболее часто как о серьезной инфекции сообщалось о пневмонии.

Туберкулез

В течение 16 недель в плацебо-контролируемых клинических исследованиях не наблюдалось случаев активного туберкулеза ни в одной из групп. Общая частота развития туберкулеза при длительном лечении в группах упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг составила 0,1 случая на 100 пациенто-лет.

Оппортунистические инфекции (за исключением туберкулеза)

В ходе международных исследований по лечению атопического дерматита из оппортунистических инфекций сообщалось только о развитии герпетической экземы (за исключением туберкулеза и опоясывающего герпеса). В плацебо-контролируемых клинических исследованиях частота развития герпетической экземы за 16 недель в группах пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг, составила 0,7 % и 0,8 % соответственно по сравнению с 0,4 % в группе плацебо. Частота развития герпетической экземы при длительном лечении в группах пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг, составила 2,1 и 2,2 случая на 100 пациенто-лет соответственно.

Частота развития опоясывающего герпеса при длительном лечении в группах пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг, составила 3,8 и 5,3 случая на 100 пациенто-лет соответственно.

Злокачественные новообразования

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях частота развития злокачественных новообразований (за исключением немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)) за 16 недель в группах пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг, составила 0 % и 0,4 % соответственно по сравнению с 0 % в группе плацебо. Частота развития злокачественных новообразований (за исключением НМРЛ) при длительном лечении в группах пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг, составила 0 и 0,7 случая на 100 пациенто-лет соответственно.

Перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта

Не было отмечено случаев развития перфорации полых органов ЖКТ в какой-либо из групп лечения.

Тромбоз

В плацебо-контролируемых исследованиях за 16 недель в группах пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг, отсутствовали явления венозной тромбоэмболии

(тромбоэмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен) по сравнению с 1 явлением (0,1 %) в группе плацебо. Частота развития явлений венозной тромбоэмболии при длительном лечении в группах пациентов, принимавших упадацитиниб в исследованиях лечения атопического дерматита, составила менее 0,1 случая на 100 пациенто-лет.

Повышение активности печеночных трансаминаз

В плацебо-контролируемых исследованиях за период до 16 недель повышение активности АЛТ до значений, более чем в 3 раза превышающих ВГН по результатам хотя бы одного измерения, наблюдалось у 0,7 %, 1,4 % и 1,1 % пациентов в группах пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, 30 мг и плацебо соответственно. В этих исследованиях повышение активности АСТ до значений, более чем в 3 раза превышающих ВГН по результатам хотя бы одного измерения, наблюдалось у 1,2 %, 1,1 % и 0,9 % пациентов в группах пациентов, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, 30 мг и плацебо соответственно. Большинство случаев повышения активности печеночных трансаминаз были преходящими и не имели клинических проявлений. Частота и выраженность повышения активности АЛТ/АСТ не нарастала во времени, в том числе во время долгосрочных дополнительных исследований.

Повышение уровня липидов

Терапия упадацитинибом сопровождалась дозозависимым повышением показателей содержания липидов в крови, включая уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП. В контролируемых исследованиях в период до 16 недель отмечены следующие изменения уровней липидов относительно исходного уровня:

- средний уровень холестерина ЛПНП увеличился на 0,21 ммоль/л и 0,34 ммоль/л в группах применения упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг соответственно;
- средний уровень холестерина ЛПВП увеличился на 0,19 ммоль/л и 0,24 ммоль/л в группах применения упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг соответственно;
- соотношение средних уровней ЛПНП/ЛПВП оставалось стабильным;
- среднее содержание триглицеридов увеличилось на 0,09 ммоль/л в группах применения упадацитиниба в дозах 15 мг и 30 мг.

После недели 16 наблюдались незначительные повышения уровня холестерина ЛПНП.

Повышение уровня КФК

В плацебо-контролируемых исследованиях в период до 16 недель наблюдалось дозозависимое повышение уровня КФК. В течение 16 недель повышение значений КФК $> 5 \times$ ВГН наблюдалось у 3,3 %, 4,4 % и 1,7 % пациентов в группах применения упадацитиниба в дозе 15 мг, 30 мг и плацебо соответственно. Большинство случаев повышения показателей до уровня $> 5 \times$ ВГН были временными и не требовали прекращения терапии.

Нейтропения

В плацебо-контролируемых исследованиях в период до 16 недель наблюдалось снижение числа нейтрофилов до показателей ниже 1000 клеток/мм³ по результатам хотя бы одного измерения у 0,4 %, 1,3 % и 0 % пациентов в группах, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, 30 мг и плацебо соответственно. При АЧН ниже 1000 клеток/мм³ лечение в рамках клинического исследования прерывали. Характер и частота снижения числа нейтрофилов оставались стабильными на более низком уровне относительно начала исследования, в том числе во время более продолжительной терапии.

Лимфопения

В плацебо-контролируемых исследованиях в период до 16 недель наблюдалось снижение числа лимфоцитов до показателей ниже 500 клеток/мм³ по результатам хотя бы одного

измерения у 0,1 %, 0,3 % и 0,1 % пациентов в группах, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, 30 мг и плацебо соответственно.

Анемия

В плацебо-контролируемых исследованиях наблюдалось снижение уровня гемоглобина до показателей ниже 8 г/дл по результатам хотя бы одного измерения у 0 %, 0,1 % и 0 % пациентов в группах, принимавших упадацитиниб в дозе 15 мг, 30 мг и плацебо соответственно.

Язвенный колит

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 38,4 % и 40,6 % соответственно, и 37,6 % в группе плацебо. Долгосрочная частота инфекций для упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг составила 73,8 и 82,6 случаев на 100 пациенто-лет соответственно.

Серьезные инфекции

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии частота серьезных инфекций в течение 8 недель в группе применения упадацитиниба в дозе 45 мг и группе плацебо составила 1,3 % и 1,3 % соответственно. Никаких дополнительных серьезных инфекций в течение 8-недельной дополнительной индукционной терапии упадацитинибом в дозе 45 мг не наблюдалось. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии частота серьезных инфекций в течение 52 недель в группах применения упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг составила 3,2 % и 2,4 % соответственно, и 3,3 % в группе плацебо. Долгосрочная частота серьезных инфекций для упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг составила 4,1 и 3,9 случаев на 100 пациенто-лет.

Наиболее часто регистрируемой серьезной инфекцией в исследованиях по язвенному колиту была пневмония, вызванная инфекцией COVID-19.

Туберкулез

В ходе клинических исследований язвенного колита был зарегистрирован 1 случай активной формы туберкулеза у пациента, принимавшего упадацитиниб в дозе 15 мг, во время долгосрочного расширенного исследования.

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 упадацитиниба 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 упадацитинибом 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) в группе применения упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг составила 0,8 % и 0,4 % соответственно и 0,8 % в группе плацебо. Долгосрочная частота оппортунистических инфекций (за исключением туберкулеза и опоясывающего герпеса) в группах применения упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг составила 0,6 и 0,3 случая на 100 пациенто-лет соответственно.

В плацебо-контролируемых индукционных исследованиях в течение 8 недель частота развития опоясывающего герпеса в группе применения упадацитиниба 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 дозе 15 мг и 30 мг составила 4,4 % и 4,0 % соответственно по сравнению с 0 % в группе плацебо.

Долгосрочная частота опоясывающего герпеса в группах применения упацитиниба 15 мг и 30 мг составила 5,7 и 6,3 случая на 100 пациенто-лет соответственно.

Злокачественные новообразования

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии не было сообщений о злокачественных новообразованиях. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии частота злокачественных новообразований (кроме НМРК) в группах применения упацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг составила 0,4 % и 0,8 % соответственно и 0,4 % в группе плацебо. Долгосрочная частота возникновения злокачественных новообразований, кроме НМРК, для упацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг составила 0,3 и 1,0 случая на 100 пациенто-лет соответственно.

Перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта

В ходе клинических исследований язвенного колита был зарегистрирован 1 случай перфорации полых органов ЖКТ у пациента, принимавшего упацитиниб в дозе 15 мг во время долгосрочного расширенного исследования.

Тромбоз

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии частота венозных тромбозов (тромбоэмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен) в течение 8 недель в группе применения упацитиниба в дозе 45 мг составила 0,1 % и 0,3 % в группе плацебо. Дополнительных случаев венозного тромбоза при длительной индукционной терапии упацитинибом в дозе 45 мг не зарегистрировано. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии частота венозных тромбозов в течение 52 недель в группах применения упацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг составила 0,8 % и 0,8 % соответственно и 0 % в группе плацебо. Долгосрочная частота возникновения венозных тромбозов при применении упацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг составила 1,0 и 0,7 случаев на 100 пациенто-лет соответственно.

Повышение активности трансаминаз печени

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии в течение 8 недель повышение уровня АЛТ и АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ по результатам хотя бы одного измерения наблюдалось у 1,5 % и 1,5 % пациентов, получавших упацитиниб в дозе 45 мг, и 0 % и 0,3 % в группе плацебо соответственно. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии в течение 52 недель повышение уровня АЛТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ по результатам хотя бы одного измерения наблюдалось у 2,0 % и 4,0 % пациентов, получавших упацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг, и у 0,8 % пациентов, получавших плацебо, соответственно. Повышение уровня АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ по результатам хотя бы одного измерения наблюдалось у 1,6 % и 2,0 % пациентов, принимавших упацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг, и у 0,4 % пациентов, принимавших плацебо, соответственно. Большинство случаев повышения активности трансаминаз печени были преходящими и не имели клинических проявлений. Характер и частота повышения активности АЛТ/АСТ оставались в целом стабильными во времени, в том числе в продолжительных расширенных исследованиях.

Повышение уровня липидов

Лечение упацитинибом было связано с повышением уровня липидов, включая общий холестерин, холестерин ЛПНП и холестерин ЛПВП, в плацебо-контролируемых

исследованиях индукционной и поддерживающей терапии в течение 8 и 52 недель соответственно. Изменения липидных показателей по сравнению с исходным уровнем представлены ниже:

- средний уровень общего холестерина увеличился на 0,95 ммоль/л в группе индукционной терапии упацитинибом в дозе 45 мг и на 0,87 ммоль/л и 1,19 ммоль/л в группах поддерживающей терапии упацитинибом в дозе 15 мг и 30 мг соответственно;
- средний уровень ЛПВП увеличился на 0,44 ммоль/л в группе индукционной терапии упацитинибом в дозе 45 мг и на 0,21 ммоль/л и 0,34 ммоль/л в группах поддерживающей терапии упацитинибом в дозе 15 мг и 30 мг соответственно;
- средний уровень ЛПНП увеличился на 0,52 ммоль/л в группе индукционной терапии упацитинибом в дозе 45 мг и на 0,65 ммоль/л и 0,82 ммоль/л в группах поддерживающей терапии упацитинибом в дозе 15 мг и 30 мг соответственно;
- средний уровень триглицеридов снизился на 0,05 ммоль/л в группе индукционной терапии упацитинибом в дозе 45 мг и на 0,03 ммоль/л и 0,08 ммоль/л в группах поддерживающей терапии упацитинибом в дозе 15 мг и 30 мг соответственно.

Повышение уровня КФК

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии в течение 8 недель наблюдалось увеличение значений КФК. Повышение КФК $> 5 \times$ ВГН было зарегистрировано у 2,2 % и 0,3 % пациентов в группах применения упацитиниба в дозе 45 мг и плацебо соответственно. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии в течение 52 недель повышение уровня КФК $> 5 \times$ ВГН было зарегистрировано у 4,0 % и 6,4 % пациентов в группах применения упацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг и 1,2 % в группе плацебо соответственно.

Большинство случаев повышения показателей до уровня $> 5 \times$ ВГН были временными и не требовали прекращения лечения.

Нейтропения

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии в течение 8 недель снижение числа нейтрофилов ниже 1000 клеток/мм³ по результатам хотя бы одного измерения зарегистрировано у 2,8 % пациентов в группе применения упацитиниба в дозе 45 мг и 0 % в группе плацебо соответственно. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии в течение 52 недель снижение числа нейтрофилов ниже 1000 клеток/мм³ по результатам хотя бы одного измерения зарегистрировано у 0,8 % и 2,4 % пациентов в группах применения упацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг и 0,8 % в группе плацебо соответственно.

Лимфопения

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии в течение 8 недель снижение числа лимфоцитов ниже 500 клеток/мм³ по результатам хотя бы одного измерения зарегистрировано у 2,0 % пациентов в группе применения упацитиниба в дозе 45 мг и 0,8 % в группе плацебо. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии в течение 52 недель снижение числа лимфоцитов ниже 500 клеток/мм³ по результатам хотя бы одного измерения зарегистрировано у 1,6 % и 0,8 % пациентов в группах применения упацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг и 0,8 % в группе плацебо соответственно.

Анемия

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии в течение 8 недель снижение гемоглобина ниже 8 г/дл по результатам хотя бы одного измерения зарегистрировано у 0,3 % пациентов в группе применения упацитиниба в дозе 45 мг и 2,1 %

в группе плацебо. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии в течение 52 недель снижение гемоглобина ниже 8 г/дл по крайней мере при одном измерении зарегистрировано у 0,4 % и 0,4 % пациентов в группах применения упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг и 1,2 % в группе плацебо соответственно.

Болезнь Крона

Перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта

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

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

Дети

Атопический дерматит

В клинических исследованиях III фазы приняли участие 343 подростка в возрасте от 12 до 18 лет с атопическим дерматитом и массой тела не менее 40 кг. Профиль безопасности упадацитиниба в дозе 15 мг был сопоставим с таковым у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

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

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235 135, +7 7172 78 98 90

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: + 375 17 231 85 14, +375 17 354 53 53

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: + 374 60 83 00 73, +374 10 20 05 05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26, +996 312 21 92 86

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

В рамках клинических исследований максимальная доза упадацитиниба была эквивалентной 60 мг по показателю суточной AUC (площадь под кривой «концентрация-время») при приеме один раз в сутки 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 упадацитиниба (в диапазоне доз, оцениваемых в клинических исследованиях) будет выводиться в течение 24 часов.

Лечение

В случае передозировки рекомендуется наблюдать пациента на предмет развития признаков и симптомов развития нежелательных реакций. 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 Янус-

киназ 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- 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 интерферон- γ) передают сигналы через путь JAK1 и вовлечены в патогенез воспалительных заболеваний кишечника. Ингибирование JAK1 упадацитинибом модулирует передачу сигналов JAK-зависимых цитокинов, лежащих в основе воспалительной реакции, признаков и симптомов воспалительных заболеваний кишечника.

Фармакодинамические эффекты

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 упадацитинибом наблюдалось небольшое снижение концентрации иммуноглобулинов G (IgG) и иммуноглобулинов M (IgM) в крови по сравнению с исходными значениями; однако средние значения на исходном уровне и во время всех визитов были в диапазоне нормальных значений.

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

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

Кардиоэлектрофизиология

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

Исследования применения вакцин

Влияние упадацитиниба на гуморальный ответ после введения адъювантной рекомбинантной вакцины с гликопротеином Е против опоясывающего герпеса оценивали у 93 пациентов с ревматоидным артритом при применении упадацитиниба 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 упадацитиниб в дозе 15 мг.

Влияние упадацитиниба на гуморальный ответ после введения инактивированной пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины было оценено у 111 пациентов с ревматоидным артритом, получавших постоянную терапию упадацитинибом в дозе 15 мг (n = 87) или 30 мг (n = 24). 97 % пациентов (n = 108) принимали сопутствующую терапию метотрексатом. Вакцинация привела к удовлетворительному гуморальному ответу у 67,5 % (95 % ДИ: 57,4; 77,5) и 56,5 % (95 % ДИ: 36,3; 76,8) пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 15 мг и 30 мг соответственно.

Клиническая эффективность и безопасность

Ревматоидный артрит

Применение упадацитиниба, 15 мг один раз в сутки, 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 упадацитиниб 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 (ACR — критерии ответа Американского колледжа ревматологии), за исключением популяции с неадекватным ответом на ГИБП для ACR70; достоверно более высокая доля пациентов, получавших упадацитиниб 15 мг, достигла ответов ACR20/50/70 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 (опросник оценки и здоровья по индексу нетрудоспособности), оценку боли и уровень вЧСРБ; у пациентов, получавших упадацитиниб 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 (функциональная оценка терапии хронических заболеваний – усталость), 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 ACR20/50/70 было сопоставимым в различных подгруппах пациентов, включая как получавших, так и не получавших сопутствующую терапию метотрексатом, и сохранялось в течение 3 лет терапии на основании доступных данных продленных исследований.

Псориатический артрит

Применение упадацитиниба, 15 мг один раз в сутки, исследовали в популяциях пациентов с недостаточным ответом на БПВП и пациентов с недостаточным ответом на ГИБП. У пациентов, принимавших упадацитиниб 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 (индекс площади и тяжести псориаза) 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 упадацитиниба 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 упадацитиниба, 15 мг один раз в сутки, изучали у пациентов с недостаточным ответом на ≥ 2 НПВП или с непереносимостью или противопоказанием к применению НПВП, а также у пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью терапии ГИБП. У пациентов наблюдались объективные признаки воспаления (СРБ выше верхней границы нормы и (или) признаки сакроилеита на магнитно-резонансной томографии (МРТ)), но отсутствовали четкие рентгенологические признаки структурного повреждения крестцово-подвздошных сочленений. У пациентов, принимавших упадацитиниб 15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо:

- ответы ASAS40, ASAS20 (ASAS – критерии оценки Международного общества по изучению спондилоартрита);
- 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 (индекс активности анкилозирующего спондилита); 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 (оценка жизни при анкилозирующем спондилите) 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 упадацитиниба 15 мг была подтверждена в разных подгруппах, включая пол, исходный ИМТ, продолжительность симптомов аксиального спондилоартрита без рентгенологического подтверждения, исходный уровень вЧСРБ, МРТ-признаки сакроилеита и предшествующее применение ГИБП.

Анкилозирующий спондилит (рентгенологический аксиальный спондилоартрит)

Применение упадацитиниба, 15 мг один раз в сутки, изучали у пациентов с недостаточным ответом на ≥ 2 НПВП или с непереносимостью или противопоказанием к применению НПВП, а также у пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью одного или двух ГИБП. У пациентов, принимавших упадацитиниб 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 метрولوجического 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 упадацитиниба 15 мг была подтверждена независимо от характеристик оцениваемых подгрупп, включая пол, исходный ИМТ, продолжительность симптомов анкилозирующего спондилита, исходный уровень вЧСРБ и предшествующее применение ГИБП.

Атопический дерматит

Применение упадацитиниба в дозах 15 мг и 30 мг один раз в сутки оценивали у пациентов в возрасте 12 лет и старше в качестве монотерапии или в комбинации с топическими кортикостероидами (ТКС). На 16-й неделе пациенты, получавшие упадацитиниб 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 валидированной исследовательской глобальной оценке при атопическом дерматите);
- 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 упадацитиниба в

дозе 30 мг и через 2 дня – упадацитиниба 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 РОЕМ (пациентоориентированная оценка тяжести атопического дерматита) и DLQI (дерматологический индекс качества жизни) 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 упадацитиниб в дозе 15 мг или 30 мг, результаты, достигнутые на 16-й неделе, сохранялись до 52-й недели. У пациентов, получавших упадацитиниб 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

Упадацитиниб в дозе 45 мг один раз в сутки в качестве 8-недельной индукционной терапии и упадацитиниб 30 мг или 15 мг один раз в сутки в качестве 52-недельной поддерживающей терапии оценивали у пациентов с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью предшествующих традиционных и (или) биологических препаратов. У пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 45/30 мг или упадацитиниб в дозе 45/15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо:

- клиническая ремиссия по адаптированному индексу Мейо (aMS): шкала частоты стула (SFS) ≤ 1 и не выше исходного уровня, шкала крови в стуле (RBS) = 0, шкала эндоскопии с централизованной оценкой (ES) ≤ 1 при отсутствии контактной ранимости;
- клинический ответ по aMS: снижение на ≥ 2 балла и ≥ 30 % от исходного уровня и снижение RBS на ≥ 1 балла от исходного уровня или абсолютное значение RBS ≤ 1 ;
- исчезновение симптомов, включая императивные позывы к дефекации и боль в животе;
- улучшение по результатам эндоскопического обследования: эндоскопическое улучшение (ES ≤ 1 при отсутствии контактной 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 степени язвенного колита 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 опросника по оценке качества жизни у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (IBDQ);
- снижение уровней вЧСРБ и ФК.

Эффективность терапии достигалась быстро: большинство пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 45 мг один раз в сутки, достигли клинического ответа (определяемого как снижение неполного индекса аMS на ≥ 1 балл и на ≥ 30 % от исходного уровня при снижении RBS на ≥ 1 балл или абсолютном значении $RBS \leq 1$) уже на второй неделе. Эффективность по аMS была подтверждена у пациентов, у которых не было достигнуто клинического ответа после 8 недель лечения упадацитинибом в дозе 45 мг один раз в сутки, и которые дополнительно получали упадацитиниб в дозе 45 мг один раз в сутки в течение 8 недель (всего 16 недель).

Болезнь Крона

Применение упадацитиниба в дозе 45 мг один раз в сутки в качестве 12-недельной индукционной терапии и в дозе 30 мг или 15 мг один раз в сутки в качестве 52-недельной поддерживающей терапии оценивали у пациентов с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью предшествующей традиционной и (или) биологической терапии, что в общей сложности составило как минимум 64 недели терапии.

У пациентов, получавших упадацитиниб 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 ≥ 60 % среднесуточной частоты очень мягкого или жидкого стула (SF) и (или) снижение ≥ 35 % среднесуточного показателя APS относительно исходного уровня (оба показателя не хуже исходного уровня), или клинический ответ, определяемый как снижение ИАБК ≥ 100 баллов относительно исходного уровня;
- улучшение результатов эндоскопической оценки: эндоскопический ответ на основе оценки простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-CD) (снижение SES-CD > 50 % относительно исходного уровня, либо у пациентов с SES-CD = 4 на исходном уровне снижение как минимум на 2 балла относительно исходного уровня), эндоскопическая ремиссия (SES-CD ≤ 4 и снижение как минимум на 2 балла по сравнению с исходным уровнем при отсутствии результатов оценки > 1 балла по любой из подшкал отдельно), заживление слизистой оболочки (SES-CD по параметру изъязвления поверхности слизистой оболочки, равный нулю, у пациентов с результатом оценки SES-CD по этому параметру ≥ 1 на исходном уровне). Большая доля пациентов, получавших упадацитиниб, 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 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 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 упадацитиниб 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 упадацитинибом в дозе 45 мг в сутки, приблизительно половина пациентов достигла клинического ответа на 24-й неделе после проведения дополнительных 12 недель лечения упадацитинибом в дозе 30 мг в сутки. Клинический ответ наблюдался при применении упадацитиниба в течение как минимум 12 недель в дозе 30 мг в сутки в качестве резервной терапии «спасения» у пациентов, у которых был зарегистрирован недостаточный ответ или потеря ответа в течение периода поддерживающей терапии при использовании упадацитиниба в дозе 15 мг в сутки или плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства упадацитиниба представлены в таблице 7.

Таблица 7. Фармакокинетические свойства упадацитиниба

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: $\uparrow 29\%$, максимальная концентрация ($C_{\max}$): $\uparrow 39\text{--}60\%$
Распределение	
Связывание с белками плазмы крови (%)	52
Коэффициент распределения лекарственного вещества в крови/плазме	1,0
Биотрансформация	
Биотрансформация	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 [¹⁴C] 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 сутки в течение нескольких дней.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Значение AUC упадацитиниба было на 18 %, 33 % и 44 % выше у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени соответственно по сравнению с таковым у пациентов с нормальной функцией почек. Режим дозирования для пациентов с нарушением функции почек представлен в разделе 4.2.

Печеночная недостаточность

Нарушение функции печени легкой (класс A по шкале Чайлд-Пью) и средней (класс B 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 C 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, 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/сут × 6 дней	3 мг однократно ^b	11	1,70 (1,55– 1,89)	1,75 (1,62– 1,88)	Рекомендуемая суточная доза упадацитиниба

						при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, аксиальном спондилоартрите и атопическом дерматите – 15 мг. При длительном лечении применять с осторожностью. При язвенном колите и болезни Крона индукционная доза – 30 мг, а поддерживающая – 15 мг в сочетании с мощными ингибиторами СYP3A4.
Рифампицин	600 мг 1 р/сут × 9 дней	12 мг однократно ^b	12	0,49 (0,44–0,55)	0,39 (0,37–0,42)	Может снизить эффективность.

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

^b Упадацитиниб применялся в лекарственной форме с немедленным высвобождением.

Метотрексат, ингибиторы полипептида, транспортирующего органические анионы (ОАТР) 1В, и лекарственные препараты, изменяющие pH (например, антациды или ингибиторы протонной помпы), не оказывают влияния на содержание упадацитиниба в плазме крови. Метаболический фенотип, связанный с активностью СYP2D6, не оказывает влияния на фармакокинетику упадацитиниба, что означает, что ингибиторы СYP2D6 не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию упадацитиниба в плазме крови.

Потенциальное влияние упадацитиниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Влияние упадацитиниба на концентрации других препаратов в плазме крови приведено в таблице 9.

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

Совместно применяемый препарат	Режим дозирования совместно применяемого препарата	Режим дозирования упадацитиниба	N	Отношение (90 % ДИ) ^a		Клинический эффект
				$C_{\max}$	AUC	
Мидазолам	5 мг однократно	30 мг 1 р/сут × 10 дней	20	0,74 (0,68–0,80)	0,74 (0,68–0,80)	Коррекция дозы не требуется
Мидазолам	5 мг однократно	45 мг 1 р/сут × 10 дней	19	0,75 (0,69–0,83)	0,76 (0,69–0,83)	Коррекция дозы не требуется
Декстрометорфан	30 мг однократно	45 мг 1 р/сут × 10 дней	19	1,30 (1,13–1,50)	1,35 (1,18–1,54)	Коррекция дозы не требуется
Розувастатин	5 мг	30 мг	12	0,77	0,67	Коррекция

	однократно	1 р/сут × 10 дней		(0,63–0,94)	(0,56–0,82)	дозы не требуется
Аторвастатин	10 мг однократно	30 мг 1 р/сут × 10 дней	24	0,88 (0,79–0,97)	0,77 (0,70–0,85)	Коррекция дозы не требуется
^a Сравнение соотношения значений $C_{\max}$ и AUC при совместном применении препарата с упадацитинибом по сравнению с применением препарата без совместного применения с упадацитинибом.						

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая

Маннитол (E421)

Гипромеллоза 2208

Винная кислота

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт, частично гидролизованный

Макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350)

Тальк

Титана диоксид (E171)

Железа оксид красный (E172)

Или готовое пленочное покрытие идентичного состава

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Препарат в контурной ячейковой упаковке: 2 года.

Препарат в банке: 3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Препарат в контурной ячейковой упаковке

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке) для защиты от света и влаги.

Препарат в банке

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (банка в пачке) для защиты от света и влаги.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ или ОПА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 или 30 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Одну банку или 4 контурные ячейковые упаковки по 7 таблеток, или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (996) 703-699-466

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, pv@dasmed.kg

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (375) 17-336-04-51,
+ (375) 17-336-04-20

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, belarus@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, decalog@list.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Упадацитиниб 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.