

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
РАНВЭК
(ОГЛАВЛЕНИЕ)

Регистрационный номер

Торговое наименование

Международное непатентованное или группировочное наименование

Лекарственная форма

Состав

Описание

Фармакотерапевтическая группа

Код АТХ

Фармакологические свойства

Показания для применения

Противопоказания

С осторожностью

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Способ применения и дозы

Побочное действие

Особые указания

Форма выпуска

Срок годности

Условия хранения

Условия отпуска

Владелец регистрационного удостоверения

Производитель

Наименование и адрес организации, уполномоченной принимать претензии на лекарственный препарат

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, 3550 мПа·с, 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

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 – селективный обратимый ингибитор JAK1. 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.

Фармакодинамические эффекты

Ингибирование ИЛ-6-индуцированного фосфорилирования STAT3 и ингибирование ИЛ-7-индуцированного фосфорилирования STAT5

Прием упадацитиниба (в лекарственной форме с немедленным высвобождением) у здоровых добровольцев приводил к зависимому от дозы и концентрации ингибированию ИЛ-6-индуцированного (JAK1/JAK2) фосфорилирования STAT3 и ИЛ-7-индуцированного (JAK1/JAK3) фосфорилирования STAT5 в крови. Максимальное ингибирование наблюдалось через 1 час после приема препарата с возвращением значений показателей фосфорилирования до значений, близких к исходному уровню, по окончании применения препарата.

Лимфоциты

У пациентов с ревматоидным артритом во время лечения упадацитинибом наблюдалось небольшое временное увеличение среднего абсолютного количества лимфоцитов по

сравнению с исходным уровнем вплоть до недели 36. Количество лимфоцитов постепенно возвращалось к исходному или близкому к исходному уровню при продолжении лечения.

Иммуноглобулины

В контролируемом периоде у пациентов с ревматоидным артритом во время терапии упадацитинибом наблюдалось небольшое снижение концентрации 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

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

Кардиоэлектрофизиология

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

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 AUC: ↑ 29%, C _{max} ↑ 39%
Распределение	
Связывание с белками плазмы крови (%)	52
Коэффициент распределения лекарственного вещества в крови/плазме	1,0
Метаболизм	
Метаболизм	CYP3A4, CYP2D6 (незначительно) Активные метаболиты отсутствуют

Выведение	
Период полувыведения в конечной фазе $t_{1/2}$ (ч)	9-14
Выведение с мочой в неизменном виде (%) ^a	24
Выведение с калом в неизменном виде (%) ^a	38
Выведение в виде метаболитов (%) ^a	34
^a На основании введения единичной дозы раствора [¹⁴ C] упадацитиниба немедленного высвобождения в исследовании массового баланса.	

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию упадацитиниба в плазме крови. 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. Значение C_{max} упадацитиниба у пациентов с нормальной функцией почек было сходным с таковым у пациентов с нарушенной функцией почек.

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 и анкилозирующим спондилитом.

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) ^a		Клинический эффект
				C _{max}	AUC	
Кетоконазол	400 мг 1 р/сут × 6 дней	3 мг однократно ^b	11	1,70 (1,55-1,89)	1,75 (1,62-1,88)	При длительном лечении применять с осторожностью
Рифампицин	600 мг 1 р/сут × 9 дней	12 мг однократно ^b	12	0,49 (0,44-0,55)	0,39 (0,37-0,42)	Может снизить эффективность

ДИ – доверительный интервал

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

^b Упадацитиниб применялся в лекарственной форме с немедленным высвобождением.

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

Потенциальное влияние упадацитиниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

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

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

Совместно применяемый препарат	Режим дозирования совместно применяемого препарата	Режим дозирования упадацитиниба	N	Отношение (90% ДИ) ^a		Клинический эффект
				C _{max}	AUC	
Мидазолам	5 мг однократно	30 мг 1 р/сут × 10 дней	20	0,74 (0,68-0,80)	0,74 (0,68-0,80)	Коррекция дозы не требуется
Розувастатин	5 мг однократно	30 мг 1 р/сут × 10 дней	12	0,77 (0,63-0,94)	0,67 (0,56-0,82)	Коррекция дозы не требуется
Аторвастатин	10 мг однократно	30 мг 1 р/сут × 10 дней	24	0,88 (0,79-0,97)	0,77 (0,70-0,85)	Коррекция дозы не требуется

ДИ – доверительный интервал

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

Упадацитиниб не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови этинилэстрадиола, левоноргестрела, метотрексата или препаратов, являющихся субстратами цитохрома CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19 и CYP2C9.

Краткая информация о клинических исследованиях

Ревматоидный артрит

Препарат РАНВЭК сравнивался с плацебо в исследованиях SELECT-COMPARE, SELECT-NEXT и SELECT-BEYOND; метотрексатом – в исследованиях SELECT-EARLY и SELECT-MONOTHERAPY; адалимумабом – в исследовании SELECT-COMPARE.

Исследуемая популяция включала следующих пациентов:

- метотрексат-наивные (SELECT-EARLY);
- с недостаточным ответом на терапию метотрексатом (SELECT-MONOTHERAPY и SELECT-COMPARE);
- с неадекватным ответом на традиционные базисные противовоспалительные препараты (БПВП) (SELECT-NEXT);
- с неадекватным ответом на хотя бы один генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) или его непереносимостью (SELECT-BEYOND).

Во всех исследованиях **достоверно** большая доля пациентов, получавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг (**в виде монотерапии или в комбинации с традиционными БПВП**),

достигали следующих результатов: .

- Достижение низкой активности заболевания (по индексу DAS28 - СРБ $\leq 3,2$) и клинической ремиссии (DAS28 - СРБ $< 2,6$) в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, метотрексат или адалимумаб. В сравнении с группой адалимумаба уже на неделе 8 был получен достоверно более выраженный ответ, который поддерживался до недели 48. При применении упадацитиниба по сравнению с плацебо, метотрексатом и адалимумабом наблюдались достоверно более высокие уровни достижения клинической ремиссии, определяемой как значения CDAI $\leq 2,8$, SDAI $\leq 3,3$, а также Boolean. В целом частота достижения низкой активности заболевания и клинической ремиссии была сопоставима в различных популяциях пациентов, получавших упадацитиниб.
- Ответы ACR20, ACR50 и ACR70 на 12-й неделе в сравнении с препаратами сравнения (плацебо, метотрексат и адалимумаб), кроме ACR70 в сравнении с плацебо в исследовании SELECT-BEYOND. Эффективность лечения проявлялась быстро во всех компонентах оценки. Значительно более выраженные ответы ACR20 наблюдались уже на первой неделе лечения. Устойчивый ответ на лечение сохранялся как в комбинации с метотрексатом, так и в монотерапии, с поддержанием ACR20/50/70 в течение не менее одного года.
- Улучшение отдельных составляющих ACR, включая число болезненных и припухших суставов, общие оценки пациентом и врачом, индекс HAQ-DI, оценку боли и значения высокочувствительного СРБ, в сравнении с применением плацебо или монотерапии метотрексатом.
- Ответы ACR20/50/70 в течение недель 12-48 в сравнении с адалимумабом.
- Более выраженное подавление прогрессирования структурных повреждений суставов в сравнении с плацебо на неделях 26-48 и в качестве монотерапии в сравнении с метотрексатом на неделе 24. Статистически значимые результаты были также достигнуты в отношении оценки эрозий и оценки сужения суставной щели. Доля пациентов, не имевших признаков прогрессирования заболевания при рентгенографическом исследовании (изменение mTSS ≤ 0), была

значительно выше в группе РАНВЭК 15 мг в сравнении с группой плацебо на неделях 26-48 и в сравнении с группой метотрексата на неделе 24;

- Улучшение физической функции в сравнении с препаратами сравнения (плацебо, метотрексат, адалимумаб) по оценке опросника HAQ-DI. Улучшение по сравнению с плацебо наблюдались уже на неделе 1 и сохранялись до 60 недель, а также по сравнению с адалимумабом на неделе 8 с сохранением вплоть до недели 48.
- Значительное уменьшение боли по сравнению с препаратами сравнения (плацебо, метотрексат и адалимумаб) на неделях 12/14, этот ответ на терапию сохранялся до 48-60 недель. Существенно более выраженное снижение боли наблюдалось уже на неделе 1 по сравнению с плацебо и на неделе 4 по сравнению с адалимумабом.
- Более выраженное снижение средней продолжительности и тяжести утренней скованности в суставах в сравнении с плацебо и метотрексатом. Более существенное снижение выраженности утренней скованности в суставах наблюдалось также в сравнении с адалимумабом.

Псориатический артрит

РАНВЭК сравнивали с плацебо в исследованиях SELECT-PsA 1 (популяция с недостаточным ответом на предшествующую терапию стандартными небиологическими БПВП) и SELECT-PsA 2 (популяция с недостаточным ответом на предшествующую терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП)), а также сравнивали с адалимумабом в исследовании SELECT-PsA 1. В исследовании SELECT-PsA 1 была показана не меньшая эффективность препарата РАНВЭК в дозе 15 мг по сравнению с адалимумабом на неделе 12 по достижению ответа ACR20.

По сравнению с применением плацебо достоверно большая доля пациентов, получавших терапию препаратом РАНВЭК в дозе 15 мг, достигла следующих показателей:

- ответ ACR20 и улучшение оценки по опроснику HAQ-DI на неделе 12;
- минимальная активность заболевания и разрешение энтезита на неделе 24;
- ответы PASI75 и sIGA на неделе 16.

Большая доля пациентов (номинальное значение $p < 0,05$), получавших РАНВЭЖ в дозе 15 мг, достигла следующих результатов.

- Ответы ACR50, ACR70 на неделе 12 и разрешение дактилита на неделе 24 в сравнении с плацебо;
- Ответы ACR20, ACR50 и ACR70 на неделе 24 в сравнении с адалимумабом;
- Ответы PASI90/100 на неделе 16 в сравнении с плацебо;
- Улучшение отдельных составляющих ACR, включая число болезненных и припухших суставов, общие оценки пациентом и врачом, индекс HAQ-DI, оценки боли и значений высокочувствительного СРБ, в сравнении с применением плацебо на неделях 12 и 24. В сравнении с адалимумабом при применении препарата РАНВЭЖ наблюдались более значительные улучшения в оценке боли и общей оценке пациентами своего состояния на неделе 24, а также улучшение индекса HAQ-DI на неделях 12 и 24.
- Достоверно большее улучшение физического компонента оценки качества жизни согласно опроснику SF-36 относительно исходного уровня на неделе 12 в сравнении с плацебо. В сравнении с плацебо наблюдалось более выраженное улучшение ментального компонента, а также всех 8 доменов шкалы SF-36 (физическое функционирование, телесная боль, жизненная активность, социальное функционирование, ролевая деятельность, общее здоровье, эмоциональное состояние и психическое здоровье). Также наблюдалось улучшение показателей физического компонента по шкале SF-36 в сравнении с адалимумабом. На неделе 12 по сравнению с группой плацебо наблюдалось снижение утомляемости по сравнению с исходным уровнем при ее измерении по шкале FACIT-F.
- Снижение выраженности симптомов псориатического спондилита по сравнению с исходным уровнем при их оценке с помощью Батского индекса активности заболевания при анкилозирующем спондилите (BASDAI) и оценке активности заболевания при анкилозирующем спондилите (ASDAS) на неделе 24 при сравнении с плацебо. Также наблюдались более выраженные улучшения по сравнению с адалимумабом на неделе 24.
- Значительно более выраженное подавление прогрессирования структурных повреждений суставов в сравнении с плацебо на неделе 24. Статистически значимые результаты были также достигнуты в отношении оценки эрозий и

оценки сужения суставной щели. На неделе 24 доля пациентов, не имевших признаков прогрессирования заболевания при рентгенографическом исследовании (изменение mTSS ≤ 0), была больше в группе РАНВЭК 15 мг в сравнении с группой плацебо.

- Уровень ответа для всех измерений сохранялся до недели 56 включительно. Эффективность лечения проявлялась быстро во всех компонентах оценки. Значительно более выраженные ответы ACR20 наблюдались во время терапии препаратом РАНВЭК уже на неделе 2.
- В отношении основных и дополнительных конечных точек наблюдались сопоставимые ответы на монотерапию препаратом РАНВЭК или в комбинации в небιологическими БПВП. Эффективность препарата РАНВЭК 15 мг была показана независимо от разделения на подгруппы, включающие исходный ИМТ и уровень высокочувствительного СРБ, а также число ранее применяемых небιологических БПВП (≤ 1 или > 1).

Анкилозирующий спондилит

Препарат РАНВЭК сравнивали с плацебо в исследовании SELECT-AXIS 1 (популяция пациентов с недостаточным ответом на НПВС и не получавших ранее ГИБП).

К неделе 14 достоверно большая часть пациентов, получавших препарат РАНВЭК 15 мг, достигла следующих результатов:

- ответа ASAS40, частичной ремиссии по критериям ASAS, ответа BASDAI50 и изменения значения ASDAS-СРБ относительно исходного.

К неделе 14 значительно большая часть (номинальное значение $p \leq 0,001$) пациентов, получавших препарат РАНВЭК 15 мг, достигла следующих результатов:

- Ответ ASAS20, неактивное заболевание ASDAS, низкая активность заболевания и значительное улучшение ASDAS.
- Улучшение отдельных компонентов ASAS, включая общую оценку пациентом активности заболевания, общую оценку воспаления и боли в спине в сравнении с плацебо.
- Значительное улучшение физической функции по оценке BASFI.
- Уменьшение боли в спине по оценке компонента ASAS «выраженность общей боли в спине», а также уменьшение общего уровня боли в шее, спине и в

области таза согласно результатам ответов на вопрос 2 по индексу BASDAI. Также наблюдалось уменьшение периферической боли и отечности (вопрос 3 по индексу BASDAI) и ночной боли в спине. Уменьшение общей и ночной боли в спине наблюдалось уже на неделе 2.

- Значительное снижение выраженности МРТ-признаков воспаления в позвоночнике и в крестцово-подвздошном сочленении SPARCC относительно исходного значения.
- Снижение признаков воспаления при оценке высокочувствительного СРБ.

Эффективность лечения проявлялась быстро во всех компонентах оценки. Значительно более выраженные ответы ASAS40 наблюдались уже на неделе 2 лечения и сохранялись до недели 64.

Эффективность препарата РАНВЭЖ 15 мг была показана независимо от разделения на подгруппы по полу, исходному ИМТ, длительности симптомов АС и исходному уровню высокочувствительного СРБ.

Показания для применения

Ревматоидный артрит

Лечение ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов.

Препарат РАНВЭЖ 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 РАНВЭЖ может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с небиологическими БПВП.

Анкилозирующий спондилит

Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам препарата
- Беременность и период грудного вскармливания
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

С осторожностью

- Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата РАНВЭК у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СУРЗА4.
- Не рекомендуется совместное применение препарата РАНВЭК с другими сильными иммунодепрессантами, 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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

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

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

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

Клинические соображения

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 упадацитиниба при введении животным в дозе, в 1,6 и 15 раз превышающей клиническую дозу 15 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 абортов.

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 и мужчины с репродуктивным потенциалом

Контрацепция

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 животных 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

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

Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными [синтетическими](#) БПВП.

Псориатический артрит

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

Препарат РАНВЭЖ может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с небиологическими БПВП.

Анкилозирующий спондилит

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

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема препарата РАНВЭЖ его необходимо принять как можно скорее.

Очередную запланированную дозу необходимо принять в соответствии с запланированным графиком.

Прекращение приема препарата

Не рекомендуется начинать терапию препаратом РАНВЭЖ у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее 500 клеток/мм³, абсолютным числом нейтрофилов менее 1000 клеток/мм³ или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»).

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

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

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

Гемоглобин (Hb)	Лечение следует прервать, если показатель Hb ниже 8 г/дл, но можно возобновить при превышении показателем данного порогового значения	
Трансаминазы печени	Лечение следует временно прервать при подозрении на медикаментозное поражение печени	
Липиды	Лечение пациентов должно осуществляться в соответствии с международными клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии.	Пациентов следует наблюдать через 12 недель после начала терапии и далее в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Выведение упацитиниба в значительной степени осуществляется посредством внепочечного клиренса.

Пациентам с нарушением функции почек легкой, умеренной или тяжелой степени коррекция дозы препарата не требуется. Исследования применения препарата РАНВЭК у пациентов с терминальной стадией болезни почек не проводились. Предполагается, что гемодиализ не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию упацитиниба в плазме крови, поскольку основной вклад в полное выведение упацитиниба вносит внепочечный клиренс (см. раздел «Фармакологические свойства»).

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»).

Применение у пациентов пожилого возраста

Из 4381 пациентов, получавших лечение в пяти клинических исследованиях фазы 3, в общей сложности 906 пациентов с ревматоидным артритом 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 **е** **инфекции**, чаще наблюдались у людей пожилого возраста.

Дети

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

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.

Таблица 5. Частота развития нежелательных реакций ($\geq 1\%$) у пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию препаратом РАНВЭК в дозе 15 мг в плацебо-контролируемых исследованиях

Нежелательная реакция	РАНВЭК 15 мг	Плацебо
	n = 1035 (%)	n = 1042 (%)

Инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП)*	13,5	9,5
Тошнота	3,5	2,2
Кашель	2,2	1,0
Лихорадка	1,2	0
Увеличение массы тела	1,0	0,3
* ИВДП включает: острый синусит, ларингит, назофарингит, боль в ротоглотке, фарингит, фаринготонзиллит, ринит, синусит, тонзиллит и вирусные инфекции верхних дыхательных путей.		

Другие нежелательные реакции, о которых сообщалось менее чем у 1% пациентов в группе, получавшей препарат РАНВЭК 15 мг, и частота возникновения которых была выше, чем в группе плацебо [до недели 12](#), включали пневмонию, опоясывающий герпес, простой герпес (включая герпес ротовой полости), кандидоз полости рта.

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 3-й фазы (2630 пациентов) составила 93,7 случая на 100 пациенто-лет.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, частота развития тяжелых инфекций за 12-14 недель в группе пациентов, принимавших 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 3-й 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 3-й фазы составила 0,1 случая на 100 пациенто-лет.

Оппортунистические инфекции (за исключением туберкулеза)

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, частота развития оппортунистических инфекций за 12-14 недель в группе пациентов, принимавших 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 оппортунистических инфекций в течение 12-14 недель наблюдения. Частота развития данных инфекций в группе метотрексата составила 0,2%. Общая частота развития оппортунистических инфекций при длительном лечении в группе пациентов, принимавших препарат РАНВЭК в дозе 15 мг, во всех пяти клинических исследованиях 3-й 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 РАНВЭЖ в дозе 15 мг составила 0,6% по сравнению с 0,2% в группе метотрексата. Общая частота развития злокачественных заболеваний при длительном лечении в группе пациентов, принимавших препарат РАНВЭЖ 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 РАНВЭЖ 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 органов желудочно-кишечного тракта в группе монотерапии препарата РАНВЭЖ в дозе 15 мг и в группе метотрексата. Общая частота развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта при длительной терапии в группе пациентов, принимавших препарат РАНВЭЖ в дозе 15 мг, во всех пяти клинических исследованиях 3-й 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 РАНВЭЖ 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 РАНВЭЖ в дозе 15 мг и ни одного случая в группе метотрексата. Общая частота развития венозной тромбоэмболии при длительном лечении в группе пациентов, принимавших препарат РАНВЭЖ в дозе 15 мг, во всех пяти клинических исследованиях 3-й фазы составила 0,6 случая на 100 пациенто-лет.

Отклонения лабораторных показателей от нормы

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.

Креатинфосфокиназа (КФК)

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, где пациенты в группах получали сопутствующую терапию традиционными БПВП, длившихся до 12-14 недель, наблюдалось повышение уровня КФК. Через 12-14 недель повышение КФК до уровня $> 5 \times$ 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 клеток/мм^3 по результатам хотя бы одного измерения у 1,1% и $< 0,1\%$ пациентов в группах, принимавших препарат РАНВЭЖ 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 клеток/мм^3 по результатам хотя бы одного измерения у 0,9% и 0,7% пациентов в группах, принимавших препарат РАНВЭЖ 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 РАНВЭЖ в дозе 15 мг и 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 3 фазы 907 пациентов получили хотя бы 1 дозу 15 мг препарата РАНВЭЖ, 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).

Анкилозирующий спондилит

В общей сложности 182 пациента с анкилозирующим спондилитом получали препарат РАНВЭК в дозе 15 мг в клиническом исследовании (237,6 пациенто-лет экспозиции), из которых 160 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. Не выявлено новых данных по безопасности.

Передозировка

В рамках клинических исследований максимальная доза упадацитиниба была эквивалентной 60 мг по показателю суточной АUC 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 СУР3А4

При совместном применении препарата РАНВЭК с мощными ингибиторами СУР3А4 (например, кетоконазолом) наблюдается увеличение концентрации упадацитиниба в плазме крови (см. раздел «Фармакологические свойства»). Следует с осторожностью применять препарат РАНВЭК у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СУР3А4.

Мощные индукторы СУР3А4

При совместном применении препарата РАНВЭК с мощными индукторами СУР3А4 (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 СУР3А4.

Особые указания

Тяжелые инфекции

Имеются данные о развитии тяжелых и иногда смертельных инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, 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;
- 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.

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*). 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, на вакцинирование живыми или инактивированными 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.

Злокачественные новообразования

У пациентов с ревматоидным артритом повышен риск развития злокачественных новообразований, включая лимфомы. Применение иммунодепрессантов может увеличить риск развития злокачественных новообразований, включая лимфомы. Влияние терапии препаратом РАНВЭК на развитие злокачественных новообразований не установлено.

В клинических исследованиях препарата РАНВЭК наблюдалось развитие злокачественных новообразований (см. раздел «Побочное действие»). Следует оценить пользу и риск применения препарата перед началом терапии у пациентов с диагностированным злокачественным новообразованием, кроме успешно излеченного НМРК, и перед продолжением терапии препаратом РАНВЭК у пациентов, злокачественное новообразование у которых 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.

Венозная тромбоэмболия

У пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая препарат РАНВЭК, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. При возникновении данных клинических признаков необходимо незамедлительно обследовать пациента и назначить соответствующее лечение.

Лабораторные показатели

Нейтропения: терапия препаратом РАНВЭК сопровождалась увеличением частоты

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

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

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

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 активности 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.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °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

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

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)

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

Упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново,

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

факс (495) 258 42 87

CCDS 05200520

Январь 2021. RU-RNQP-210001