

Частина VI. Короткий опис плану управління ризиками

Короткий опис плану управління ризиками, пов'язаними з лікарським засобом РІНВОК® (упадацитиніб)

Нижче наведено короткий опис плану управління ризиками лікарського засобу РІНВОК®. У плані управління ризиками перелічено важливі ризики, пов'язані з лікарським засобом РІНВОК®, способи їх мінімізації та способи отримання додаткової інформації про ризики, пов'язані з РІНВОК®, і невідому інформацію про РІНВОК® (відсутня інформація).

Коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ) РІНВОК® та інструкція для медичного застосування (ІМЗ) містять важливу інформацію для медичних працівників і пацієнтів про те, як слід застосовувати РІНВОК®.

Важливі нові проблеми або зміни поточних проблем наводитимуться у вигляді оновлень плану управління ризиками, пов'язаних з лікарським засобом РІНВОК®.

I Опис цього лікарського засобу та показання для його застосування

РІНВОК® схвалений для лікування таких захворювань:

- Ревматоїдний артрит
- Псоріатичний артрит
- Анкілозивний спондиліт
- Нерадіографічний аксіальний спондилоартрит
- Атопічний дерматит
- Виразковий коліт
- Хвороба Крона

Повний перелік показань до застосування див. у КХЛЗ та інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Активною речовиною лікарського засобу РІНВОК® є упадацитиніб і він призначений для перорального застосування.

II Ризики, пов'язані з цим лікарським засобом, та діяльність для мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Нижче наведено важливі ризики, пов'язані з лікуванням лікарським засобом РІНВОК®, заходи з їх мінімізації, а також запропоновані дослідження для отримання додаткової інформації про ризики, пов'язані з лікарським засобом РІНВОК®.

Нижче наведено важливі ризики, пов'язані з лікарським засобом РІНВОК®, разом із заходами для мінімізації цих ризиків, а також запропоновані дослідження для отримання додаткової інформації про ризики, пов'язані з лікарським засобом РІНВОК®.

Заходи з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарських засобів, можуть включати

наступнє:

- Конкретна інформація, наприклад, попередження, застереження та рекомендації з правильного застосування, що надається інструкції для медичного застосування лікарського засобу, призначеної для пацієнтів та медичних працівників;
- Надання важливої інформації на упаковці препарату;
- Узгоджений розмір упаковки – кількість препарату в одній упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити його правильне застосування;
- Юридичний статус лікарського засобу – спосіб, за яким лікарський засіб надається пацієнту (наприклад, за рецептом або без рецепта), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з препаратом.

У сукупності ці заходи є рутинними заходами з мінімізації ризиків.

Для лікарського засобу РІНВОК® ці заходи доповнюються додатковими заходами з мінімізації ризиків, зазначеними в розділі з описом відповідних важливих ризиків нижче.

Водночас із впровадженням цих заходів постійно збираються й регулярно аналізуються дані щодо небажаних явищ, що дає змогу негайно вжити необхідних дій за потреби. Ці заходи є рутинними заходами фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка здатна вплинути на безпеку застосування лікарського засобу РІНВОК®, наразі не доступна, її зазначають у пункті «Відсутня інформація» нижче.

II.A Перелік важливих ризиків і відсутньої інформації

Важливими ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу РІНВОК®, є ризики, які вимагають впровадження спеціальних заходів із управління ризиками з метою їх подальшого вивчення та мінімізації. Це дозволяє визначити безпечний спосіб застосування лікарського засобу. Важливі ризики поділяють на ідентифіковані та потенційні. Ідентифікованими є ризики, щодо яких є достатньо доказів зв'язку з застосуванням лікарського засобу РІНВОК®. Потенційними є ризики, які на підставі доступних даних вважають імовірно пов'язаними із застосуванням цього лікарського засобу, але цей зв'язок іще не доведений і вимагає подальшого вивчення. Відсутньою вважають інформацію щодо безпеки лікарського засобу, яка наразі не доступна і яку потрібно зібрати (наприклад, про застосування протягом тривалого часу).

Перелік важливих ризиків і відсутня інформація	
Важливі ідентифіковані ризики	• Серйозні й опортуністичні інфекції, включаючи туберкульоз • Оперізуючий герпес • Немеланомний рак шкіри • Перфорація шлунково-кишкового тракту

Важливі потенційні ризики	- Злоякісні новоутворення, крім немеланомного раку шкіри - Тяжке небажане серцево-судинне явище - Венозні тромбоемболічні явища (тромбоз глибоких вен і емболія легеневої артерії) - Медикаментозне ураження печінки - Вади розвитку плоду після внутрішньоутробного впливу - Переломи
Відсутня інформація	- Застосування в пацієнтів дуже літнього віку (≥ 75 років) - Застосування в пацієнтів із ознаками нелікованої хронічної інфекції гепатиту В або гепатиту С - Застосування в пацієнтів із помірною печінковою недостатністю - Застосування в пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю - Безпека довготривалого застосування - Безпека довготривалого застосування в підлітків з atopічним дерматитом

II.B Короткий опис важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик 1: Серйозні й опортуністичні інфекції, включаючи туберкульоз	
Докази зв'язку цього ризику з лікарським засобом	Схвалені методи лікування препаратами, що входять до класу інгібіторів янус-кінази, асоціюються з ризиком розвитку серйозних інфекцій та опортуністичних інфекцій або досліджуються на предмет такого ризику. Серйозні та опортуністичні інфекції, включаючи туберкульоз, оцінювалися в комплексних клінічних дослідженнях упадацитинібу для лікування ревматоїдного артрити, псоріатичного артрити, atopічного дерматиту, виразкового коліту та хвороби Крона, а також за даними клінічних досліджень препарату при його застосуванні для лікування анкілозуючого спондиліту та нерадіографічного аксіального спондилоартрити.
Фактори ризику та групи ризику	Похилий вік та фонова імуносупресивна терапія, наприклад, супутній прийом традиційних синтетичних хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів (csDMARD) і преднізону, є поширеними явищами серед пацієнтів з ревматоїдним артритом та псоріатичним артритом в активній формі середнього і важкого ступенів, а також можуть зустрічатися серед пацієнтів з анкілозивним спондилітом та нерадіографічним аксіальним спондилоартритом, хоча і в меншій мірі, а прийом системних кортикостероїдів, таких як преднізон, є розповсюдженим явищем серед пацієнтів з atopічним дерматитом, виразковим колітом і хворобою Крона в активній формі середнього і важкого ступенів, що відносить їх до групи підвищеного ризику. Кортикостероїди та csDMARD не рекомендуються при аксіальних

	симптомах анкілозуючого спондиліту та нерадіографічного аксіального спондилоартриту, тому навантаження імуносупресивними препаратами є меншим, ніж при ревматоїдному артриті або псоріатичному артриті. Герпетична екзема – це інфекція, яка асоціюється з atopічним дерматитом і є найбільш поширеним вірусним ускладненням у пацієнтів з atopічним дерматитом (Beck 2009).
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: • У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ описано цей ризик і містяться вказівки щодо способів його зниження. • У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ міститься інформація що існує залежність кількості повідомлень про серйозні інфекції від дози упадацитинібу. • У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ вказується на вищий рівень захворюваності на інфекції серед людей похилого віку та хворих на цукровий діабет. • В ІМЗ інформується про випадки, коли пацієнти повинні звернутися до лікаря або фармацевта перед початком та під час лікування препаратом РІНВОК, а також описано ризик реактивації вірусної інфекції. • В ІМЗ рекомендовано пацієнтам не приймати РІНВОК, якщо у них туберкульоз в активній формі, і попереджається, що пацієнти, які раніше хворіли на туберкульоз або були в тісному контакті з хворим на туберкульоз, повинні проконсультуватися з лікарем або фармацевтом перед початком і під час лікування препаратом РІНВОК®. • У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі “Спосіб застосування та дози» ІМЗ описані показники кількості лімфоцитів і нейтрофілів і зазначено, коли не слід починати застосування упадацитинібу. • У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі “Спосіб застосування та дози» ІМЗ викладені рекомендації щодо переривання лікування на основі показників абсолютної кількості лімфоцитів і нейтрофілів. • У розділі 4.4 КХЛЗ та розділі “Протипоказання» ІМЗ зазначено, що упадацитиніб протипоказаний пацієнтам з активним туберкульозом або активними серйозними інфекціями. • У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ зазначено, що пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом з метою виявлення розвитку ознак і симптомів інфекції під час і після лікування упадацитинібом і терапію упадацитинібом слід перервати, якщо в пацієнта розвивається серйозна або опортуністична інфекція. • У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ рекомендується зважити ризики та переваги перед початком лікування упадацитинібом у пацієнтів з хронічними або

	рецидивуючими інфекціями. • Пацієнт, у якого під час лікування упадацитинібом розвивається нова інфекція, повинен пройти негайне й повне діагностичне обстеження, яке зазвичай проводиться пацієнтам із ослабленим імунітетом; слід розпочати відповідну антимікробну терапію, ретельно спостерігати за пацієнтом і припинити прийом упадацитинібу, якщо пацієнт не реагує на терапію. • Перед початком лікування рекомендовано провести обстеження на туберкульоз, і не призначати упадацитиніб, якщо діагностовано активний туберкульоз. У пацієнтів із нелікованим латентним туберкульозом або із факторами ризику інфікування туберкульозом перед початком лікування упадацитинібом слід розглянути доцільність проведення протитуберкульозної терапії. • У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ зазначено групи пацієнтів, для яких упадацитиніб слід застосовувати з обережністю. • Розділ 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ зазначено групи пацієнтів яким упадацитиніб слід застосовувати лише за відсутності відповідного альтернативного лікування. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: • Навчальний посібник для медичних працівників • Картка для пацієнта Одноразове розповсюдження інформаційного листа для медичних працівників у ЄС та Україні
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: • Дослідження P19-150: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у Європі • Дослідження P19-141: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у США • Дослідження P20-199: Дослідження довготривалого застосування лікарського засобу упадацитиніб для оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків при лікуванні ревматоїдного артриту • Дослідження P20-390: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів з atopічним дерматитом • Дослідження P21-825: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків при застосуванні упадацитинібу для лікування atopічного дерматиту • Дослідження P24-343: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із виразковим колітом та хворобою Крона у Європі

	- Дослідження P24-344: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу для лікування виразкового коліту - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (ревматоїдний артрит) (дослідження M14-465) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (псоріатичний артрит) (дослідження M15-554 та M15-572) - Довгострокова подовжена частина дослідження 2 (у пацієнтів з нерадіографічним аксіальним спондилоартритом) випробування фази III (дослідження M19-944) - Довгострокова подовжена частина дослідження 1 (у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, які мали неадекватну відповідь на біологічні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати) випробування фази III (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап дослідження 2 (нерадіографічний аксіальний спондилоартрит) випробування фази 3 (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (атопічний дерматит) (дослідження M16-045, M16-047 та M18-891) - Довготривале розширене дослідження фази 3 (виразковий коліт) (дослідження M14-533) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (хвороба Крона) (дослідження M14-430) Див. розділ II.C цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації.
Важливий ідентифікований ризик 2: Оперізуючий герпес	
Докази зв'язку цього ризику з лікарським засобом	Схвалена терапія препаратами, що належать до класу інгібіторів янус-кінази демонструє підвищений ризик розвитку інфекції оперізуючого герпесу у пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозивним спондилітом, нерадіографічним аксіальним спондилоартритом, atopічним дерматитом, виразковим колітом та хворобою Крона. Оперізуючий герпес оцінювався за даними комплексних клінічних досліджень упадацитинібу для лікування ревматоїдного артрити, псоріатичного артрити, atopічного дерматиту, виразкового коліту та хвороби Крона, а також за даними клінічних досліджень препарату при його застосуванні для лікування анкілозуючого спондиліту та нерадіографічного аксіального спондилоартриту.
Фактори ризику та групи ризику	Оперізуючий герпес виникає внаслідок реактивації латентного вірусу вітряної віспи, тому він може виникати лише у пацієнтів, які раніше були інфіковані вірусом вітряної віспи. Найчастіше оперізуючий герпес виникає у людей похилого віку та осіб з ослабленим імунітетом, наприклад, у пацієнтів, які приймають імуномодулюючі або

	імуносупресивні препарати. Похилий вік та фонова імуносупресивна терапія, наприклад, супутній прийом csDMARD і преднізону, є поширеними явищами серед пацієнтів з ревматоїдним артритом та псоріатичним артритом в активній формі середнього і важкого ступенів, а також можуть зустрічатися серед пацієнтів з анкілозивним спондилітом та нерадіографічним аксіальним спондилоартритом, а прийом системних кортикостероїдів, таких як преднізону, є розповсюдженим явищем серед пацієнтів з атопічним дерматитом, виразковим колітом і хворобою Крона в активній формі середнього і важкого ступенів, що відносить їх до групи підвищеного ризику. Як і передбачалося на основі опублікованих літературних даних щодо інфекції оперізуючого герпесу при цих станах, наявність оперізуючого герпесу в анамнезі та похилий вік були факторами ризику розвитку оперізуючого герпесу на тлі прийому упадацитинібу. Крім того, більш високий рівень розвитку інфекції оперізуючого герпесу спостерігався в Азійському регіоні, як і при застосуванні інших інгібіторів янус-кінази (Winthrop 2014).
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ описано ризик реактивації вірусів, таких як оперізуючий герпес. - У розділі 4.9 КХЛЗ та розділі «Побічні реакції» ІМЗ описані результати клінічних досліджень упадацитинібу. - В ІМЗ попереджається, що пацієнти з інфекцією або рецидивуючою інфекцією повинні проконсультуватися з лікарем або фармацевтом до та під час лікування лікарським засобом РІНВОК® та описується ризик реактивації вірусної інфекції. - В ІМЗ попереджається, що пацієнти, які мали в анамнезі інфекцію оперізуючого герпесу (оперізуючого лишая), повинні звернутися до лікаря, якщо в них з'явиться болючий шкірний висип із пухирями, оскільки це може бути ознакою оперізуючого Герпесу. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ рекомендується, щоб перед початком лікування упадацитинібом пацієнтам зробили всі щеплення, включаючи щеплення проти оперізуючого герпесу, відповідно до чинних рекомендацій з імунізації. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ зазначено, що якщо в пацієнта розвивається оперізуючий герпес, слід розглянути можливість відміни терапії упадацитинібом до зникнення проявів інфекції. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: - Навчальний посібник для медичних працівників - Картка для пацієнта
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: Дослідження Р19-150: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним

	артритом у Європі - Дослідження P19-141: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у США - Дослідження P20-199: Дослідження довготривалого застосування лікарського засобу упадацитиніб для оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у лікуванні ревматоїдного артриту - Дослідження P20-390: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів з atopічним дерматитом - Дослідження P21-825: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу в лікуванні atopічного дерматиту - Дослідження P24-343: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із виразковим колітом і хворобою Крона у Європі - Дослідження P24-344: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу для лікування виразкового коліту - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (ревматоїдний артрит) (дослідження M14-465) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (псоріатичний артрит) (дослідження M15-554 та M15-572) - Довгострокова продовжена частина дослідження 1 (у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, які мали неадекватну відповідь на біологічні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати) випробування фази III (дослідження M19-944) - Довгострокова продовжена частина дослідження 2 (у пацієнтів з нерадіографічним аксіальним спондилоартритом) випробування фази III (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап дослідження 2 (нерадіографічний аксіальний спондилоартрит) випробування фази 3 (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (atopічний дерматит) (дослідження M16-045, M16-047 та M18-891) - Довготривале розширене дослідження фази 3 (виразковий коліт) (дослідження M14-533) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (хвороба Крона) (дослідження M14-430) Див. розділ II.C цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації..
Важливий ідентифікований ризик 3: Немеланомний рак шкіри	

Докази зв'язку цього ризику з лікарським засобом	Немеланомний рак шкіри оцінювався за даними клінічних досліджень упадацитинібу, описаних нижче, та за даними післяреєстраційної бази даних компанії. Для оцінки немеланомного раку шкіри було проведено аналіз таких випадків з використанням об'єднаних даних усіх розсліплених та відкритих подовжених досліджень упадацитинібу станом на 15 серпня 2021 року. Аналіз даних показав, що загальна сумарна частота виникнення немеланомного раку шкіри була вищою при застосуванні упадацитинібу у дозі 30 мг (0,62 події на 100 пацієнто-років) порівняно з упадацитинібом у дозі 15 мг (0,38 події на 100 пацієнто-років) з відношенням ризиків 1,76 (95% ДІ, 1,20 - 2,58; стратифіковано за показаннями, $p = 0,004$). Вища частота виникнення немеланомного раку шкіри при застосуванні упадацитинібу у дозі 30 мг була зафіксована приблизно через 1 рік лікування упадацитинібом порівняно з дозою 15 мг і продовжувала зростати після 1 року. Крім того, частка пацієнтів з рецидивом немеланомного раку шкіри була вищою при застосуванні упадацитинібу у дозі 30 мг порівняно з упадацитинібом у дозі 15 мг. Ці спостереження також свідчать про потенційно вищий ризик розвитку немеланомного раку шкіри при довготривалому застосуванні упадацитинібу у дозі 30 мг порівняно з упадацитинібом у дозі 15 мг.
Фактори ризику та групи ризику	Запалення вважається ключовим процесом в утворенні пухлини шкіри (Neagu 2019). Пацієнти із запальними захворюваннями, такими як ревматоїдний артрит та запальні захворювання кишечника, мають вищий ризик розвитку немеланомного раку шкіри, ніж загальна популяція (Raaschou 2016, Singh 2011). Імуносупресивні препарати, такі як метотрексат та інгібітори фактору некрозу пухлини, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку немеланомного раку шкіри (Assassi 2016). Базальноклітинна карцинома (різновид немеланомного раку шкіри) розвивається переважно на шкірі, що піддається впливу сонця; таким чином, ультрафіолетове (УФ) випромінювання відіграє вирішальну роль у патогенезі базальноклітинної карциноми. Захворюваність на базальноклітинну карциному зростає з віком, і приблизно 80% усіх випадків захворювання діагностують у віці старше 55 років (Ciężkańska 2021). Найважливішим фактором ризику розвитку плоскоклітинного раку (різновид немеланомного раку шкіри) є УФ випромінювання від впливу сонячного світла (Fagan 2022). Традиційні фактори ризику немеланомного раку шкіри, такі як кумулятивне УФ-опромінення, променева терапія, тривала імуносупресія, інфекція вірусу папіломи людини, куріння, типи шкіри, що знаходяться внизу шкали Фітцпатрика, та інші генетичні фактори ризику також відіграють свою роль у розвитку захворювання у пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозивним спондилітом, нерадіографічним аксіальним спондилоартритом, виразковим колітом та хворобою Крона.

Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: - В ІМЗ описано в яких випадках пацієнти повинні проконсультуватися з лікарем або фармацевтом до та під час лікування лікарським засобом РІНВОК® - В розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ інформується, що були зареєстровані випадки немеланомного раку шкіри в пацієнтів, які отримували упадацитиніб, та про залежність від дози. - В розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ міститься інформація що такий ризик був встановлений для іншого інгібітора янус-кінази (тофацитинібу) за результатами спостереження ORAL (рандомізоване дослідження з активним контролем за участю пацієнтів із ревматоїдним артритом віком 50 років і старше з принаймні одним додатковим фактором ризику виникнення серцево-судинних захворювань). - У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі «Спосіб застосування та дози» ІМЗ зазначено коли рекомендовано застосовувати дозу 15 мг. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ містяться поради щодо періодичного обстеження стану шкіри. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ зазначені групи пацієнтів, для яких упадацитиніб слід застосовувати лише за відсутності відповідного альтернативного лікування. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> - Навчальний посібник для медичних працівників - Картка для пацієнта Одноразове розповсюдження інформаційного листа для медичних працівників у ЄС та Україні
--------------------------------------	--

Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: • Дослідження P19-150: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у Європі • Дослідження P19-141: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у США • Дослідження P20-199: Дослідження довготривалого застосування лікарського засобу упадацитиніб для оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у лікуванні ревматоїдного артриту • Дослідження P20-390: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів з atopічним дерматитом • Дослідження P21-825: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу в лікуванні atopічним дерматитом • Дослідження P24-343: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із виразковим колітом та хворобою Крона у Європі • Дослідження P24-344: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу для лікування виразкового коліту • Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (ревматоїдний артрит) (дослідження M14-465) • Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (псоріатичний артрит) (дослідження M15-554 та M15-572) • Довготривалий розширений етап дослідження 1 (у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, які мали неадекватну відповідь на біологічні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати) випробування фази 3 (дослідження M19-944) • Довготривалий розширений етап дослідження 2 (нерадіографічний аксіальний спондилоартрит) випробування фази 3 (дослідження M19-944) • Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (atopічний дерматит) (дослідження M16-045, M16-047 та M18-891) • Довготривале розширене дослідження фази 3 (виразковий коліт) (дослідження M14-533) • Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (хвороба Крона) (дослідження M14-430) Див. розділ П.С цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації..
--	---

Важливий ідентифікований ризик 4: Перфорація шлунково-кишкового тракту	
Докази зв'язку цього ризику з лікарським засобом	Схвалені інгібітори янус-кінази досліджуються на предмет ризику перфорації шлунково-кишкового тракту. Перфорація шлунково-кишкового тракту оцінювалася за даними комплексних клінічних досліджень упадацитинібу для лікування ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, атопічного дерматиту, виразкового коліту та хвороби Крона, а також за даними клінічних досліджень препарату при його застосуванні для лікування анкілозуючого спондиліту та нерадіографічного аксіального спондилоартриту.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику перфорації шлунково-кишкового тракту включають наявність дивертикуліту в анамнезі, застосування глюкокортикоїдів, прийом нестероїдних протизапальних препаратів, вік та вищий рівень супутніх патологій (Curtis 2012). Для пацієнтів з ревматоїдним артритом та псоріатичним артритом характерний похилий вік, фонові терапія імуносупресивними препаратами та нестероїдними протизапальними препаратами поширена серед пацієнтів з активним ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозним спондилітом та нерадіографічним аксіальним спондилоартритом середнього і важкого ступенів, а фонові терапія імуносупресивними препаратами характерна для пацієнтів з атопічним дерматитом, виразковим колітом та хворобою Крона середнього і важкого ступенів, що відносить їх до групи підвищеного ризику. Застосування тоцилізумабу – інгібітору інтерлейкіну-6, асоціюється з підвищеним ризиком перфорації шлунково-кишкового тракту (Monemi 2016, Strangfeld 2017). Пацієнти з помірними і важкими запальними захворюваннями кишечника (виразковим колітом та хворобою Крона) мають підвищений ризик перфорації шлунково-кишкового тракту порівняно із загальною популяцією (McAuliffe 2015). При хворобі Крона пацієнти з помірним і важким перебігом захворювання мають вищий ризик перфорації кишечника/шлунку порівняно з пацієнтами з легким перебігом захворювання (McAuliffe 2015).
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ інформується про випадки дивертикуліту та перфорації шлунково-кишкового тракту в клінічних дослідженнях та з післяреєстраційних джерел даних. - ІМЗ попереджає, в яких випадках пацієнти повинні проконсультуватися зі своїм лікарем або фармацевтом до та під час лікування лікарським засобом РІНВОК®. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ рекомендується застосовувати препарат з обережністю пацієнтам, які можуть мати ризик перфорації шлунково-кишкового тракту, та проводити негайне обстеження у разі появи специфічних ознак/симптомів.

	Додаткові заходи з мінімізації ризиків: • Навчальний посібник для медичних працівників • Картка для пацієнта
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: • Дослідження P19-150: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у Європі • Дослідження P19-141: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у США • Дослідження P20-199: Дослідження довготривалого застосування лікарського засобу упадацитиніб для оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у лікуванні ревматоїдного артриту • Дослідження P20-390: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів з atopічним дерматитом • Дослідження P21-825: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу в лікуванні atopічного дерматиту • Дослідження P24-344: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу для лікування виразкового коліту • Дослідження P24-343: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із виразковим колітом і хворобою Крона у Європі • Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (ревматоїдний артрит) (дослідження M14-465) • Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (псоріатичний артрит) (дослідження M15-554 та M15-572) • Довгострокова подовжена частина дослідження фази II/III у Довгострокова подовжена частина дослідження 1 (у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, які мали неадекватну відповідь на біологічні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати) випробування фази III (дослідження M19-944) • Довготривалий розширений етап дослідження 2 (нерадіографічний аксіальний спондилоартрит) випробування фази 3 (дослідження M19-944) • Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (atopічний дерматит) (дослідження M16-045, M16-047 та M18-891) • Довготривале розширене дослідження фази 3 (виразковий коліт) (дослідження M14-533) • Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (хвороба

	Крона) (дослідження M14-430) Див. розділ П.С цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації..
Важливий потенційний ризик 1: Злоякісні новоутворення, крім немеланомного раку шкіри	
Докази зв'язку цього ризику з лікарським засобом	Злоякісні новоутворення оцінювали за даними комплексних клінічних досліджень упадацитинібу для лікування ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, atopічного дерматиту, виразкового коліту та хвороби Крона, а також за даними клінічних досліджень препарату при його застосуванні для лікування анкілозуючого спондиліту та нерадіографічного аксіального спондилоартриту.
Фактори ризику та групи ризику	Існують докази того, що пацієнти з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, atopічним дерматитом, виразковим колітом та хворобою Крона мають вищу частоту виникнення певних злоякісних новоутворень порівняно із загальною популяцією. Етіологія цього явища може включати імунну дисрегуляцію та/або хронічну активацію імунної системи, як це спостерігалось у пацієнтів з ревматоїдним артритом (Shah 2015), atopічним дерматитом (Wang 2019), а також у пацієнтів з виразковим колітом та хворобою Крона (Ullman 2011). Лімфопроліферативні розлади частіше зустрічаються у пацієнтів з ревматоїдним артритом та псоріатичним артритом (Smitten 2008), і пацієнти з виразковим колітом або хворобою Крона, які піддаються специфічній терапії, мають підвищений ризик лімфопроліферативних захворювань (Beaugerie 2009, Kandiel 2005). Захворюваність на лімфому зростає при прогресуванні активного ревматоїдного артриту та псоріатичного артриту і залежить від тяжкості захворювання (Baecklund 2006, Naschitz 2008). Крім лімфоми, пацієнти з ревматоїдним артритом мають підвищений ризик розвитку раку легенів, а пацієнти з хворобою Крона – колоректального раку (Olen 2020). Пацієнти з анкілозивним спондилітом та нерадіографічним аксіальним спондилоартритом не мають підвищеного ризику розвитку злоякісних новоутворень, за винятком тих, хто піддавався променевій терапії хребта, яка більше не застосовується (Exarchou 2016).
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ вказується на те, що в пацієнтів, які отримували інгібітори янус-кінази, зокрема упадацитиніб, були зареєстровані випадки злоякісних новоутворень, і міститься заява про залежність цих випадків від дози упадацитинібу. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ міститься інформація надається інформація про цей ризик для іншого інгібітора янус-кінази (тофацитинібу) за результатами дослідження під назвою «Oral Surveillance» (Рандомізоване дослідження з активним контролем у пацієнтів з ревматоїдним артритом віком від 50 років з принаймні одним додатковим фактором серцево-судинного ризику).

	- У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі «Спосіб застосування та дози» ІМЗ зазначено, коли рекомендовано застосовувати дозу 15 мг. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ зазначено групи пацієнтів, для яких упадацитиніб слід застосовувати лише за відсутності відповідного альтернативного лікування. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: - Навчальний посібник для медичних працівників - Картка для пацієнта Одноразове розповсюдження інформаційного листа для медичних працівників у ЄС та Україні
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: - Дослідження P19-150: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у Європі - Дослідження P19-141: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у США - Дослідження P20-199: Дослідження довготривалого застосування лікарського засобу упадацитиніб для оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у лікуванні ревматоїдного артриту - Дослідження P20-390: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів з atopічним дерматитом - Дослідження P21-825: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу в лікуванні atopічного дерматиту - Дослідження P24-343: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із виразкового коліту і хвороби Крона у Європі - Дослідження P24-344: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу для лікування виразкового коліту - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (ревматоїдний артрит) (дослідження M14-465) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (псоріатичний артрит) (дослідження M15-554 та M15-572) - Довгострокова подовжена частина дослідження фази II/III у Довгострокова подовжена частина дослідження 1 (у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, які мали неадекватну відповідь на біологічні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати) випробування фази III (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап дослідження 2

	(нерадіографічний аксіальний спондилоартрит) випробування фази 3 (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (атопічний дерматит) (дослідження M16-045, M16-047 та M18-891) - Довготривале розширене дослідження фази 3 (виразковий коліт) (дослідження M14-533) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (хвороба Крона) (дослідження M14-430) Див. розділ II.C цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації..
Важливий потенційний ризик 2: Тяжке небажане серцево-судинне явище	
Докази зв'язку цього ризику з лікарським засобом	Заявлені тяжкі небажані явища з боку серцево-судинної системи оцінювалися за даними комплексних клінічних досліджень упадацитинібу для лікування ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, атопічного дерматиту, виразкового коліту та хвороби Крона, а також за даними клінічних досліджень препарату при його застосуванні для лікування анкілозуючого спондиліту та нерадіографічного аксіального спондилоартриту.
Фактори ризику та групи ризику	Традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань, такі як наявність серцево-судинних захворювань в анамнезі, куріння, дисліпідемія, ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та вік, також стосуються пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозним спондилітом, нерадіографічним аксіальним спондилоартритом, атопічним дерматитом, виразковим колітом та хворобою Крона. Потенціал тяжких небажаних явищ з боку серцево-судинної системи у цих пацієнтів внаслідок підвищення рівня ліпідів під час прийому інгібітору янус-кінази або інших методів лікування цих станів залишається нез'ясованим.
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ описується вплив упадацитинібу на ліпіди й зазначається, що вплив на частоту серцево-судинних захворювань і смертності не визначено. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ зазначено, що випадки тяжких небажаних серцево-судинних явищ спостерігалися під час клінічних досліджень упадацитинібу. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ надається інформація про цей ризик для іншого інгібітора янус-кінази (тофацитинібу) з результатами дослідження під назвою «Oral Surveillance» (Рандомізоване дослідження з активним контролем у пацієнтів з ревматоїдним артритом віком від 50

	років з принаймні одним додатковим фактором серцево-судинного ризику). - В ІМЗ попереджається, в яких випадках пацієнти повинні проконсультуватися з лікарем або фармацевтом до та під час лікування лікарським засобом РІНВОК®. - У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі «Спосіб застосування та дози» ІМЗ описано процедуру контролю ліпідних параметрів після початку лікування упадацитинібом. - У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі «Спосіб застосування та дози» ІМЗ зазначено, коли рекомендовано використовувати дозу 15 мг. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ зазначено популяції пацієнтів, для яких упадацитиніб слід застосовувати лише за відсутності відповідного альтернативного лікування. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: - Навчальний посібник для медичних працівників - Картка для пацієнта Одноразове розповсюдження інформаційного листа для медичних працівників у ЄС та Україні
Додаткова діяльність з фармаконагляду	- Дослідження P19-150: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у Європі - Дослідження P19-141: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у США - Дослідження P20-199: Дослідження довготривалого застосування лікарського засобу упадацитиніб для оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у лікуванні ревматоїдного артриту - Дослідження P20-390: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів з atopічним дерматитом - Дослідження P21-825: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу в лікуванні atopічного дерматиту - Дослідження P24-343: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із виразкового коліту і хвороби Крона у Європі - Дослідження P24-344: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу для лікування виразкового коліту - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (ревматоїдний артрит) (дослідження M14-465) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3

	(псоріатичний артрит) (дослідження M15-554 та M15-572) - Довгострокова подовжена частина дослідження фази II/III у Довгострокова подовжена частина дослідження 1 (у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, які мали неадекватну відповідь на біологічні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати) випробування фази III (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап дослідження 2 (нерадіографічний аксіальний спондилоартрит) випробування фази 3 (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (атопічний дерматит) (дослідження M16-045, M16-047 та M18-891) - Довготривале розширене дослідження фази 3 (виразковий коліт) (дослідження M14-533) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (хвороба Крона) (дослідження M14-430) Див. розділ П.С цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації..
Важливий потенційний ризик 3: Венозні тромбоемболічні явища (тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії)	
Докази зв'язку цього ризику з лікарським засобом	Барицитиніб – схвалений до застосування інгібітор янус-кінази з подібною селективністю до янус-кінази 1 та янус-кінази 2, досліджується на предмет потенційного ризику тромбоемболічних явищ. Наразі невідомо, чи відіграє інгібування янус-кінази роль у потенційному розвитку венозних тромбоемболічних явищ. Заявлені венозні тромбоемболічні явища (тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії) оцінювалися за даними комплексних клінічних досліджень упадацитинібу для лікування ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, атопічного дерматиту, виразкового коліту та хвороби Крона, а також за даними клінічних досліджень препарату при його застосуванні для лікування анкілозуючого спондиліту та нерадіографічного аксіального спондилоартриту.
Фактори ризику та групи ризику	Ризики венозних тромбоемболічних явищ у загальній популяції поширюються також на пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозивним спондилітом, нерадіографічним аксіальним спондилоартритом, атопічним дерматитом, виразковим колітом та хворобою Крона і включають наявність в анамнезі венозних тромбоемболічних явищ, використання контрацептивів, ожиріння, злоякісні новоутворення, куріння та відсутність фізичної активності, наприклад, постільний режим після значних операцій, таких як заміна суглобів. Загальний ризик венозних тромбоемболічних явищ підвищений

	у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, особливо в перші роки після встановлення діагнозу (Aviña-Zubieta 2019). Пацієнти із запальними захворюваннями кишечника мають підвищений ризик венозних тромбоемболічних явищ (Papa 2020), особливо в періоди загострення захворювання (Grainge 2010).
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ зазначено, що під час клінічних досліджень упадацитинібу повідомлялося про випадки тромбозу глибоких вен і емболії легеневої артерії. - ІМЗ попереджає про випадки, коли пацієнти повинні звертатися до лікаря або фармацевта перед початком та під час лікування препаратом РІНВОК[®], і рекомендує пацієнтам повідомляти лікаря, якщо вони відчувають відповідні симптоми. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ надається інформація про цей ризик для іншого інгібітора янус-кінази (тофацитинібу) з результатами дослідження під назвою «Oral Surveillance» (Рандомізоване дослідження з активним контролем у пацієнтів з ревматоїдним артритом віком від 50 років з принаймні одним додатковим фактором серцево-судинного ризику). - У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі «Спосіб застосування та дози» ІМЗ зазначено, коли рекомендовано використовувати дозу 15 мг. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ вказується, що пацієнтам із факторами ризику венозного тромбоемболічного явища, відмінними від факторів ризику серцево-судинних захворювань або злоякісних новоутворень, слід застосовувати упадацитиніб з обережністю. Наведено приклади факторів ризику, які можуть підвищити ризик виникнення венозного тромбоемболічного явища у пацієнта. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ містяться відомості щодо повторного оцінювання ризику розвитку венозного тромбоемболічного явища, негайного обстеження пацієнтів з ознаками й симптомами венозного тромбоемболічного явища та припинення застосування упадацитинібу пацієнтами з підозрою на венозне тромбоемболічне явище, незалежно від дози. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: - Навчальний посібник для медичних працівників - Картка для пацієнта Одноразове розповсюдження інформаційного листа для медичних працівників у ЄС та Україні
Додаткова	Дослідження Р19-150: Дослідження безпеки довготривалого

діяльність з фармаконагляду	застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у Європі - Дослідження P19-141: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у США - Дослідження P20-199: Дослідження довготривалого застосування лікарського засобу упадацитиніб для оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у лікуванні ревматоїдного артриту - Дослідження P20-390: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів з atopічним дерматитом - Дослідження P21-825: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу в лікуванні atopічного дерматиту - Дослідження P24-343: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із виразкового коліту і хвороби Крона у Європі - Дослідження P24-344: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу для лікування виразкового коліту - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (ревматоїдний артрит) (дослідження M14-465) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (псоріатичний артрит) (дослідження M15-554 та M15-572) - Довгострокова подовжена частина дослідження фази II/III у Довгострокова подовжена частина дослідження 1 (у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, які мали неадекватну відповідь на біологічні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати) випробування фази III (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап дослідження 2 (нерадіографічний аксіальний спондилоартрит) випробування фази 3 (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (атопічний дерматит) (дослідження M16-045, M16-047 та M18-891) - Довготривале розширене дослідження фази 3 (виразковий коліт) (дослідження M14-533) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (хвороба Крона) (дослідження M14-430) Див. розділ П.С цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації..
Важливий потенційний ризик 4: Медикаментозне ураження печінки	
Докази зв'язку	Схвалені інгібітори янус-кінази досліджуються на предмет

цього ризику з лікарським засобом	медикаментозного ураження печінки. Медикаментозне ураження печінки оцінювали за даними комплексних клінічних досліджень упадацитинібу для лікування ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, atopічного дерматиту, виразкового коліту та хвороби Крона, а також за даними клінічних досліджень препарату при його застосуванні для лікування анкілозуючого спондиліту та нерадіографічного аксіального спондилоартриту.
Фактори ризику та групи ризику	При ревматоїдному артриті, псоріатичному артриті, анкілозуючому спондиліті та нерадіографічному аксіальному спондилоартриті може виникати підвищення рівня трансаміназ, незалежно від лікування (Robinson 1983, Takahashi 2010), і таке явище часто спостерігається при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів та імуносупресивного лікування цих станів, а також при імуносупресивному лікуванні atopічного дерматиту, виразкового коліту та хвороби Крона (Nygaard 2014, Restellini 2017, Takahashi 2010). Підвищення рівнів трансаміназ також було відмічено у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, які отримували інгібітори фактора некрозу пухлини (Ghabril 2013).
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: • У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ описується вплив упадацитинібу на трансамінази. • У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ рекомендується негайно дослідити причини підвищення рівня печінкових ферментів для виявлення можливих випадків медикаментозного ураження печінки. • У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ рекомендується у випадках, коли під час лікування пацієнта спостерігається підвищення рівня аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази і є підозра медикаментозного ураження печінки, припинити застосування упадацитинібу, доки цей діагноз не буде виключено. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: • Дослідження P19-150: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у Європі • Дослідження P19-141: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом у США • Дослідження P20-390: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів з atopічним дерматитом

	- Дослідження P24-343: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із виразковим колітом та хворобою Крона у Європі - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (ревматоїдний артрит) (дослідження M14-465) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (псоріатичний артрит) (дослідження M15-554 та M15-572) - Довгострокова подовжена частина дослідження фази II/III у Довгострокова подовжена частина дослідження 1 (у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, які мали неадекватну відповідь на біологічні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати) випробування фази III (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап дослідження 2 (нерадіографічний аксіальний спондилоартрит) випробування фази 3 (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (атопічний дерматит) (дослідження M16-045, M16-047 та M18-891) - Довготривале розширене дослідження фази 3 (виразковий коліт) (дослідження M14-533) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (хвороба Крона) (дослідження M14-430) Див. розділ П.С цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації..
Важливий потенційний ризик 5: Вади розвитку плоду після впливу лікарського засобу внутрішньоутробно	
Докази зв'язку цього ризику з лікарським засобом	Схвалені методи лікування препаратами, що входять до класу інгібіторів янус-кінази, досліджуються на предмет потенційного ризику вад розвитку плоду після впливу лікарського засобу внутрішньоутробно. Доклінічні дослідження показали, що упадацитиніб є тератогенним як у щурів, так і у кроликів.
Фактори ризику та групи ризику	Ризик вроджених вад розвитку плоду стосується лише пацієток зі збереженою репродуктивною функцією, які завагітніли під час лікування упадацитинібом або протягом принаймні 4 тижнів після лікування.
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: - У розділі 4.7 КХЛЗ та розділі “Застосування у період вагітності або годування груддю» ІМЗ описані тератогенні ефекти, що спостерігаються у тварин, які отримували упадацитиніб, і зазначено, що даних щодо застосування упадацитинібу вагітними жінками немає або вони обмежені. - ІМЗ радить, щоб пацієнтки не приймали РІНВОК®, якщо вони вагітні, вказує, що РІНВОК® не можна використовувати під час

	вагітності та що пацієнтки, які завагітніли в період застосування РІНВОК[®], повинні негайно проконсультуватися з лікарем. - У розділах 4.4 і 4.7 КХЛЗ та розділах “Протипоказання” та “Застосування у період вагітності або годування груддю» ІМЗ зазначається, що упадацитиніб протипоказаний під час вагітності. - У розділі 4.7 КХЛЗ та розділі “Застосування у період вагітності або годування груддю» ІМЗ надана рекомендація щодо використання ефективних засобів контрацепції. - У розділі 4.7 КХЛЗ та розділі “Застосування у період вагітності або годування груддю» ІМЗ рекомендується інформувати пацієнток дитячого віку та/або осіб, які здійснюють за ними догляд, про необхідність звернутися до лікаря, як тільки у них почнуться менструації. - ІМЗ інформує осіб, які здійснюють догляд, щоб вони повідомляли лікаря, якщо під час застосування РІНВОК[®] у дитини почнеться перша менструація. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: - Навчальний посібник для медичних працівників - Картка для пацієнта
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: - Дослідження Р20-199: Дослідження довготривалого застосування лікарського засобу упадацитиніб для оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у лікуванні ревматоїдного артриту - Дослідження Р21-825: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу в лікуванні atopічного дерматиту - Дослідження Р24-344: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у разі застосування упадацитинібу для лікування виразкового коліту - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (ревматоїдний артрит) (дослідження М14-465) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (псоріатичний артрит) (дослідження М15-554 та М15-572) - Довгострокова подовжена частина дослідження фази ІІ/ІІІ у Довгострокова подовжена частина дослідження 1 (у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, які мали неадекватну відповідь на біологічні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати) випробування фази ІІІ (дослідження М19-944) - Довготривалий розширений етап дослідження 2 (нерадіографічний аксіальний спондилоартрит) випробування фази 3 (дослідження М19-944)

	- Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (атопічний дерматит) (дослідження M16-045, M16-047 та M18-891) - Довготривале розширене дослідження фази 3 (виразковий коліт) (дослідження M14-533) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (хвороба Крона) (дослідження M14-430) Див. розділ П.С цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації.
Важливий потенційний ризик 6: Переломи	
Докази зв'язку цього ризику з лікарським засобом	Результати післяреєстраційного дослідження під назвою «ORAL Surveillance» за участю пацієнтів з ревматоїдним артритом віком від 50 років із супутніми факторами ризику серцево-судинного захворювання показали чисельно вищий ризик переломів при застосуванні тофацитинібу порівняно з інгібіторами фактора некрозу пухлини (Hansen 2022). Випадки переломів оцінювалися за даними комплексних клінічних досліджень упадацитинібу для лікування ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, atopічного дерматиту, виразкового коліту та хвороби Крона, а також за даними клінічних досліджень препарату при його застосуванні для лікування анкілозуючого спондиліту та нерадіографічного аксіального спондилоартриту.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику переломів включають вік, жіночу стать, попередні переломи, супутні захворювання та вживання певних ліків, таких як глюкокортикоїди. Для пацієнтів з ревматоїдним артритом та псоріатичним артритом характерний похилий вік; пацієнти з ревматоїдним артритом схильні до остеопоротичних переломів (Хуе 2017), пацієнти з анкілозивним спондилітом мають підвищений ризик перелому хребців (Vosse 2009), пацієнти з хворобою Крона та виразковим колітом мають значний ризик переломів через остеопороз (Bernstein 2000), фонові терапії кортикостероїдами є поширеним явищем при ревматоїдному артриті, псоріатичному артриті, виразковому коліті та хворобі Крона, а системне та місцеве застосування препаратів є поширеним у дітей та дорослих пацієнтів з atopічним дерматитом (На 2022), що відносить цих пацієнтів до групи підвищеного ризику.
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: Відсутні. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: Дослідження P19-150: Довгострокові дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним артритом у Європі

	- Дослідження P19-141: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним артритом у США - Дослідження P20-390: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з atopічним дерматитом - Дослідження P21-824: Дослідження росту у підлітків з atopічним дерматитом, які отримують упадацитиніб - Дослідження P24-343: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із виразковим колітом та хворобою Крона у Європі - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (ревматоїдний артрит) (дослідження M14-465) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (псоріатичний артрит) (дослідження M15-554 та M15-572) - Довгострокова подовжена частина дослідження фази II/III у Довгострокова подовжена частина дослідження 1 (у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, які мали неадекватну відповідь на біологічні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати) випробування фази III (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап дослідження 2 (нерадіографічний аксіальний спондилоартрит) випробування фази 3 (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (atopічний дерматит) (дослідження M16-045, M16-047 та M18-891) - Довготривале розширене дослідження фази 3 (виразковий коліт) (дослідження M14533) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (хвороба Крона) (дослідження M14430) Див. розділ П.С цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації.
Відсутня інформація 1: Застосування в пацієнтів дуже літнього віку (≥ 75 років)	
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: - У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі «Спосіб застосування та дози» ІМЗ зазначено, що дані щодо пацієнтів віком від 75 років обмежені. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ зазначено, що існує підвищений ризик виникнення небажаних явищ у разі застосування упадацитинібу в дозі 30 мг у пацієнтів віком 65 років і старше. - У розділі 4. 5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ вказується на підвищений ризик виникнення тяжких небажаних явищ з боку серцево-судинної системи, злоякісних

	новоутворень, серйозних інфекцій та смертності від усіх причин у пацієнтів віком від 65 років відповідно до спостережень у великому рандомізованому дослідженні тофацитинібу (іншого інгібітора янус-кінази).. - У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі «Спосіб застосування та дози» ІМЗ зазначено, що пацієнтам віком 65 років і старше рекомендовано приймати упадацитиніб у дозі 15 мг. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ зазначені групи пацієнтів, яким упадацитиніб слід застосовувати лише за відсутності відповідного альтернативного лікування. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: - Дослідження Р19-150: Довгострокові дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним артритом у Європі - Дослідження Р19-141: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним артритом у США - Дослідження Р20-390: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з атопічним дерматитом - Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з виразковим колітом та хворобою Крона в Європі - Дослідження Р24-343: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із виразковим колітом і хворобою Крона у Європі Див. розділ II.C цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації.
Відсутня інформація 2: Застосування в пацієнтів із ознаками нелікованої хронічної інфекції гепатиту В або гепатиту С	
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ описано ризик реактивації вірусу. - ІМЗ попереджає, що пацієнти, які будь-коли хворіли на гепатит В або гепатит С, повинні проконсультуватися зі своїм лікарем або фармацевтом до та під час лікування лікарським засобом РІНВОК®. - У розділі 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ зазначено необхідність проведення обстеження й консультації з

	гепатологом у разі виявлення ДНК гепатиту В. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: - Дослідження Р19-150: Довгострокові дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним артритом у Європі - Дослідження Р19-141: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним артритом у США - Дослідження Р20-390: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з атопічним дерматитом - Дослідження Р24-343: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з виразковим колітом та хворобою Крона в Європі Див. розділ II.C цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації.
Відсутня інформація 3: Застосування в пацієнтів із з печінковою недостатністю середнього ступеня важкості	
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: - У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі “Спосіб застосування та дози» ІМЗ описано застосування в пацієнтів із порушенням функції печінки. - У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі “Спосіб застосування та дози» ІМЗ зазначено, що упадацитиніб не слід застосовувати пацієнтам із тяжким (клас С за шкалою Чайлд -П’ю) порушенням функції печінки. - У розділі 4.4 КХЛЗ та розділі “Протипоказання» ІМЗ зазначено, що упадацитиніб протипоказаний для застосування в пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки. - ІМЗ радить пацієнтам не приймати РІНВОК®, якщо вони мають серйозні проблеми з печінкою, і попереджає, що пацієнти повинні проконсультуватися з лікарем або фармацевтом до та під час лікування лікарським засобом РІНВОК®, якщо їхня печінка не е функціонує як слід. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: Дослідження Р19-150: Довгострокові дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним

	артритом у Європі - Дослідження P19-141: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним артритом у США - Дослідження P20-390: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з атопічним дерматитом - Дослідження P24-343: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з виразковим колітом та хворобою Крона в Європі Див. розділ II.C цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації.
Відсутня інформація 4: Застосування в пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю	
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: - У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі “Спосіб застосування та дози» ІМЗ описано застосування в пацієнтів із порушенням функції нирок. - У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі “Спосіб застосування та дози» ІМЗ зазначено, що упадацитиніб слід застосовувати з обережністю в пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю. - У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі “Спосіб застосування та дози» ІМЗ зазначено, що при лікуванні ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, анкілозуючого спондиліту, нерадіографічного аксіального спондилоартриту та атопічного дерматиту рекомендована доза становить 15 мг/добу для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, а при лікуванні виразкового коліту та хвороби Крона рекомендована доза становить 30 мг/добу для індукційної терапії та 15 мг/добу для підтримуючої терапії для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: - Дослідження P19-150: Довгострокові дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним артритом у Європі - Дослідження P19-141: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним артритом у США - Дослідження P20-390: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з атопічним дерматитом

	Дослідження P24-343: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з виразковим колітом та хворобою Крона в Європі Див. розділ П.С цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації.
Відсутня інформація 5: Безпеку довготривалого застосування	
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: Розділ 4.5 КХЛЗ та розділі «Особливості застосування» ІМЗ вказує на те, що клінічні дані щодо зв'язку упадацитинібу із розвитком злоякісних новоутворень наразі обмежені, і довгострокові дослідження тривають. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: - Дослідження P19-150: Довгострокові дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним артритом у Європі - Дослідження P19-141: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним артритом у США - Дослідження P20-390: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з атопічним дерматитом - Дослідження P24-343: Довгострокове дослідження безпеки застосування упадацитинібу у пацієнтів з виразковим колітом та хворобою Крона в Європі - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (ревматоїдний артрит) (дослідження M14-465) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (псоріатичний артрит) (дослідження M15-554 та M15-572) - Довгострокова подовжена частина дослідження фази II/III у Довгострокова подовжена частина дослідження I (у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, які мали неадекватну відповідь на біологічні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати) випробування фази III (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап дослідження 2 (нерадіографічний аксіальний спондилоартрит) випробування фази 3 (дослідження M19-944) - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (атопічний дерматит) (дослідження M16-045, M16-047 та M18-891) - Довготривале розширене дослідження фази 3 (виразковий коліт)

	(дослідження M14-533) Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (хвороба Крона) (дослідження M14-430) Див. розділ П.С цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації..
Відсутня інформація 6: Безпеку довготривалого застосування в підлітків з atopічним дерматитом	
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: Відсутні. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: - Дослідження P20-390: Дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів з atopічним дерматитом - Дослідження P21-824: Дослідження темпів зростання підлітків з atopічним дерматитом, які приймають упадацитиніб - Довготривалий розширений етап випробування фази 3 (atopічний дерматит) (дослідження M16-045, M16-047 та M18-891)

П.С План розробки препарату після реєстрації

П.С.1 Дослідження, які є умовою надання реєстраційного посвідчення

Дослідження, які є обов'язковими для видання реєстраційного посвідчення або є конкретними зобов'язаннями щодо лікарського засобу PИHBOK®, відсутні.

П.С.2 Інші дослідження у плані розробки препарату після реєстрації

Додаткові фармакоепідеміологічні дослідження в рамках фармаконагляду:
Дослідження P19-150: Когортні дослідження безпеки тривалого застосування упадацитинібу (PИHBOK®) для лікування ревматоїдного артрити в Європі

Мета досліджень: хоча клінічні дослідження упадацитинібу надають цінну інформацію про ефективність та безпеку препарату, оцінка безпеки на основі даних рандомізованих контрольованих досліджень обмежена відносно невеликими розмірами вибірок та короткою тривалістю подальшого спостереження. Необхідні дані про довгострокову безпеку у пацієнтів, які отримують упадацитиніб в рамках стандартної клінічної практики, включаючи пацієнтів, не включених у клінічну програму, або у групах пацієнтів з обмеженою кількістю клінічних даних (наприклад, дуже літніх людей, пацієнтів з ознаками нелікованої хронічної інфекції гепатиту В або гепатиту С, пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня важкості та пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю). У Європі було створено кілька проспективних ревматологічних реєстрів

на основі показників захворюваності для збору даних клінічних досліджень, у тому числі для отримання даних про довготривалу безпеку нових методів лікування.

Деякі з цих європейських реєстрів захворюваності на ревматоїдний артрит забезпечують майже повне охоплення пацієнтів на рівні країн в рамках загальної електронної системи даних про здоров'я населення з численними зв'язками між реєстрами і з низьким рівнем відтоку з часом. Ці реєстри дозволяють оцінювати результати, що відносяться до групи порівняння активних користувачів препарату, а їх великий розмір дає можливість вивчати рідкісні випадки, які недостатньо добре висвітлені в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Таким чином, ці реєстри широко використовуються для вирішення питань післяреєстраційної безпеки у пацієнтів з ревматоїдним артритом, включаючи порівняльний аналіз частоти інфекцій, злоякісних новоутворень, небажаних явищ з боку печінки і нирок, а також тяжких небажаних явищ з боку серцево-судинної системи. Також було продемонстровано можливість оцінки ризику венозних тромбоемболічних явищ в групах пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували лікування, за даними цих європейських реєстрів захворюваності на ревматоїдний артрит (Davies 2011, Holmqvist 2012).

Рекомендації щодо застосування упадацитинібу в пацієнтів з ревматоїдним артритом було змінено відповідно до процедури, передбаченої статтею 20. Мета цього дослідження полягає в тому, щоб оцінити й охарактеризувати важливі ідентифіковані й потенційні ризики, пов'язані із застосуванням упадацитинібу, та відсутню інформацію щодо безпеки застосування упадацитинібу, як описано в Плані управління ризиками ЄС. Первинними цілями є: оцінювання порівняльності даних від отримувачів упадацитинібу й інших вибраних системних методів лікування ревматоїдного шляхом поглибленого оцінювання використання лікарського засобу та характеристик пацієнтів на вихідному рівні; опис частоти досягнення наведених нижче кінцевих точок безпеки в пацієнтів із ревматоїдним артритом, які отримували лікування упадацитинібом: злоякісні новоутворення, за винятком немеланомного раку шкіри, у тому числі злоякісні новоутворення за видами, немеланомний рак шкіри, тяжке небажане серцево-судинне явище, венозне тромболітичне явище, серйозні й опортуністичні інфекції (включаючи оперізуючий герпес і туберкульоз), перфорація шлунково-кишкового тракту, ураження печінки (включаючи медикаментозне ураження печінки), переломи кісток та загальна смертність; якщо визначено відповідний препарат порівняння, опис і порівняння (якщо можливо) частоти наведених вище кінцевих точок безпеки в пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували упадацитиніб, порівняно з тими, хто отримував інше вибране системне лікування ревматоїдного артрити (за винятком інших інгібіторів янус-кінази). Вторинними цілями є: опис частоти досягнення кінцевих точок безпеки, згаданих в описі первинних цілей, серед наведених нижче когорт пацієнтів, які отримували упадацитиніб: дуже літні люди (≥ 75 років), пацієнти з помірним порушенням функції печінки (за можливості з використанням сурогатних показників, доступних у даному джерелі даних), пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю (за можливості з використанням сурогатних показників, доступних у даному джерелі даних) і пацієнти із ознаками хронічної інфекції вірусного гепатиту В або вірусного гепатиту С; якщо відповідний препарат порівняння визначено, опис частоти досягнення кінцевих точок безпеки, згаданих в описі первинних цілей, серед наведених нижче когорт пацієнтів, які отримували інше вибране системне лікування ревматоїдного

артриту: дуже літні (≥ 75 років), пацієнти з помірним порушенням функції печінки (за можливості з використанням сурогатних показників, доступних у даному джерелі даних), пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю (за можливості з використанням сурогатних показників, доступних у даному джерелі даних) і пацієнти із ознаками хронічної інфекції вірусного гепатиту В або вірусного гепатиту С.

Додаткове фармакоепідеміологічне дослідження в рамках фармаконагляду:

Дослідження P19-141: Дослідження безпеки довготривалого застосування PИВOK® у пацієнтів з ревматоїдним артритом, зареєстрованих у Реєстрі даних пацієнтів з ревматоїдним артритом CorEvitas (раніше – Corrpona) у США

Мета дослідження: упадацитиніб – це селективний та оборотний інгібітор янус-кінази з доведеною ефективністю у лікуванні ревматоїдного артриту середнього та важкого ступенів в активній формі. Його безпека була охарактеризована під час програми розробки, однак необхідна додаткова оцінка безпеки для рідкісних випадків, наслідків довготривалої латентності та у більш широкій популяції хворих на ревматоїдний артрит. Для отримання цих даних компанія «ЕббВи» (AbbVie) планує провести післяреєстраційне популяційне проспективне когортне дослідження у партнерстві з Консорціумом дослідників-ревматологів Північної Америки (Corrpona) та Реєстром захворюваності на ревматоїдний артрит Сполучених Штатів Америки (США). Дослідження буде сплановане та матиме достатню потужність для виявлення клінічно значущого збільшення ризику злоякісних новоутворень, венозних тромбоемболічних явищ, тяжких небажаних явищ з боку серцево-судинної системи та серйозних інфекцій у пацієнтів, які отримують упадацитиніб, порівняно з пацієнтами, які отримують інші препарати для лікування ревматоїдного артриту середнього та важкого ступенів в активній формі. Буде проведено піддослідження для вивчення біомаркерів тромбозу на вихідному рівні у пацієнтів, які отримували лікування упадацитинібом та біологічним препаратом порівняння. Крім того, буде застосовано біобанкінг, що дозволить у майбутньому оцінити потенційні біомаркери, пов'язані з ризиком венозних тромбоемболічних явищ, якщо буде виявлено підвищений ризик у пацієнтів, які отримують лікування упадацитинібом.

Реєстр захворюваності на ревматоїдний артрит Corrpona у США – це проспективний багатоцентровий спостережний реєстр дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом. Реєстр Corrpona, створений у 2001 році, включає дані понад 52 500 пацієнтів з ревматоїдним артритом, 750 лікарів та 182 закладів у 42 штатах. Збір детальних даних дослідниками-учасниками та їхніми пацієнтами з ревматоїдним артритом дає змогу зафіксувати низку клінічних, поведінкових показників та показників тяжкості захворювання, а також клінічних результатів, пов'язаних з лікуванням ревматоїдного артриту. Дані про цільові результати збираються проспективно, за допомогою цільових анкет про небажані явища. Загальна мета дослідження – охарактеризувати безпеку застосування упадацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним артритом у післяреєстраційному періоді. Основним завданням дослідження є порівняння частоти виникнення злоякісних новоутворень (за винятком немеланомного раку шкіри), немеланомного раку шкіри, тяжких небажаних явищ з боку серцево-судинної системи, венозних тромбоемболічних явищ та серйозних інфекційних явищ у дорослих хворих на ревматоїдний артрит, які отримують упадацитиніб у ході стандартного клінічного лікування, порівняно з тими, хто отримує біологічні препарати для лікування ревматоїдного артриту. Вторинною метою є

опис рівнів захворюваності на оперізуючий герпес та опортуністичні інфекції, такі як туберкульоз, перфорацію шлунково-кишкового тракту, медикаментозне ураження печінки, смертності від усіх причин та переломів. Додатковою вторинною метою є опис частоти вищезазначених явищ у дуже літніх пацієнтів (віком > 75 років). Дослідницька мета – охарактеризувати клінічні фактори ризику венозних тромбоемболічних явищ та біомаркерів вихідного рівня у піддослідженні за участю пацієнтів, яким вперше призначено упадацитиніб та біологічні препарати порівняння.

Додаткове фармакоепідеміологічне дослідження в рамках фармаконагляду:

Дослідження P20-199: Дослідження використання лікарського засобу упадацитиніб (РІНВОК®) у Європі для оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків серед пацієнтів із ревматоїдним артритом

Мета дослідження. Як і у випадку з іншими інгібіторами янус-кінази, які вже доступні в продажу в Європі (наприклад, тофацитиніб і баріцитиніб), були ідентифіковані важливі ризики, пов'язані з безпечністю застосування упадацитинібу, які потребують вживання додаткових заходів із мінімізації ризиків. Використовуючи дані, отримані з європейських реєстрів даних щодо ревматоїдного артриту, AbbVie планує провести дослідження використання лікарського засобу, щоб охарактеризувати застосування упадацитинібу й оцінити ефективність додаткових заходів із мінімізації ризиків (навчальний посібник для медичних працівників і картка для пацієнта) у періоди до й після тих, що описані в статті 20.

Метою цього дослідження є оцінювання застосування упадацитинібу в рутинній клінічній практиці шляхом досягнення таких конкретних цілей: опис вихідних характеристик нових отримувачів лікарського засобу й аналогічний опис нових отримувачів вибраного біологічно хворобо-модифікуючого протиревматичного препарату для порівняння; оцінювання дотримання лікарями, що виписують препарат, додаткових заходів із мінімізації ризиків, пов'язаних із використанням упадацитинібу, зокрема: дотримання рекомендацій щодо обстеження пацієнтів і лабораторного контролю до та під час лікування; дотримання рекомендацій щодо обмежень використання, зокрема: застосування в пацієнтів із факторами ризику розвитку перфорації шлунково-кишкового тракту; застосування в пацієнтів із факторами ризику розвитку венозних тромболітичних явищ; застосування в пацієнтів віком від 65 років; застосування в пацієнтів із факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань; застосування в пацієнтів із факторами ризику виникнення злоякісних новоутворень; застосування в пацієнтів із факторами ризику розвитку серйозних інфекцій; і протипоказання до застосування (активний туберкульоз та вагітність); а також опис змін у способі застосування упадацитинібу відповідно до оновлених рекомендацій та обмежень щодо використання, запроваджених після передбаченою статтею 20 процедури подання на розгляд.

Додаткове фармакоепідеміологічне дослідження в рамках фармаконагляду:

Дослідження P20-390: Когортне дослідження безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в лікуванні atopічного дерматиту в Данії та Швеції

Мета дослідження. 18 грудня 2019 року Європейський Союз схвалив застосування упадацитинібу в дозі 15 мг для лікування дорослих із активним ревматоїдним артритом помірного або тяжкого ступеня. Наразі проводяться дослідження для оцінювання безпеки

довготривалого застосування упадацитинібу в рутинній клінічній практиці для лікування ревматоїдного артрити. Упадацитиніб у дозі 15 мг схвалений для використання в ЄС з метою лікування підлітків вагою щонайменше 30 кг із atopічним дерматитом помірного або важкого ступеня. Відповідно до процедури, передбаченої статтею 20 Регламенту (ЄС) № 726/2004 (від 10 березня 2023 року), рекомендований спосіб застосування та дози упадацитинібу було змінено. Упадацитиніб у дозі 15 мг схвалено для використання в ЄС з метою лікування пацієнтів старшого віку (≥ 65 років) або пацієнтів із факторами ризику виникнення злоякісних новоутворень, тяжких небажаних серцево-судинних явищ або венозних тромболітичних явищ. Крім того, пацієнтам віком від 65 років, пацієнтам з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями в анамнезі або іншими серцево-судинними факторами ризику та пацієнтам із факторами ризику виникнення злоякісних новоутворень слід застосовувати упадацитиніб лише за відсутності відповідних альтернатив. Пропонується проведення додаткового дослідження безпеки довготривалого застосування для оцінювання безпеки довготривалого застосування упадацитинібу пацієнтами з помірним або тяжким atopічним дерматитом у реальній клінічній практиці. Запропоноване дослідження ставить на меті оцінити й охарактеризувати важливі ідентифіковані й потенційні ризики й відсутню інформацію, як описано в цьому короткому описі.

Загальна мета дослідження – охарактеризувати безпеку застосування упадацитинібу в пацієнтів із atopічним дерматитом після реєстрації лікарського засобу. Первинними цілями дослідження є: оцінювання порівняльності даних від застосування упадацитинібу й інших вибраних системних методів лікування atopічним дерматитом шляхом поглибленого оцінювання схем лікування й розподілу пацієнтів на вихідному рівні, опис частоти досягнення наведених нижче кінцевих точок в підлітків і дорослих пацієнтів, які отримували лікування упадацитинібом, та порівняння (де можливо) частоти виникнення зазначених вище небажаних явищ порівняно з іншими альтернативними видами системної медикаментозної терапії atopічного дерматиту у рутинній клінічній практиці: злоякісні новоутворення (за винятком немеланомного раку шкіри), немеланомний рак шкіри, тяжке небажане серцево-судинне явище, венозне тромболітичне явище, серйозні інфекції (включаючи опортуністичні інфекції), Оперізуєчий герпес, герпетична екзема / синдром Капоші, активний туберкульоз, перфорації шлунково-кишкового тракту, ознаки медикаментозного ураження печінки, загальна смертність та переломи.

Вторинними цілями є: опис частоти виникнення зазначених вище небажаних явищ в пацієнтів, які отримують упадацитиніб, з розподілом за: дозою упадацитинібу (15 мг і 30 мг); віковими групами (підлітки віком 12–17 років, дорослі віком 18–64 роки, 65–74 роки та ≥ 75 років); наявністю в анамнезі помірного порушення функції печінки на момент початку лікування упадацитинібом; наявністю в анамнезі хронічної інфекції вірусу гепатиту В або вірусу гепатиту С на момент початку лікування упадацитинібом; та наявністю в анамнезі тяжкої ниркової недостатності на момент початку лікування упадацитинібом, і, якщо визначено відповідний препарат порівняння, опис частоти виникнення вищезазначених небажаних явищ в пацієнтів, які отримують інше вибране системне лікування atopічного дерматиту.

Додаткове фармакоепідеміологічне дослідження в рамках фармаконагляду:

Дослідження P21-825: Оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації

ризиків, пов'язаних із застосуванням упадацитинібу в лікуванні atopічного дерматиту

Мета дослідження. У разі застосування упадацитинібу в лікуванні ревматоїдного артриту використовуються додаткові заходи з мінімізації ризиків, які також пропонуються в разі застосування упадацитинібу для лікування atopічного дерматиту. Конкретні ризики, включені в програму мінімізації ризиків, пов'язаних із застосуванням упадацитинібу, потребуватимуть додаткових заходів із мінімізації ризиків. AbbVie планує оцінити ефективність додаткових заходів із мінімізації ризиків (навчальний посібник медичних працівників і картка для пацієнта).

Метою цього дослідження є оцінювання ефективності додаткових заходів із мінімізації ризиків у лікуванні упадацитинібом atopічного дерматиту шляхом досягнення таких конкретних цілей:

- кількісне визначення частоти застосування упадацитинібу серед пацієнтів із високим ризиком розвитку венозних тромболітичних явищ та пацієнтів, які наразі проходять лікування активної форми туберкульозу;
- кількісне визначення кількості пацієнток, які були вагітні на момент початку лікування або завагітніли в період застосування упадацитинібу;
- опис дотримання лікарями, що виписують препарат, рекомендацій щодо обстеження пацієнтів і лабораторного контролю;
- додаткові цілі для оцінювання змін додаткових заходів із мінімізації ризиків (процедура ЕМА згідно зі статтею 20 Регламенту (ЄС) 726/2004 [ЕМЕА/Н-А20/1517/C/004760/0017]) будуть додаватися залежно від доцільності.

Додаткове фармакоепідеміологічне дослідження в рамках фармаконагляду:

Дослідження P21-824: Дослідження зростання, розвитку й дозрівання підлітків з atopічним дерматитом, які отримують упадацитиніб

Мета дослідження. Упадацитиніб у дозі 15 мг і 30 мг один раз на добу (1 р/д) схвалено для застосування в дорослих з atopічним дерматитом помірного й тяжкого ступеня, а упадацитиніб у дозі 15 мг 1 р/д схвалено для застосування в підлітків вагою від 30 кг з atopічним дерматитом помірного й тяжкого ступеня та в літніх пацієнтів ≥ 65 років.

Доступні доклінічні дані щодо упадацитинібу не свідчать про ризик, пов'язаний із розвитком кісток у пацієнтів віком ≥ 12 років. Однак, оскільки вплив тривалого застосування упадацитинібу на зростання в підлітків не вивчався, пов'язані із цим ризики залишаються невідомими.

Відповідно до запиту Комітету з оцінювання ризиків у сфері фармакологічного нагляду (PRAC), метою цього дослідження є оцінювання зростання, розвитку й дозрівання підлітків, які проживають у Північній Америці (США та Канаді) і мають atopічний дерматит помірного або важкого ступеня та отримують упадацитиніб, у порівнянні з біологічними та іншими небіологічними (не- янус-кінази інгібіторами) системними препаратами порівняння в рутинній клінічній практиці. Там, де це можливо, також буде оцінено когорту підлітків, які проживають у Європі й мають atopічний дерматит помірного та тяжкого ступеня. Первинна ціль полягає в тому, щоб порівняти відмінності в змінах від вихідного рівня індексу стандартного відхилення (ICV) зросту і ICV ваги, віку

пікової швидкості зростання, віку прогресування стадій за шкалою Таннера та частоти переломів кісток у підлітків із помірним або тяжким atopічним дерматитом, які отримували лікування упадацитинібом, та в тих, хто отримував препарати порівняння для лікування atopічного дерматиту.

Вторинними цілями дослідження є опис змін порівняно з вихідним рівнем у зрості стоячи, процентилях росту, швидкості зростання, ІСВ швидкості зростання, вазі, процентилях ваги, індексі маси тіла (ІМТ), процентилях ІМТ та ІСВ ІМТ, а також у частоті затримки статевого дозрівання в підлітків із помірним або тяжким atopічним дерматитом, які отримували лікування упадацитинібом, і в тих, хто отримував препарати порівняння для лікування atopічного дерматиту.

Додаткове фармакоепідеміологічне дослідження в рамках фармаконагляду:

Дослідження P24-343: Когортне дослідження безпеки довгострокового застосування упадацитинібу для лікування виразкового коліту та хвороби Крона в реальній клінічній практиці в Європі

Мета дослідження. Упадацитиніб схвалений для лікування дорослих (віком ≥ 18 років) з виразковим колітом або хворобою Крона помірного й тяжкого ступеня, які мали неадекватну відповідь, втратили відповідь або виявили непереносимість традиційної терапії чи біологічних препаратів. Пацієнтам віком від 65 років, пацієнтам з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями в анамнезі або іншими серцево-судинними факторами ризику та пацієнтам із факторами ризику виникнення злоякісних новоутворень слід застосовувати упадацитиніб лише за відсутності відповідних альтернатив. Метою цього дослідження є оцінювання безпеки довготривалого застосування упадацитинібу в дорослих у рутинній клінічній медичній практиці для лікування виразкового коліту та хвороби Крона.

Первинні цілі цього дослідження: 1) опис і порівняння частоти виникнення перфорації шлунково-кишкового тракту у дорослих з виразковим колітом або хворобою Крона, які отримували упадацитиніб, порівняно з тими, хто отримував певні біологічні препарати для лікування запальних захворювань кишківника у подібній лінії терапії, і 2) опис і порівняння, де можливо, частоти переломів та медикаментозного ураження печінки у дорослих з виразковим колітом або хворобою Крона, які отримували упадацитиніб, порівняно з тими, хто отримував певні біологічні препарати для лікування запальних захворювань кишківника у подібній лінії терапії. Буде проведено оцінювання порівняльності даних від застосування упадацитинібу й біологічних препаратів для лікування запальних захворювань кишківника шляхом глибокого оцінювання кількості отримувачів, схем лікування та розподілу пацієнтів на вихідному рівні, щоб визначити, чи ідентифіковано відповідні препарати порівняння й чи дозволяє кількість отримувачів порівняти частоту переломів і медикаментозного ураження печінки.

Вторинними цілями є опис і порівняння, де це можливо, частоти досягнення наведених нижче вторинних кінцевих точок безпеки в дорослих з виразковим колітом або хворобою Крона, які отримували лікування упадацитинібом, порівняно з тими, хто отримував терапію біологічними препаратами в аналогічній лінії терапії виразкового коліту та хвороби Крона у рутинній клінічній практиці: злоякісних новоутворень, за винятком немеланомного раку шкіри (стратифікованих за типом), немеланомного раку шкіри,

тяжких небажаних серцево-судинних явищ, венозних тромболітичних явищ, серйозних інфекцій (визначених як усі інфекції, що потребують госпіталізації, зокрема опортуністичні інфекції), оперізуючого герпесу, активного туберкульозу та загальної смертності. Буде проведено оцінювання порівняльності даних від застосування упадацитинібу й біологічних препаратів для лікування запальних захворювань кишківника шляхом глибокого оцінювання кількості отримувачів, схем лікування та розподілу пацієнтів на вихідному рівні, щоб визначити, чи ідентифіковано відповідні препарати порівняння й чи дозволяє кількість отримувачів порівняти частоту досягнення вторинних кінцевих точок.

Крім того, частота досягнення первинних і вторинних кінцевих точок безпеки буде описана для пацієнтів з виразковим колітом або хворобою Крона, які отримують упадацитиніб за схемою дозування (індукційна доза 45 мг із подальшою підтримувальною дозою 15 мг й/або 30 мг). Коли це можливо, частота досягнення кінцевих точок безпеки буде описана для наведених нижче підгруп, що представляють інтерес, з обмеженою або відсутньою інформацією з програми клінічних досліджень: дуже літні люди (віком ≥ 75 років) на момент початку лікування; пацієнти з помірною печінковою недостатністю на момент початку лікування; пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю на момент початку лікування; пацієнти з ознаками хронічної інфекції вірусного гепатиту В або вірусного гепатиту С на момент початку лікування.

**Додаткове фармакоепідеміологічне дослідження в рамках фармаконагляду:
Дослідження P24-344: Дослідження використання лікарського засобу, у якому оцінюються додаткові заходи з мінімізації ризиків, пов'язаних із застосуванням упадацитинібу в лікуванні виразкового коліту в Європі**

Мета дослідження. У разі застосування упадацитинібу в лікуванні ревматоїдного артриту використовуються додаткові заходи з мінімізації ризиків, які також пропонуються в разі застосування упадацитинібу для лікування виразкового коліту. Конкретні ризики, включені в програму мінімізації ризиків, пов'язаних із застосуванням упадацитинібу, потребуватимуть додаткових заходів із мінімізації ризиків. AbbVie планує описати вихідні характеристики пацієнтів, які вперше починають лікування упадацитинібом, і оцінити ефективність додаткових заходів із мінімізації ризиків (навчальний посібник для медичних працівників і картка для пацієнта) у дослідженні використання лікарського засобу. Метою цього дослідження є оцінювання застосування упадацитинібу в рутинній клінічній практиці для лікування виразкового коліту шляхом досягнення таких конкретних цілей: опис вихідних характеристик пацієнтів з виразковим колітом, які вперше застосовують упадацитиніб; оцінювання в межах можливого використання медичних ресурсів у рутинній клінічній практиці як індикатора дотримання лікарем додаткових заходів із мінімізації ризиків у лікуванні пацієнтів з виразковим колітом, які вперше приймають упадацитиніб, такими способами: кількісне оцінювання дотримання рекомендацій щодо дозування (середня добова доза) і тривалості застосування; кількісне оцінювання дотримання рекомендацій щодо застосування серед пацієнтів, які мають фактори ризику виникнення перфорації шлунково-кишкового тракту, злоякісних новоутворень, тяжких небажаних серцево-судинних явищ, венозних тромболітичних явищ та серйозних інфекцій; кількісне оцінювання дотримання рекомендацій щодо застосування серед пацієнтів віком від 65 років; кількісне оцінювання дотримання

рекомендацій щодо протипоказань до застосування, включаючи вагітність і активний туберкульоз; та кількісне оцінювання дотримання рекомендацій щодо обстеження пацієнтів і лабораторного контролю до та під час лікування упадацитинібом (лише в Данії та Іспанії); опис змін у застосуванні упадацитинібу після впровадження переглянутих додаткових заходів із мінімізації ризиків відповідно до передбаченої статтею 20 процедури подання на розгляд (лише у Швеції), зокрема: опис застосування упадацитинібу пацієнтами з факторами ризику виникнення венозних тромболітичних явищ, тяжких небажаних серцево-судинних явищ, злоякісних новоутворень та серйозних інфекцій; опис застосування упадацитинібу пацієнтами віком від 65 років; та опис застосування вищої підтримувальної дози упадацитинібу 30 мг.

Довготривалий розширений етап клінічних випробувань упадацитинібу

Дослідження M14-465:

Мета дослідження. Оцінювання безпеки довготривалого застосування, переносимості й ефективності упадацитинібу в дозі 15 мг 1 р/д у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які завершили 1-й період.

Дослідження M15-554:

Мета дослідження. Оцінювання безпеки довготривалого застосування, переносимості й ефективності упадацитинібу в дозі 15 мг 1 р/д і 30 мг 1 р/д у пацієнтів з псоріатичним артритом, які завершили 1-й період.

Дослідження M15-572:

Мета дослідження. Оцінювання безпеки довготривалого застосування, переносимості й ефективності упадацитинібу в дозі 15 мг 1 р/д і 30 мг 1 р/д у пацієнтів з псоріатичним артритом, які завершили 1-й період.

Дослідження M19-944 (дослідження 1):

Мета дослідження. Оцінювання безпеки й переносимості упадацитинібу в дозі 15 мг 1 р/д у разі тривалого лікування дорослих пацієнтів із анкілозивним спондилітом із неадекватною відповіддю на терапію активним біологічним хворобомодифікуючим антиревматичним лікарським засобом (дослідження 1), які завершили подвійний сліпий період.

Дослідження M19-944 (дослідження 2):

Мета дослідження. Оцінювання безпеки й переносимості упадацитинібу в дозі 15 мг 1 р/д у разі тривалого лікування дорослих пацієнтів із активним нерадіографічний аксіальний спондилоартрит (дослідження 2), які завершили подвійний сліпий період.

Дослідження M16-045:

Мета дослідження. Оцінювання безпеки довготривалого застосування, переносимості й ефективності упадацитинібу в дозі 15 мг 1 р/д і 30 мг 1 р/д у пацієнтів з atopічним дерматитом, які завершили подвійний сліпий період.

Дослідження M16-047:

Мета дослідження. Оцінювання безпеки довготривалого застосування, переносимості й

ефективності упадацитинібу в дозі 15 мг і 30 мг 1 р/д у комбінації з топічними кортикостероїдами в пацієнтів з atopічним дерматитом, які завершили подвійний сліпий період.

Дослідження M18-891:

Мета дослідження. Оцінювання безпеки довготривалого застосування, переносимості й ефективності упадацитинібу в дозі 15 мг 1 р/д і 30 мг 1 р/д у пацієнтів з atopічним дерматитом, які завершили подвійний сліпий період.

Дослідження M14-533:

Мета дослідження. Оцінювання безпеки довготривалого застосування й ефективності упадацитинібу в пацієнтів з виразковим колітом.

Дослідження M14-430, додаткове дослідження 2:

Мета дослідження. Оцінювання безпеки й ефективності довготривалого застосування упадацитинібу в пацієнтів із активною хворобою Крона помірного й тяжкого ступеня, які брали участь у дослідженнях індукційної та підтримувальної дози упадацитинібу фази 3.