

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**РАНВЭК**

**Регистрационный номер**

ЛП-005946

**Торговое наименование**

РАНВЭК

**Международное непатентованное или группировочное наименование**

Упадацитиниб

**Лекарственная форма**

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

*Действующее вещество:* упадацитиниба гемигидрат (в пересчете на безводный упадацитиниб) – 15,4 (15,0) мг;

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза 2208, маннитол, винная кислота, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; *пленочное покрытие Опадрай II пурпурный (Opadry® II Purple):* поливиниловый спирт, макрогол 3350, тальк, титана диоксид, железа оксид черный, железа оксид красный E172.

**Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа**

Селективные иммунодепрессанты

Код АТХ

L04AA44

## Фармакологические свойства

### Фармакодинамика

#### Механизм действия

Упадацитиниб — селективный обратимый ингибитор JAK1. Янус-киназы (JAK) являются важными внутриклеточными ферментами, которые участвуют в передаче сигналов цитокинов или факторов роста, а также вовлечены в широкий спектр клеточных процессов, включая воспалительные реакции, кроветворение и иммунный надзор. Семейство ферментов Янус-киназ представлено четырьмя JAK-белками: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, которые работают в парах, фосфорилируя и активируя белки-переносчики сигнала и активаторы транскрипции (STAT). Процесс фосфорилирования, в свою очередь, модулирует экспрессию генов и функции клеток. JAK1 играет важную роль в передаче цитокинами сигналов воспаления, в то время как JAK2 важен для созревания эритроцитов, JAK3 принимает участие в иммунном надзоре и регуляции функции лимфоцитов.

Упадацитиниб является более мощным ингибитором JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3. В исследованиях активности на культурах клеток с целью прогнозирования фармакодинамического ответа *in vivo* упадацитиниб демонстрировал селективность в отношении JAK1 в 50-70 раз выше, чем в отношении JAK2, и более чем в 100 раз выше, чем в отношении JAK3. Ключевую роль в патогенезе атопического дерматита играют провоспалительные цитокины (в том числе ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-22, TSLP, ИЛ-31 и интерферон-γ), которые передают сигнал через сигнальный путь JAK1. Упадацитиниб ингибирует JAK1, вследствие чего снижается передача сигналов многих медиаторов воспаления, которые способствуют развитию признаков и симптомов атопического дерматита, таких как экзематозные поражения кожи и зуд. Провоспалительные цитокины (в 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 упатацитиниба (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 упатацитинибом наблюдалось небольшое временное увеличение среднего абсолютного количества лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем вплоть до недели 36. Количество лимфоцитов постепенно возвращалось к исходному или близкому к исходному уровню при продолжении лечения.

#### *Иммуноглобулины*

В контролируемом периоде у пациентов с ревматоидным артритом во время терапии упатацитинибом наблюдалось небольшое снижение концентрации IgG и IgM в крови по сравнению с исходными значениями; однако средние значения на исходном уровне и во время всех визитов были в диапазоне нормальных значений.

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

У пациентов с ревматоидным артритом во время первой недели терапии упатацитинибом происходило значительное снижение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка по сравнению с исходным уровнем, данный эффект сохранялся на протяжении всего периода лечения.

У пациентов с болезнью Крона наблюдалось снижение уровней вчСРБ и фекального кальпротектина (ФК) после лечения упатацитинибом. В исследовании поддерживающей терапии снижение вчСРБ и ФК сохранялось вплоть до 52-й недели.

#### *Кардиоэлектрофизиология*

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

#### *Исследование применения вакцины*

Влияние упатацитиниба на гуморальный ответ после введения инактивированной пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины было оценено у 111 пациентов с ревматоидным артритом, получавших постоянную терапию упатацитинибом 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.

### Фармакокинетика

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

**Таблица 1.** Фармакокинетические свойства препарата РАНВЭК

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

### Особые группы пациентов

#### Пациенты с нарушением функции почек

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

#### Пациенты с нарушением функции печени



Нарушение функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) и средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию упадацитиниба в плазме крови. Значение AUC упадацитиниба было на 28% и 24% выше у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени соответственно по сравнению с таковым у пациентов с нормальной функцией печени. Значение  $C_{\max}$  упадацитиниба оставалось неизменным у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести и увеличивалось на 43% у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести по сравнению с нормальной функцией печени. Влияние упадацитиниба у пациентов с тяжелым (класс С по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени не изучалось.

#### *Индивидуальные факторы*

Масса тела, пол, раса, этническая принадлежность и возраст не оказывали клинически значимого влияния на концентрацию упадацитиниба в плазме крови. Фармакокинетика упадацитиниба сопоставима у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, аксиальным спондилоартритом, атопическим дерматитом, язвенным колитом и болезнью Крона.

#### 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 2.

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

| Совместно применяемый препарат | Режим дозирования совместно применяемого препарата | Режим дозирования упадацитиниба | N  | Отношение (90% ДИ) <sup>a</sup> |                     | Клинический эффект                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|----|---------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                                                    |                                 |    | C <sub>max</sub>                | AUC                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Кетоконазол                    | 400 мг 1 р/сут × 6 дней                            | 3 мг однократно <sup>b</sup>    | 11 | 1,70<br>(1,55-1,89)             | 1,75<br>(1,62-1,88) | Рекомендуемая суточная доза препарата РАНВЭК при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, аксиальном спондилоартрите и атопическом дерматите – 15 мг. При длительном лечении применять с осторожностью. При язвенном колите и болезни Крона индукционная доза – 30 мг, а поддерживающая – 15 мг в сочетании с мощными ингибиторами СYP3A4. |
| Рифампицин                     | 600 мг 1 р/сут × 9 дней                            | 12 мг однократно <sup>b</sup>   | 12 | 0,49<br>(0,44-0,55)             | 0,39<br>(0,37-0,42) | Может снизить эффективность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

ДИ – доверительный интервал

<sup>a</sup> Сравнение соотношения значений C<sub>max</sub> и AUC при совместном применении препарата с упадацитинибом по сравнению с применением упадацитиниба без совместного применения с другими лекарственными препаратами.

<sup>b</sup> Упадацитиниб применялся в лекарственной форме с немедленным высвобождением.

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

*Потенциальное влияние упадацитиниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов*

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



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

| Совместно применяемый препарат                                                                                                                                                                                                           | Режим дозирования совместно применяемого препарата | Режим дозирования упадацитиниба | N  | Отношение (90% ДИ) <sup>a</sup> |                     | Клинический эффект          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|----|---------------------------------|---------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                          |                                                    |                                 |    | C <sub>max</sub>                | AUC                 |                             |
| Мидазолам                                                                                                                                                                                                                                | 5 мг однократно                                    | 30 мг 1 р/сут × 10 дней         | 20 | 0,74<br>(0,68-0,80)             | 0,74<br>(0,68-0,80) | Коррекция дозы не требуется |
| Мидазолам                                                                                                                                                                                                                                | 5 мг однократно                                    | 45 мг 1 р/сут × 10 дней         | 19 | 0,75<br>(0,69-0,83)             | 0,76<br>(0,69-0,83) | Коррекция дозы не требуется |
| Декстрометорфан                                                                                                                                                                                                                          | 30 мг однократно                                   | 45 мг 1 р/сут × 10 дней         | 19 | 1,30<br>(1,13-1,50)             | 1,35<br>(1,18-1,54) | Коррекция дозы не требуется |
| Розувастатин                                                                                                                                                                                                                             | 5 мг однократно                                    | 30 мг 1 р/сут × 10 дней         | 12 | 0,77<br>(0,63-0,94)             | 0,67<br>(0,56-0,82) | Коррекция дозы не требуется |
| Аторвастатин                                                                                                                                                                                                                             | 10 мг однократно                                   | 30 мг 1 р/сут × 10 дней         | 24 | 0,88<br>(0,79-0,97)             | 0,77<br>(0,70-0,85) | Коррекция дозы не требуется |
| ДИ – доверительный интервал<br><sup>a</sup> Сравнение соотношения значений C <sub>max</sub> 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.

#### Краткая информация о клинических исследованиях

##### Ревматоидный артрит

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

- пациенты, ранее не получавшие метотрексат;
- пациенты с недостаточным ответом на метотрексат или другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП);
- пациенты с недостаточным ответом или непереносимостью хотя бы одного генно-инженерного биологического препарата (ГИБП).

У пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо или метотрексатом:

- низкая активность заболевания и клиническая ремиссия (в том числе Boolean ремиссия). По сравнению с адалимумабом достоверно более высокая частота

низкой активности заболевания и клинической ремиссии была достигнута уже на 8-й неделе с поддержанием преимущества в течение 48 недель;

- ответы ACR20, ACR50 и ACR70, за исключением популяции с неадекватным ответом на ГИБП для ACR70; достоверно более высокая доля пациентов, получавших препарат РАНВЭК 15 мг, достигла ответов ACR20/50/70 за период с 12-й по 48-ю неделю по сравнению с адалимумабом;
- улучшение отдельных компонентов ACR, включая число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), общую оценку пациентом и общую оценку врачом, оценку по опроснику HAQ-DI, оценку боли и уровень вчСРБ; у пациентов, получавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдалось достоверно более значимое улучшение физической функции по сравнению с адалимумабом уже на 8-й неделе с поддержанием преимущества в течение 48 недель. Достоверно более значимое уменьшение боли наблюдалось уже на 1-й неделе по сравнению с плацебо и уже на 4-й неделе по сравнению с адалимумабом;
- торможение прогрессирования структурного повреждения суставов как согласно оценке эрозии, так и согласно оценке сужения суставной щели;
- уменьшение средней продолжительности и выраженности утренней скованности в суставах, в том числе по сравнению с адалимумабом;
- снижение утомляемости согласно оценке по опроснику FACIT-F, в том числе по сравнению с адалимумабом.

Эффективность терапии достигалась быстро по всем показателям, при этом достоверно больший ответ наблюдался уже на первой неделе лечения по показателям ACR20 и HAQ-DI. В целом, достижение низкой активности заболевания, клинической ремиссии, ответов 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 препарата РАНВЭК 15 мг один раз в сутки исследовали в популяциях пациентов с недостаточным ответом на БПВП и пациентов с недостаточным ответом на ГИБП. У пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо:

- ответы ACR20, ACR50 и ACR70; по показателю ACR20 на 12-й неделе наблюдалась не меньшая эффективность по сравнению с адалимумабом;



- улучшение отдельных компонентов ACR, включая ЧБС и ЧПС, общую оценку пациентом, общую оценку врачом, оценку по опроснику HAQ-DI, оценку боли и уровень вЧСРБ;
- минимальная активность заболевания;
- разрешение энтезита и дактилита у пациентов с данными проявлениями исходно;
- ответы PASI 75/90/100;
- снижение выраженности симптомов псориатического спондилита по сравнению с исходным уровнем согласно оценке с помощью Батского индекса активности заболевания при анкилозирующем спондилите (BASDAI) и оценке активности заболевания при анкилозирующем спондилите (ASDAS);
- торможение прогрессирования структурного повреждения суставов как согласно оценке эрозии, так и согласно оценке сужения суставной щели;
- снижение утомляемости по сравнению с исходным уровнем согласно оценке по опроснику FACIT-F.

Эффективность лечения достигалась быстро по всем показателям, при этом достоверно больший ответ наблюдался уже на второй неделе лечения по показателю ACR20. Эффективность терапии поддерживалась по всем показателям в течение 56 недель. Ответ на терапию был сопоставимым у пациентов, получавших и не получавших сопутствующую терапию БПВП. Эффективность препарата РАНВЭК 15 мг была подтверждена независимо от оцениваемых подгрупп, включая исходный ИМТ, исходный уровень вЧСРБ и количество предшествующих БПВП ( $\leq 1$  или  $> 1$ ).

#### Аксиальный спондилоартрит

##### *Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит*

Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в сутки изучали у пациентов с недостаточным ответом на  $\geq 2$  нестероидных противовоспалительных препарата (НПВП) или с непереносимостью или противопоказанием к применению НПВП, а также у пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью терапии ГИБП. У пациентов наблюдались объективные признаки воспаления (СРБ выше верхней границы нормы и (или) признаки сакроилиита на магнитно-резонансной томографии (МРТ)), но отсутствовали четкие рентгенологические признаки структурного повреждения крестцово-подвздошных сочленений. У пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо:

- ответы ASAS40, ASAS20;
- улучшение отдельных компонентов ASAS (общая оценка пациентом активности заболевания, общая оценка боли в спине, оценка воспаления (как часть опросника BASDAI) и оценка функции (BASFI));
- частичная ремиссия по ASAS;
- ответ BASDAI50;
- неактивное заболевание по ASDAS; низкая активность заболевания по ASDAS, значительное улучшение по ASDAS;
- снижение оценки по шкале ASDAS-CRP и уровня вчСРБ по сравнению с исходным уровнем;
- снижение выраженности энтезита, оцениваемое по изменению показателя MASES (Маастрихтский индекс счета энтезитов при анкилозирующем спондилите) по сравнению с исходным уровнем у пациентов с энтезитом исходно;
- уменьшение общей и ночной боли в спине;
- улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и общего состояния здоровья согласно оценке по шкале ASQoL и индексу здоровья ASAS соответственно;
- снижение утомляемости по сравнению с исходным уровнем согласно оценке по опроснику FACIT-F;
- уменьшение МРТ-признаков воспаления в позвоночнике и крестцово-подвздошных сочленениях.

Эффективность терапии достигалась быстро по всем показателям, при этом значимо больший ответ по показателю ASAS40 наблюдался уже на второй неделе лечения. Эффективность препарата РАНВЭК 15 мг была подтверждена в разных подгруппах, включая пол, исходный ИМТ, продолжительность симптомов аксиального спондилоартрита без рентгенологического подтверждения, исходный уровень вчСРБ, МРТ-признаки сакроилиита и предшествующее применение ГИБП.

*Анкилозирующий спондилит (рентгенологический аксиальный спондилоартрит)*

Применение препарата РАНВЭК 15 мг один раз в сутки изучали у пациентов с недостаточным ответом на  $\geq 2$  НПВП или с непереносимостью или противопоказанием к применению НПВП, а также у пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью одного или двух ГИБП. У пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо:



- ответы ASAS40, ASAS20 (включая улучшение отдельных компонентов ASAS – общая оценка пациентом активности заболевания, общая оценка боли в спине, оценка воспаления (как часть BASDAI) и оценка функции (BASFI));
- частичная ремиссия по ASAS;
- ответ BASDAI50;
- неактивное заболевание по ASDAS; низкая активность заболевания по ASDAS, значительное улучшение по ASDAS;
- снижение оценки по шкале ASDAS-CRP и уровня вЧСРБ по сравнению с исходным уровнем;
- снижение выраженности энтезита, оцениваемое по изменению показателя MASES по сравнению с исходным уровнем у пациентов с энтезитом исходно;
- уменьшение общей и ночной боли в спине;
- улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и общего состояния здоровья согласно оценке по шкале ASQoL и индексу здоровья ASAS соответственно;
- снижение утомляемости по сравнению с исходным уровнем согласно оценке по опроснику FACIT-F;
- улучшение подвижности позвоночника, измеряемое по изменению Батского метрологического индекса анкилозирующего спондилита (BASMI) по сравнению с исходным уровнем;
- уменьшение МРТ-признаков воспаления в позвоночнике и крестцово-подвздошных сочленениях.

Эффективность терапии достигалась быстро по всем показателям, при этом значимо больший ответ по показателю ASAS40 наблюдался уже на второй неделе и по оценке общей боли в спине уже на первой неделе лечения. Эффективность по всем показателям сохранялась в течение 2-х лет. Эффективность препарата РАНВЭК 15 мг была подтверждена независимо от характеристик оцениваемых подгрупп, включая пол, исходный ИМТ, продолжительность симптомов анкилозирующего спондилита, исходный уровень вЧСРБ и предшествующее применение ГИБП.

#### Атопический дерматит

Применение препарата РАНВЭК в дозах 15 мг и 30 мг один раз в сутки оценивали у пациентов в возрасте 12 лет и старше в качестве монотерапии или в комбинации с топическими кортикостероидами (ТКС). На 16-й неделе пациенты, получавшие РАНВЭК

15 мг ± ТКС или 30 мг ± ТКС, достигли статистически достоверно лучших ответов по сравнению с плацебо:

- vIGA-AD 0/1 (общая оценка исследователем «чисто» или «почти чисто» со снижением оценки на  $\geq 2$  балла по порядковой шкале 0–4);
- EASI 75/90/100 (улучшение на 75 %/90 %/100 % значения индекса распространенности и тяжести экземы); при применении обеих доз было достигнуто быстрое улучшение кожи (определяемое как EASI 75 на 2-й неделе);
- клинически значимое уменьшение зуда (определяемое как уменьшение на  $\geq 4$  балла максимальной интенсивности кожного зуда по числовой рейтинговой шкале), с различиями, наблюдаемыми уже через 1 день после начала приема препарата РАНВЭК в дозе 30 мг и через 2 дня — препарата РАНВЭК в дозе 15 мг;
- клинически значимое уменьшение кожной боли;
- клинически значимое уменьшение сообщаемой пациентами оценки влияния АтД на сон, повседневную активность и эмоциональное состояние;
- клинически значимое улучшение частоты симптомов АтД и качества жизни, связанного со здоровьем, согласно РОЕМ и DLQI соответственно;
- достижение оценок выраженности тревоги по шкале HADS-тревога и депрессии по шкале HADS-депрессия  $< 8$ .

Эффекты лечения в подгруппах (масса тела, возраст, пол, раса и предшествующее системное лечение иммунодепрессантами) соответствовали результатам в общей популяции исследований. У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг или 30 мг, результаты, достигнутые на 16-й неделе, сохранялись до 52-й недели. У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг или 30 мг, зарегистрировано больше дней без применения ТКС с одновременным ответом EASI 75 в течение 16-недельного периода по сравнению с группой плацебо. Эффективность применения у подростков соответствовала эффективности применения у взрослых.

#### Язвенный колит

Препарат РАНВЭК в дозе 45 мг один раз в сутки в качестве 8-недельной индукционной терапии и 30 мг или 15 мг один раз в сутки в качестве 52-недельной поддерживающей терапии оценивали у пациентов с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью предшествующих традиционных и (или) биологических препаратов. У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 45/30 мг или препарат РАНВЭК в дозе



45/15 мг, наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо:

- клиническая ремиссия по адаптированному индексу Мейо (aMS): шкала частоты стула (SFS)  $\leq 1$  и не выше исходного уровня, шкала крови в стуле (RBS) = 0, шкала эндоскопии с централизованной оценкой (ES)  $\leq 1$  при отсутствии контактной ранимости;
- клинический ответ по aMS: снижение на  $\geq 2$  балла и  $\geq 30\%$  от исходного уровня и снижение RBS на  $\geq 1$  балла от исходного уровня или абсолютное значение RBS  $\leq 1$ ;
- исчезновение симптомов, включая императивные позывы к дефекации и боль в животе;
- улучшение по результатам эндоскопического обследования: эндоскопическое улучшение (ES  $\leq 1$  при отсутствии контактной ранимости) и эндоскопическая ремиссия (ES 0);
- улучшение по результатам комбинированной гистологической и эндоскопической оценки: гисто-эндоскопическое улучшение слизистой оболочки (ES  $\leq 1$  при отсутствии контактной ранимости и оценка по шкале Geboes  $\leq 3,1$ , что указывает на нейтрофильную инфильтрацию в  $< 5\%$  крипт, отсутствие деструкции крипт, эрозий, изъязвлений и грануляционной ткани), а также заживление слизистой оболочки (ES = 0 и оценка по шкале Geboes  $< 2$ , что указывает на отсутствие нейтрофилов в крипах или собственной пластинке и отсутствие увеличения количества эозинофилов, отсутствие деструкции крипт, эрозий, изъязвлений и грануляционной ткани);
- бесстероидная клиническая ремиссия;
- улучшение показателей качества жизни, связанного со здоровьем, согласно оценкам по опросникам FACIT-F и IBDQ;
- снижение уровней вчСРБ и фекального кальпротектина.

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

Болезнь Крона

Применение препарата РАНВЭК в дозе 45 мг 1 р/сут в качестве 12-недельной индукционной терапии и в дозе 30 мг или 15 мг 1 р/сут в качестве 52-недельной поддерживающей терапии оценивали у пациентов с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью предшествующей традиционной и (или) биологической терапии, что в общей сложности составило как минимум 64 недели терапии.

У пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 45/30 мг или 45/15 мг (оценка применения дозы 45 мг к 12-й неделе, поддерживающей дозы 30 мг или 15 мг к 52-й неделе), наблюдались статистически достоверно лучшие ответы на терапию по сравнению с плацебо:

- клиническая ремиссия, определяемая либо как среднесуточная частота очень мягкого или жидкого стула (SF)  $\leq 2,8$  и балл оценки боли в животе (APS)  $\leq 1,0$ , не превышающие показатели исходного уровня, либо как индекс активности болезни Крона (ИАБК)  $< 150$ ;
- усиленный клинический ответ, определяемый как снижение  $\geq 60\%$  среднесуточной частоты очень мягкого или жидкого стула (SF) и (или) снижение  $\geq 35\%$  среднесуточного показателя APS относительно исходного уровня (оба показателя не хуже исходного уровня), или клинический ответ, определяемый как снижение ИАБК  $\geq 100$  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  $\leq 4$  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  $\geq 1$  на исходном уровне). Большая доля пациентов, получавших лекарственный препарат РАНВЭК, достигла показателя SES-CD 0–2 по сравнению с плацебо;
- бесстероидная клиническая и эндоскопическая ремиссия (пациенты, получавшие кортикостероиды на исходном уровне, начали снижать дозу кортикостероидов, начиная с 4-й недели);



- улучшение показателей качества жизни, связанных со здоровьем, согласно результатам опросника по функциональной оценке терапии хронического заболевания (FACIT-F) (определено только при оценке применения индукционной терапии в дозе 45 мг на 12-й неделе и поддерживающей терапии в дозе 45/30 мг на 52-й неделе) и результатам опросника по оценке качества жизни у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (IBDQ);
- разрешение внекишечных проявлений (при оценке применения поддерживающей дозы 45/30 мг на 52-й неделе).

Действие препарата развивалось быстро, при этом значительно большая доля пациентов, получавших лекарственный препарат РАНВЭК в дозе 45 мг, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, достигла клинического ответа уже на 2-й неделе и клинической ремиссии – на 4-й неделе.

Среди пациентов, которые не достигли клинического ответа (определяемого как снижение среднесуточной частоты очень мягкого или жидкого стула на  $\geq 30\%$  и/или снижение среднесуточного показателя боли в животе на  $\geq 30\%$ , оба показателя не выше исходного уровня) после 12 недель терапии препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг/сут и после проведения дополнительных 12 недель лечения препаратом РАНВЭК в дозе 30 мг/сут, приблизительно половина пациентов достигли клинического ответа на 24-й неделе. Клинический ответ наблюдался при применении препарата РАНВЭК в течение как минимум 12 недель в дозе 30 мг/сут в качестве резервной терапии «спасения» у пациентов, у которых был зарегистрирован недостаточный ответ или потеря ответа в течение периода поддерживающей терапии при использовании препарата РАНВЭК в дозе 15 мг/сут или плацебо.

## **Показания для применения**

### **Ревматоидный артрит**

Лечение ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными синтетическими БПВП.

### **Псориатический артрит**

Лечение активного псориатического артрита у взрослых пациентов.

Препарат РАНВЭК может применяться в качестве ~~монотерапии или в комбинации с~~ небιологическими БПВП.

### **Аксиальный спондилоартрит**

#### **Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит**

Лечение активного нерентгенологического аксиального спондилоартрита у взрослых пациентов с объективными признаками воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка и/или результаты магнитно-резонансной томографии), которые неадекватно ответили на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.

#### **Анкилозирующий спондилит (рентгенологический аксиальный спондилоартрит)**

Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов.

### **Атопический дерматит**

Лечение среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия.

### **Язвенный колит**

Лечение язвенного колита среднетяжелой и тяжелой степени активности у взрослых пациентов.

### **Болезнь Крона**

Лечение болезни Крона среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к упадацитинибу или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены), за исключением пациентов с атопическим дерматитом в возрасте от 12 лет и старше.

## **С осторожностью**

- Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата РАНВЭК в дозе 15 мг один раз в сутки у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СYP3A4. Для пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СYP3A4, не рекомендуется применять препарат РАНВЭК в дозе 30 мг один раз в сутки.



- Не рекомендуется совместное применение препарата РАНВЭК с другими сильными иммунодепрессантами системного действия, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус и ГИБП, или другими ингибиторами JAK.
- Следует избегать применения препарата РАНВЭК у пациентов с активной тяжелой инфекцией, включая локализованные инфекции.
- Следует применять с осторожностью у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### ***Беременность***

Данные о применении упацитиниба 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, упацитиниб может оказывать влияние на развитие плода.

В эмбриофетальных исследованиях токсического воздействия препарата у крыс и кроликов упацитиниб оказывал тератогенное действие в случае, если животные получали упацитиниб 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 упацитиниба 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.

### ***Данные, полученные в ходе исследований на животных***

В исследованиях на крысах и кроликах была продемонстрирована тератогенность упацитиниба при введении животным 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 (дозы для перорального введения материнским особям составляли 4 мг/кг/сутки и 25 мг/кг/сутки соответственно и были рассчитаны на основании значения AUC).

В двух исследованиях эмбриофетального развития на крысах введение препарата животным осуществляли в период органогенеза с 6-го по 17-й день беременности. Упадацитиниб демонстрировал тератогенность у крыс на всех исследованных дозах, за исключением самой низкой – 1,5 мг/кг/сутки. При введении доз 4, 5, 25 и 75 мг/кг/сутки прием упадацитиниба приводил к увеличению частоты развития деформации плечевой кости и лопаточной кости. Кроме того, введение дозы 75 мг/кг/сутки приводило к увеличению частоты развития деформации костей передних и задних конечностей. Кроме того, при приеме доз 25 и 75 мг/кг/сутки наблюдалось увеличение частоты деформации ребер и нарушений развития скелета, которое также было связано с применением упадацитиниба.

В исследовании эмбриофетального развития на кроликах введение препарата животным осуществляли в период органогенеза с 7-го по 19-й день беременности. Упадацитиниб демонстрировал тератогенность в дозе 25 мг/кг/сутки. Среди наблюдавшихся у кроликов нарушений развития, связанных с применением препарата в дозе 25 мг/кг/сутки, было отмечено увеличение частоты постимплантационной гибели плода, увеличение общей частоты и частоты ранней резорбции зародыша, снижение массы тела плода и увеличение частоты развития пороков сердца. Кроме того, в группе животных, получавших дозу 25 мг/кг/сутки, наблюдалось токсическое действие препарата на женские особи, выражавшееся в снижении массы тела животных и потребления пищи, а также увеличении частоты самопроизвольных аборт.

В исследовании пре- и постнатального развития на крысах оценивали развитие потомства при условии, что материнские особи подвергались воздействию препарата с момента имплантации и далее на протяжении вскармливания до момента прекращения вскармливания детенышей. Поскольку развитие отклонений, вызванных действием лекарственного препарата в данный период времени, может быть отложенным, наблюдения продолжали до наступления половой зрелости потомства. Препарат вводили материнским особям, начиная с 6-го дня беременности по 20-й день вскармливания. Ни на одном из уровней дозы упадацитиниб не оказывал действия на конечные точки, связанные с поведением и репродуктивной функцией материнских особей и потомства.



### ***Период грудного вскармливания***

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

Нельзя исключить риск для новорожденных и детей грудного возраста.

Не следует применять препарат РАНВЭК во время грудного вскармливания.

### ***Данные, полученные в ходе исследований на животных***

После введения упадацитиниба кормящим самкам крыс концентрация упадацитиниба в молоке примерно в 30 раз превышала содержание упадацитиниба в плазме крови материнской особи. Около 97% выводимого с молоком вещества представляло собой исходный лекарственный препарат.

### ***Женщины с репродуктивным потенциалом***

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 РАНВЭК и, по меньшей мере, в течение 4-х недель после окончания лечения.

### ***Фертильность***

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

### ***Способ применения и дозы***

Для приема внутрь.

Принимать препарат можно независимо от приема пищи.

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

### ***Ревматоидный артрит, псориатический артрит и аксиальный спондилоартрит***

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

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

## ***Атопический дерматит***

### ***Взрослые пациенты***

Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для взрослых – 15 мг или 30 мг один раз в сутки за один прием.

При выборе дозы рекомендуется учитывать индивидуальные особенности течения заболевания у каждого конкретного пациента.

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

### ***Подростки (от 12 до 17 лет)***

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

### ***Применение в комбинации с топической терапией***

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

## ***Язвенный колит***

### ***Индукционная терапия***

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

Для пациентов, не достигших положительного терапевтического эффекта к 8-й неделе, прием препарата РАНВЭК в дозе 45 мг один раз в сутки за один прием может быть продлен дополнительно на 8 недель (в итоге общая длительность терапии составит 16 недель).

### ***Поддерживающая терапия***

Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для поддерживающей терапии составляет 30 мг или 15 мг один раз в сутки за один прием в зависимости от состояния пациента.

Некоторым пациентам, например, с нетяжелым течением заболевания, может быть целесообразно назначить дозу 15 мг один раз в сутки. Для пациентов в возрасте 65 лет и старше рекомендуемая поддерживающая доза составляет 15 мг один раз в сутки.

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

## ***Болезнь Крона***



### *Индукционная терапия*

Рекомендуемая индукционная доза препарата РАНВЭК составляет 45 мг 1 раз в сутки за один прием в течение 12 недель.

### *Поддерживающая терапия*

Рекомендуемая поддерживающая доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг или 30 мг 1 раз в сутки за один прием с учетом индивидуальной клинической картины пациента:

- Пациентам с тяжелым течением заболевания и пациентам, не достигшим удовлетворительного терапевтического эффекта при применении дозы 15 мг 1 раз в сутки, может быть целесообразно назначить дозу 30 мг 1 раз в сутки.
- Пациентам, не достигшим удовлетворительного терапевтического эффекта на начальную индукционную терапию продолжительностью 12 недель, рекомендуется назначить дозу 30 мг 1 раз в сутки. Если спустя 24 недели лечения терапевтический эффект отсутствует, следует прекратить терапию препаратом РАНВЭК.
- В качестве поддерживающей терапии следует применять минимальную эффективную дозу.

Для пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет рекомендуемая поддерживающая доза составляет 15 мг 1 раз в сутки.

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

### *Начало лечения*

Не рекомендуется начинать терапию препаратом РАНВЭК у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>, абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000 клеток/мм<sup>3</sup> или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).

### *Пропуск приема препарата*

В случае пропуска приема препарата РАНВЭК, если до следующего приема запланированной дозы осталось более 10 часов, пациенту необходимо принять дозу как можно скорее, а затем принять следующую дозу в обычное время. Если доза препарата пропущена, а до следующего приема запланированной дозы осталось менее 10 часов, пациенту не нужно принимать пропущенную дозу, а необходимо принять только одну

дозу препарата, как обычно, на следующий день. Необходимо предупредить пациента, чтобы он не принимал двойную дозу препарата с целью восполнить пропущенный прием дозы.

#### ***Прекращение приема препарата***

Терапию препаратом РАНВЭК необходимо прервать в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции (см. раздел «Особые указания»).

**Таблица 4.** Рекомендованное прерывание приема препарата в связи с отклонениями лабораторных показателей

| Лабораторные показатели            | Рекомендации                                                                                                                                                 | Руководство по мониторингу                                                                 |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) | Лечение следует прервать, если показатель АЧН ниже 1000 клеток/мм <sup>3</sup> , но можно возобновить при превышении показателем данного порогового значения | Необходимо оценить на начальном этапе, а затем в соответствии с обычным ведением пациентов |
| Абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ)  | Лечение следует прервать, если показатель АЧЛ ниже 500 клеток/мм <sup>3</sup> , 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<br>рекомендациями<br>по лечению<br>гиперлипидемии. |
|--|--|-----------------------------------------------------------------|

### Особые группы пациентов

#### ***Пациенты с нарушением функции почек***

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

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

**Таблица 5.**

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

#### ***Пациенты с нарушением функции печени***

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

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

#### ***Дети***

*Атопический дерматит*

Фармакокинетика, безопасность и эффективность применения упатацитиниба у детей с атопическим дерматитом в возрасте до 12 лет не установлены. 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, псориаз, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит, язвенный колит, болезнь Крона*

Отсутствуют данные по безопасности и эффективности применения препарата РАНВЭК у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

#### **Применение у пациентов пожилого возраста**

Из 4381 пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение в пяти клинических исследованиях фазы 3, в общей сложности 906 пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Из 1827 пациентов с псориатическим артритом, получавших терапию в двух клинических исследованиях фазы 3, в общей сложности 274 пациента были в возрасте 65 лет и старше. Не наблюдалось различий в эффективности между пациентами пожилого и молодого возраста. Однако побочные эффекты, включая тяжелые инфекции, чаще наблюдались у людей пожилого возраста.

Из 2485 пациентов с атопическим дерматитом, получавших лечение в клинических исследованиях фазы 3, в общей сложности 115 пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Нежелательные явления чаще наблюдались у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами, а также в группе, получавшей упатацитиниб в дозе 30 мг, по сравнению с группой, получавшей дозу 15 мг.

Из 576 пациентов, которые ответили на индукционную терапию упатацитинибом в дозе 45 мг 1 раз в сутки и получали поддерживающую терапию в исследованиях язвенного колита, 52 пациента были в возрасте 65 лет и старше. У пожилых людей наблюдалась более высокая общая частота нежелательных явлений по сравнению с более молодыми пациентами, а также в группе применения упатацитиниба в дозе 30 мг 1 раз в сутки по сравнению с группой применения упатацитиниба 15 мг 1 раз в сутки.

Из 673 пациентов, которые ответили на индукционную терапию препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг и получали поддерживающую терапию в рамках исследований болезни Крона, 23 пациента были в возрасте 65 лет и старше. У пожилых пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 30 мг, наблюдалась более высокая общая частота нежелательных явлений по сравнению с более молодыми пациентами, а также по сравнению с пациентами, получавшими препарат РАНВЭК в дозе 15 мг 1 раз в сутки.



## Побочное действие

### Опыт клинических исследований

#### 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 3-й фазы 2630 пациентов получали, по крайней мере, 1 дозу лекарственного препарата 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 препарата 1 раз в день, и 1042 пациентов, принимавших плацебо), для оценки безопасности применения лекарственного препарата 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 (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ). Внутри каждой группы частоты развития нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

**Таблица 6.**

| Системно-органный класс                                   | Очень часто                                 | Часто               | Нечасто                                                                         |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                 | Инфекции верхних отделов дыхательных путей* |                     | Пневмония<br>Опосывающий герпес<br>Простой герпес**<br>Кандидоз ротовой полости |
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> |                                             | Нейтропения         |                                                                                 |
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i>                    |                                             | Гиперхолестеринемия | Гипертриглицеридемия                                                            |
| <i>Нарушения со стороны</i>                               |                                             | Кашель              |                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                                                                                 |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения                                                                                                                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                 |  |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                                                                                                                                                                                                                                      |  | Тошнота                                                                                                                         |  |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                                                                                                                                                                                                                                                        |  | Пирексия                                                                                                                        |  |
| Лабораторные и инструментальные данные                                                                                                                                                                                                                                                            |  | Повышенная концентрация креатинфосфокиназы в крови<br>Повышенный уровень АЛТ<br>Повышенный уровень АСТ<br>Увеличение массы тела |  |
| <p>* Включает острый синусит, ларингит, назофарингит, боль в ротоглотке, фарингит, фаринготонзиллит, ринит, синусит, тонзиллит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей</p> <p>** Включает простой герпес и герпес слизистых оболочек ротовой полости</p> |  |                                                                                                                                 |  |

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### 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 РАНВЭК в дозе 15 мг, составила 27,4% по сравнению с 20,9% в группе плацебо. В контролируемых исследованиях с применением метотрексата в качестве препарата сравнения частота развития инфекций за 12-14 недель в группе монотерапии препаратом РАНВЭК 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 РАНВЭК 15 мг, во всех пяти



клинических исследованиях III фазы (2610 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 РАНВЭК в дозе 15 мг, составила 1,2% по сравнению с 0,6% в группе плацебо. В контролируемых исследованиях с применением метотрексата в качестве препарата сравнения частота развития инфекций за 12-14 недель в группе монотерапии препаратом РАНВЭК в дозе 15 мг составила 0,6% по сравнению с 0,4% в группе метотрексата. Общая частота развития тяжелых инфекций при длительной терапии в группе пациентов, принимавших РАНВЭК 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 препаратом РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК 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 препаратом РАНВЭК в дозе 15 мг не было отмечено случаев развития опportunистических инфекций в течение 12-14 недель наблюдения. Частота развития данных инфекций в группе метотрексата составила 0,2%. Общая частота развития опportunистических инфекций при длительном лечении в группе пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 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 немеланоцитарного рака кожи (НМРК), в группе пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 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 препаратом РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК в дозе 15 мг, за исключением НМРК, в программе клинического исследования составила 0,8 на 100 пациенто-лет.

### *Перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта*

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, частота развития перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта в группе пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 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 желудочно-кишечного тракта в группе монотерапии препарата РАНВЭК в дозе 15 мг и в группе метотрексата. Общая частота развития перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта при длительной терапии в группе пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК в дозе 15 мг и ни одного случая в группе метотрексата. Общая частота развития венозной тромбоэмболии при длительном лечении в группе пациентов, принимавших



препарат РАНВЭК 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 аланинтрансаминазы (АЛТ) и аспартаттрансаминазы (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 препарат РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК 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 препаратом РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК 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 креатинфосфокиназы (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 пациентов, принимавших

препарат РАНВЭК в дозе 15 мг и плацебо соответственно. Большинство случаев повышения показателей до уровня  $> 5 \times \text{ВГН}$  были временными и не требовали прекращения терапии. Средние уровни КФК повышались через 4 недели, 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  $1000 \text{ клеток/мм}^3$  по результатам хотя бы одного измерения у 1,1% и  $< 0,1\%$  пациентов в группах, принимавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг и плацебо соответственно. В клинических исследованиях при снижении АЧН до уровня  $< 1000 \text{ клеток/мм}^3$  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  $500 \text{ клеток/мм}^3$  по результатам хотя бы одного измерения у 0,9% и 0,7% пациентов в группах, принимавших препарат РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК в дозе 15 мг и в группе плацебо.

#### Псориатический артрит

В общей сложности 1 827 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 1 дозу 15 мг препарата РАНВЭК, и из них 359 пациентов подвергались воздействию упадацитиниба в течение не менее года.

Были объединены данные двух плацебо-контролируемых исследований (640 пациентов получали РАНВЭК в дозе 15 мг 1 раз в сутки и 635 пациента получали плацебо) для



оценки безопасности применения препарата РАНВЭК 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 препаратом РАНВЭК 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 препаратом РАНВЭК в дозе 15 мг, и 0,8 и 1,3 % соответственно – при применении плацебо. У пациентов, получавших препарат РАНВЭК 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 РАНВЭК в дозе 15 мг в клиническом исследовании (116,6 пациенто-лет экспозиции), из которых 35 пациентов получали РАНВЭК в дозе 15 мг на протяжении периода не менее одного года.

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом, получавших препарат РАНВЭК 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 пациента с анкилозирующим спондилитом получали препарат РАНВЭК в дозе 15 мг в двух клинических исследованиях (577,3 пациенто-лет экспозиции), из которых 228 человек подвергались воздействию препаратом РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК принимали 2893 пациента с атопическим дерматитом (приблизительно 2096 пациенто-лет экспозиции), из которых 614 пациентов принимали препарат в течение не менее одного года. В рамках трех международных исследований III фазы 1238 пациентов получили хотя бы одну дозу препарата РАНВЭК 15 мг, из которых 246 принимали указанную дозу в течение не менее 1 года, и 1242 пациента приняли хотя бы одну дозу препарата РАНВЭК 30 мг, из которых 263 принимали указанную дозу в течение не менее 1 года.

Для оценки безопасности препарата РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК в дозе 15 мг один раз в сутки, 906 пациентов – препарат РАНВЭК в дозе 30 мг один раз в сутки, 902 пациента – плацебо).

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

Таблица 7.

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



|                                                                                |      |                                                                             |                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Нарушения метаболизма и питания                                                |      |                                                                             | Гиперхолестеринемия<br>Гипертриглицеидемия       |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |      | Кашель                                                                      |                                                  |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   |      | Тошнота<br>Боль в животе <sup>c</sup>                                       |                                                  |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                                     |      | Пирексия<br>Утомляемость                                                    |                                                  |
| Лабораторные и инструментальные данные                                         |      | Повышенная концентрация креатинфосфокиназы в крови<br>Увеличение массы тела | Повышенный уровень АЛТ<br>Повышенный уровень АСТ |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | Акне | Крапивница                                                                  |                                                  |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           |      | Головная боль                                                               |                                                  |

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Включает боль в животе и боль в верхних отделах желудочно-кишечного тракта

<sup>d</sup> Представлен как групповой термин

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

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Инфекции*

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях частота развития инфекций за 16 недель в группах пациентов, принимавших РАНВЭК 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 РАНВЭК 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 РАНВЭК 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 РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг составила 0,1 случая на 100 пациенто-лет.

##### *Опportunистические инфекции (за исключением туберкулеза)*

В ходе международных исследований по лечению АД из опportunистических 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 препарат РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК 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 НМРЛ) за 16 недель в группах



пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК 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 желудочно-кишечного тракта в какой-либо из групп лечения.

#### *Тромбоз*

В плацебо-контролируемых исследованиях за 16 недель в группах пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК в исследованиях лечения АД, 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 верхнюю границу нормы (ВГН) по результатам хотя бы одного измерения, наблюдалось у 0,7%, 1,4% и 1,1% пациентов в группе пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 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 группе пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 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 препаратом РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК в дозах 15 мг и 30 мг.

После недели 16 наблюдались незначительные повышения уровня холестерина ЛПНП.

#### *Повышение уровня креатинфосфокиназы*

В плацебо-контролируемых исследованиях в период до 16 недель наблюдалось дозозависимое повышение уровня КФК. В течение 16 недель повышение значений КФК  $> 5 \times \text{ВГН}$  наблюдалось у 3,3%, 4,4% и 1,7% пациентов в группах применения препарата РАНВЭК в дозе 15 мг, 30 мг и плацебо соответственно. Большинство случаев повышения показателей до уровня  $> 5 \times \text{ВГН}$  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/мм<sup>3</sup> по результатам хотя бы одного измерения у 0,4%, 1,3% и 0% пациентов в группах, принимавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг, 30 мг и плацебо соответственно. При АЧН ниже 1000 клеток/мм<sup>3</sup> 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/мм<sup>3</sup> по результатам хотя бы одного измерения у 0,1%, 0,3% и 0,1% пациентов в группах, принимавших препарат РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК в дозе 15 мг, 30 мг и плацебо соответственно.

#### Пациенты детского и подросткового возраста

В клинических исследованиях III фазы приняли участие 343 подростка в возрасте от 12 до 17 лет с атопическим дерматитом и массой тела не менее 40 кг. Профиль безопасности препарата РАНВЭК в дозе 15 мг был сопоставим с таковым у взрослых пациентов.



Язвенный колит

Применение препарата РАНВЭК 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 препарат не менее одного года.

В исследованиях индукционной терапии (IIb фаза, UC-1 и UC-2) 719 пациентов получили хотя бы одну дозу препарата РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК 15 мг, из них 131 пациент получал препарат не менее одного года, и 291 пациент получил хотя бы одну дозу РАНВЭК 30 мг, из них 137 пациентов получали препарат не менее одного года.

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

**Таблица 8.**

| Системно-органный класс                                                                           | Очень часто                                     | Часто                                                                                  | Нечасто                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                                                         | Инфекции верхних дыхательных путей <sup>a</sup> | Опоясывающий герпес <sup>a</sup><br>Простой герпес <sup>a</sup><br>Фолликулит<br>Грипп | Пневмония <sup>a</sup> |
| <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i> |                                                 | Немеланоцитарный рак кожи <sup>a,b</sup>                                               |                        |
| <i>Нарушения со</i>                                                                               |                                                 | Нейтропения <sup>a</sup>                                                               |                        |

|                                                                           |  |                                                                                    |  |
|---------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------|--|
| стороны крови и лимфатической системы                                     |  | Лимфопения <sup>a</sup>                                                            |  |
| Нарушения метаболизма и питания                                           |  | Гиперхолестеринемия <sup>a</sup><br>Гиперлипидемия <sup>a</sup>                    |  |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                              |  | Акне <sup>a</sup><br>Сыпь <sup>a</sup>                                             |  |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                                |  | Пирексия                                                                           |  |
| Лабораторные и инструментальные данные                                    |  | Повышенный уровень КФК в крови<br>Повышенный уровень АЛТ<br>Повышенный уровень АСТ |  |
| <sup>a</sup> Представлен как групповой термин                             |  |                                                                                    |  |
| <sup>b</sup> О нежелательной реакции сообщалось при применении дозы 30 мг |  |                                                                                    |  |

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Инфекции*

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии частота инфекций в течение 8 недель в группе применения препарата РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг составила 38,4 % и 40,6 % соответственно, и 37,6 % в группе плацебо. Долгосрочная частота инфекций для препарата РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК 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 препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг не наблюдалось. В плацебо-контролируемом



исследовании поддерживающей терапии частота серьезных инфекций в течение 52 недель в группах применения препарата РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг составила 3,2 % и 2,4 % соответственно, и 3,3 % в группе плацебо. Долгосрочная частота серьезных инфекций для препарата РАНВЭК 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 препарат РАНВЭК 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 РАНВЭК в дозе 45 мг составила 0,4 % и 0,3 % в группе плацебо. Никаких дополнительных оппортунистических инфекций (за исключением туберкулеза и опоясывающего герпеса) в течение 8-недельной дополнительной индукционной терапии препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг не наблюдалось. В плацебо-контролируемых исследованиях поддерживающей терапии в течение 52 недель частота оппортунистических инфекций (за исключением туберкулеза и опоясывающего герпеса) в группе применения РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг составила 0,6 и 0,3 на 100 пациенто-лет соответственно.

В плацебо-контролируемых индукционных исследованиях в течение 8 недель частота развития опоясывающего герпеса в группе применения препарата РАНВЭК в дозе 45 мг составила 0,6% и 0% в группе плацебо. Частота развития опоясывающего герпеса составила 3,9% за 16 недель лечения препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии в течение 52 недель частота развития опоясывающего герпеса в группах применения РАНВЭК в дозах 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 РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг составила 0,3 и 1,0 на 100 пациенто-лет соответственно.

#### *Перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта*

В ходе клинических исследований язвенного колита был зарегистрирован 1 случай перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта у пациента, принимавшего препарат РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК в дозе 45 мг составила 0,1 % и 0,3 % в группе плацебо. Дополнительных случаев венозного тромбоза при длительной индукционной терапии препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг не зарегистрировано. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии частота венозных тромбозов в течение 52 недель в группах применения препарата РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК 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 аланинтрансаминазы (АЛТ) и аспартатаминотрансаминазы (АСТ)  $\geq 3$  x верхняя граница нормы (ВГН) по результатам хотя бы одного измерения наблюдалось у 1,5 % и 1,5 % пациентов, получавших препарат РАНВЭК 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  $\geq 3 \times$  ВГН по результатам хотя бы одного измерения наблюдалось у 2,0 % и 4,0 % пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг, и у 0,8 % пациентов, получавших плацебо, соответственно. Повышение уровня АСТ  $\geq 3 \times$  ВГН по результатам хотя бы одного измерения наблюдалось у 1,6 % и 2,0 % пациентов, принимавших препарат РАНВЭК 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 препаратом РАНВЭК 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 препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг и на 0,87 ммоль/л и 1,19 ммоль/л в группах поддерживающей терапии препаратом РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг соответственно.
- средний уровень ЛПВП увеличился на 0,44 ммоль/л в группе индукционной терапии препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг и на 0,21 ммоль/л и 0,34 ммоль/л в группах поддерживающей терапии препаратом РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг соответственно.
- средний уровень ЛПНП увеличился на 0,52 ммоль/л в группе индукционной терапии препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг и на 0,65 ммоль/л и 0,82 ммоль/л в группах поддерживающей терапии препаратом РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг соответственно.
- средний уровень триглицеридов снизился на 0,05 ммоль/л в группе индукционной терапии препаратом РАНВЭК в дозе 45 мг и на 0,03 ммоль/л и 0,08 ммоль/л в группах поддерживающей терапии препаратом РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг соответственно.

#### *Повышение уровня креатинфосфокиназы*

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии в течение 8 недель наблюдалось увеличение значений креатинфосфокиназы (КФК). Повышение КФК  $> 5 \times$  ВГН было зарегистрировано у 2,2 % и 0,3 % пациентов в группах применения препарата РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг и 1,2 % в группе плацебо соответственно.

Большинство случаев повышения показателей до уровня  $> 5 \times 10^9$  были временными и не требовали прекращения лечения.

### *Нейтропения*

В плацебо-контролируемых исследованиях индукционной терапии в течение 8 недель снижение числа нейтрофилов ниже  $1000 \text{ клеток/мм}^3$  по результатам хотя бы одного измерения зарегистрировано у 2,8 % пациентов в группе применения препарата РАНВЭК в дозе 45 мг и 0 % в группе плацебо соответственно. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии в течение 52 недель снижение числа нейтрофилов ниже  $1000 \text{ клеток/мм}^3$  по результатам хотя бы одного измерения зарегистрировано у 0,8 % и 2,4 % пациентов в группах применения препарата РАНВЭК 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  $500 \text{ клеток/мм}^3$  по результатам хотя бы одного измерения зарегистрировано у 2,0 % пациентов в группе применения препарата РАНВЭК в дозе 45 мг и 0,8 % в группе плацебо. В плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии в течение 52 недель снижение числа лимфоцитов ниже  $500 \text{ клеток/мм}^3$  по результатам хотя бы одного измерения зарегистрировано у 1,6 % и 0,8 % пациентов в группах применения препарата РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК 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 препарата РАНВЭК в дозе 15 мг и 30 мг и 1,2 % в группе плацебо соответственно.

### Болезнь Крона

Препарат РАНВЭК был изучен у пациентов со среднетяжелой или тяжелой активной формой болезни Крона (БК) 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 препарата 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 препарата РАНВЭК 45 мг во время плацебо-контролируемого периода, из них 592 пациента получали препарат в течение 12 недель, и 142 пациента получили хотя бы одну дозу препарата РАНВЭК 30 мг во время дополнительного периода терапии.

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

В целом, профиль безопасности, который наблюдался у пациентов с БК, получавших лечение препаратом РАНВЭК, согласовывался с установленным профилем безопасности препарата РАНВЭК.

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

**Таблица 9.**

| Системно-органный класс                                  | Очень часто                                     | Часто                                                                                                                                    | Нечасто                                  |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                | Инфекции верхних дыхательных путей <sup>a</sup> | Бронхит <sup>a</sup><br>Опоясывающий герпес <sup>a</sup><br>Простой герпес <sup>a</sup><br>Фолликулит<br>Грипп<br>Пневмония <sup>a</sup> | Кандидоз полости рта                     |
| <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные</i> |                                                 |                                                                                                                                          | Немеланоцитарный рак кожи <sup>a,b</sup> |

|                                                                           |  |                                                                                             |  |
|---------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| новообразования<br>(включая кисты и<br>полипы)                            |  |                                                                                             |  |
| Нарушения со стороны<br>крови и лимфатической<br>системы                  |  | Анемия <sup>a</sup><br>Нейтропения <sup>a</sup>                                             |  |
| Нарушения<br>метаболизма и<br>питания                                     |  | Гиперхолестеринемия <sup>a</sup><br>Гиперлипидемия <sup>a</sup>                             |  |
| Нарушения со стороны<br>кожи и подкожных<br>тканей                        |  | Акне <sup>a</sup>                                                                           |  |
| Общие нарушения и<br>реакции в месте<br>введения                          |  | Утомляемость<br>Пирексия                                                                    |  |
| Лабораторные и<br>инструментальные<br>данные                              |  | Повышенный уровень<br>КФК в крови<br>Повышенный уровень<br>АЛТ<br>Повышенный уровень<br>АСТ |  |
| Нарушения со стороны<br>нервной системы                                   |  | Головная боль <sup>a</sup>                                                                  |  |
| <sup>a</sup> Представлен как групповой термин                             |  |                                                                                             |  |
| <sup>b</sup> О нежелательной реакции сообщалось при применении дозы 30 мг |  |                                                                                             |  |

Описание отдельных нежелательных реакций

*Перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта*

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



РАНВЭК в дозе 45 мг ( $n = 938$ ) в рамках исследований индукционной терапии, были получены сообщения о перфорации органов желудочно-кишечного тракта у 4 пациентов (0,4 %).

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

### ***Опыт пострегистрационного применения***

Во время пострегистрационного применения препарата РАНВЭК 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 препарата.

- *Нарушения иммунной системы:* гиперчувствительность.

### **Передозировка**

В рамках клинических исследований максимальная доза упадацитиниба была эквивалентной 60 мг по показателю суточной AUC при приеме 1 раз в сутки препарата пролонгированного действия. Наблюдавшиеся нежелательные явления 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. В случае передозировки рекомендуется наблюдать пациента на предмет развития признаков и симптомов развития нежелательных явлений. Пациентам, у которых развились нежелательные реакции, следует назначить соответствующее лечение.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### ***Мощные ингибиторы CYP3A4***

При совместном применении препарата РАНВЭК с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином и грейпфрутом) наблюдается увеличение концентрации упадацитиниба в плазме крови (см. раздел «*Фармакологические свойства*»).

Следует с осторожностью применять препарат РАНВЭК в дозе 15 мг один раз в сутки у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СYP3A4. РАНВЭК в дозе 30 мг один раз в сутки не рекомендуется принимать пациентам с атопическим дерматитом, получающим длительное лечение мощными ингибиторами СYP3A4. 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 РАНВЭК.

#### **Мощные индукторы СYP3A4**

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

#### **Особые указания**

##### **Тяжелые инфекции**

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

Не следует применять препарат РАНВЭК для лечения пациентов с тяжелыми инфекциями в активной форме, включая локализованные инфекции. Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения препарата РАНВЭК у пациентов:

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



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

### Туберкулез

Перед началом терапии препаратом РАНВЭК следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию препаратом РАНВЭК пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии препаратом РАНВЭК следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии.

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

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 «Побочное действие»). Наблюдался более высокий риск развития опоясывающего герпеса у пациентов, получавших упадацитиниб, в Японии. Если у пациента развился опоясывающий герпес, следует рассмотреть возможность временного прерывания терапии препаратом РАНВЭК до разрешения эпизода заболевания.

Перед началом и во время терапии препаратом РАНВЭК пациентов следует обследовать на предмет наличия вирусного гепатита и, необходимо мониторировать пациентов на предмет реактивации вирусной инфекции в соответствии с клиническими рекомендациями. Пациенты с положительным результатом анализа на наличие антител к антигену вируса гепатита С или на содержание РНК вируса гепатита С были исключены из клинических исследований. Пациенты с положительным результатом анализа на

наличие антител к поверхностному антигену вируса гепатита В или на содержание ДНК вируса гепатита В были исключены из клинических исследований. При обнаружении ДНК гепатита В во время приема препарата РАНВЭК следует проконсультироваться со специалистом по лечению заболеваний печени.

### **Вакцинация**

Данные о реакции пациентов, принимающих препарат РАНВЭК, на вакцинирование живыми вакцинами отсутствуют. Применение живых аттенуированных вакцин во время или непосредственно перед началом терапии препаратом РАНВЭК не рекомендуется. Перед применением препарата, всем пациентам рекомендуется пройти полную вакцинацию в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации, в том числе профилактическую вакцинацию против опоясывающего герпеса (см. данные об инактивированной пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцине при одновременном применении с упадацитинибом в разделе «Фармакологические свойства»).

### **Злокачественные новообразования**

У пациентов с ревматоидным артритом повышен риск развития злокачественных новообразований, включая лимфомы. Применение иммунодепрессантов может увеличить риск развития злокачественных новообразований, включая лимфомы.

В крупном рандомизированном исследовании с активным контролем, включавшем пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, и имеющих, по крайней мере, один дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, при применении другого ингибитора JAK – тофацитиниба – наблюдалось увеличение частоты злокачественных новообразований, особенно рака легкого, лимфомы и немеланоцитарного рака кожи (НМРК) по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО).

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

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

### **Немеланоцитарный рак кожи**



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

### ***Значимые сердечно-сосудистые события (MACE)***

В крупном рандомизированном исследовании с активным контролем у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имеющих как минимум один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистого заболевания, при приеме другого ингибитора JAK – тофацитиниба – наблюдалась более высокая частота развития значимых сердечно-сосудистых событий (MACE), включая инфаркт миокарда, по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО.

Необходимо оценить **пользу и риск** терапии препаратом РАНВЭК до её начала у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний или при рассмотрении вопроса о продолжении лечения препаратом РАНВЭК у пациентов, у которых **развились MACE в ходе терапии**.

### ***Венозная тромбозмболия***

У пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая препарат РАНВЭК, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и тромбозмболии легочной артерии.

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

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

### ***Реакции гиперчувствительности***

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

### ***Перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта***

В ходе клинических исследований и во время пострегистрационного применения препарата были получены сообщения о перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта (см. раздел «Побочное действие»). Препарат РАНВЭК следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулярной болезнью, пациентов с дивертикулитом в анамнезе и пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды или опиоиды). Пациенты, у которых впервые наблюдаются субъективные и объективные симптомы в брюшной полости, должны быть незамедлительно обследованы для раннего выявления перфорации полых органов желудочно-кишечного тракта.

### ***Лабораторные показатели***

**Нейтропения:** терапия препаратом РАНВЭК сопровождалась увеличением частоты развития нейтропении (АЧН менее 1000 клеток/мм<sup>3</sup>). Прямая связь между количеством нейтрофилов и возникновением тяжелых инфекций не установлена.

**Лимфопения:** в клинических исследованиях препарата РАНВЭК наблюдались случаи снижения АЧЛ до значений менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>. Не было установлено связи между снижением количества лимфоцитов до нижней границы нормы с развитием тяжелой инфекции.

**Анемия:** в клинических исследованиях препарата РАНВЭК были отмечены случаи снижения уровня гемоглобина до 8 г/дл и ниже.

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 РАНВЭК. Лечение не следует начинать или следует временно прервать у пациентов, которые соответствуют критериям, указанным в Таблице 4 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### ***Липиды***

Терапия препаратом РАНВЭК сопровождалась увеличением концентрации липидов, включая уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (см. раздел «Побочное действие»). При использовании терапии статинами повышенный уровень ЛПНП снижался до значений, наблюдавшихся до начала лечения. Влияние наблюдавшегося увеличения концентрации липидов на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от сердечно-



сосудистых заболеваний, не установлено. Пациентов следует наблюдать через 12 недель после начала терапии и далее в соответствии с клиническими рекомендациями по гиперлипидемии.

#### Повышение активности печеночных ферментов

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

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

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

#### ***Иммунодепрессанты***

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

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Препарат РАНВЭК не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами.

#### **Форма выпуска**

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг.

- По 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из поливинилхлорид / полиэтилен / политрифторхлорэтилена и алюминиевой фольги.

По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

- По 30 таблеток в пластиковые флаконы, укупоренные крышкой с функцией защиты от вскрытия детьми. Во флакон вложена пластиковая емкость с осушителем.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

#### **Срок годности**

Препарат в блистерах: 2 года.

Препарат во флаконах: 3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия хранения**

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

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

Хранить в местах, недоступных для детей.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Владелец регистрационного удостоверения**

ООО «ЭббВи», Россия

125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1

#### **Производитель**

*Производитель готовой лекарственной формы*

ЭббВи Айрлэнд НЛ Б.В. / AbbVie Ireland NL B.V.

Манорхамилтон Роуд, Слайго, Ирландия /

Manorhamilton Road, Sligo, Ireland

*Фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества для препарата в блистерах*

ЭббВи С.Р.Л. / AbbVie S.R.L.

С.Р. 148 Понтина Км 52 с.н.к. - 04011 Камповерде ди Априлия (ЛТ), Италия /

S.R. 148 Pontina Km 52 s.n.c. - 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Italy

*Фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества для препарата во флаконах*

ЭббВи Инк., США / AbbVie Inc., USA

1 Н. Вокеган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США / 1 N. Waukegan Rd., North Chicago, Illinois 60064, USA

***В случае вторичной упаковки/выпускающего контроля качества на территории РФ указывают:***



*Производитель готовой лекарственной формы*

ЭббВи Айрлэнд НЛ Б.В. / AbbVie Ireland NL B.V.

Манорхамилтон Роуд, Слайго, Ирландия /

Manorhamilton Road, Sligo, Ireland

*Фасовщик (первичная упаковка) для препарата в блистерах*

ЭббВи С.Р.Л. / AbbVie S.R.L.

С.Р. 148 Понтина Км 52 с.н.к. - 04011 Камповерде ди Априлиа (ЛТ), Италия /

S.R. 148 Pontina Km 52 s.n.c. - 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Italy

*Фасовщик (первичная упаковка) для препарата во флаконах*

ЭббВи Инк., США / AbbVie Inc., USA

1 Н. Вокеган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США / 1 N. Waukegan Rd., North  
Chicago, Illinois 60064, USA

*Упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества*

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоновое,  
тел./факс (4942) 650-806

**Наименование и адрес организации, уполномоченной принимать претензии на  
лекарственный препарат**

ООО «ЭббВи», Россия

125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7,

БЦ «Белые Сады», здание «А»

тел. (495) 258 42 77

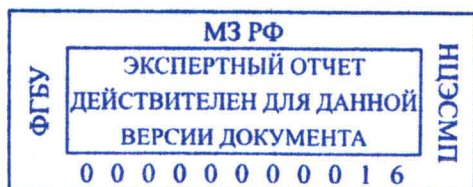
CCDS 05200722

Руководитель отдела регистрации

ООО «ЭббВи»



Овчинников Д.А.



15 1565