КСЕЛЬЯНЗ
[тофацитиніб]

Pfizer

ПЕРШИЙ ІНГІБІТОР ЯНУС-КІНАЗ[1-3]

Ксельянз швидко та ефективно полегшує симптоми захворювання у пацієнтів з ревматоїдним артритом[4]

РЕКОМЕНДОВАНИЙ

МІЖНАРОДНИМИ АСОЦІАЦІЯМИ РЕВМАТОЛОГІВ З 2015 РОКУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ [ACR* – 2015; EULAR** – 2016][5,6]

ЗАТВЕРДЖЕНИЙ

В >90 КРАЇНАХ ЗА ПОКАЗАННЯМ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ[7]

КСЕЛЬЯНЗ – ОЗНАКА ДОСВІДУ[1-3]

Безпека та ефективність доведені у дослідженнях та в реальній клінічній практиці протягом 9,5 років[4]

> 208 000 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримують лікування по всьому світі[7]

* ACR – American College of Rheumatology / Американський коледж ревматології.
** EULAR – The European Alliance of Associations for Rheumatology / Європейський союз асоціацій з ревматології.

МЕХАНІЗМ ДІЇ*

КСЕЛЬЯНЗ (ТОФАЦИТИНІБ) – МАЛА МОЛЕКУЛА ВЕЛИКІ ЗМІНИ[18]

ДО

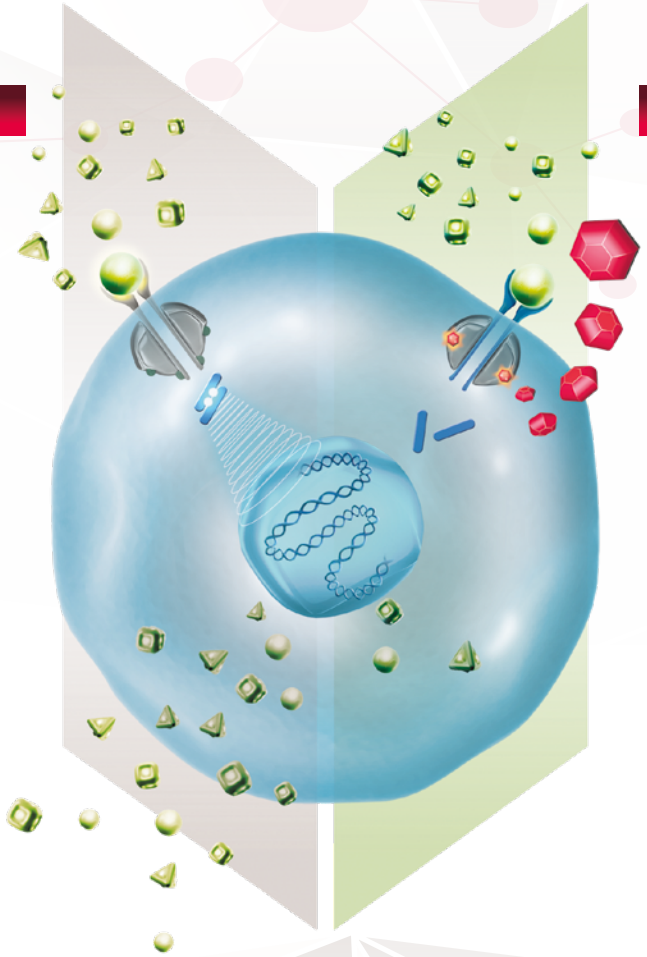
JAK-ІНГІБУВАННЯ

Зв'язування цитокінів із власним рецептором активує JAK

Активований JAK фосфорилює STAT

Димер STAT мігрує до ядра і активує транскрипцію генів

Це призводить до продукування цитокінів



ПІСЛЯ

JAK-ГАЛЬМУВАННЯ

КСЕЛЬЯНЗ зв'язується з білком JAK

КСЕЛЬЯНЗ, як інгібітор JAK, запобігає фосфорилюванню STAT

КСЕЛЬЯНЗ запобігає міграції STAT в ядро і, як наслідок, запобігає активації транскрипції генів

КСЕЛЬЯНЗ зменшує продукцію цитокінів

КСЕЛЬЯНЗ
впливає зсередини клітини

КСЕЛЬЯНЗ
блокує сигнальні шляхи JAK, які приймають участь у продукції цитокінів, що беруть участь в патогенезі РА

КСЕЛЬЯНЗ
мала синтетична молекула не передбачає імуногенність

JAK: Янус-кінази.
STAT: сигнальні трансдуктори (перетворювачі сигналу) та активатори транскрипції.
* Механізм дії представлений та схематично адаптований відповідно до Інструкції для медичного застосування лікарського засобу КСЕЛЬЯНЗ[15]

ПАЦІЄНТИ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

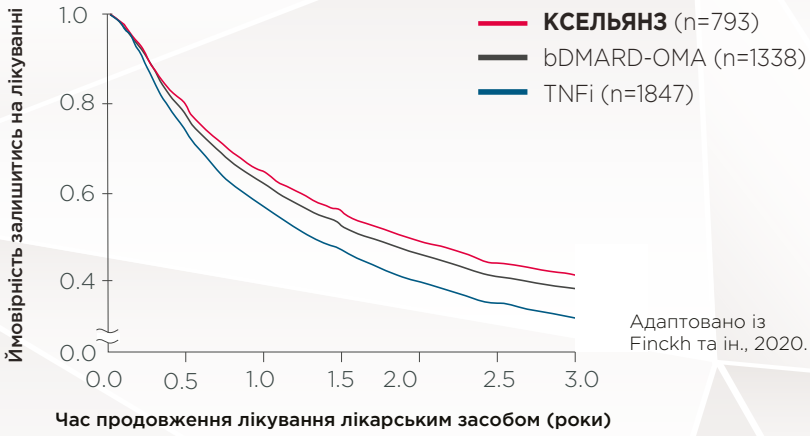
КОЖНИЙ ПАЦІЄНТ УНІКАЛЬНИЙ, АЛЕ ЙОГО ПОТРЕБИ НІ

- Досягнення клінічної ремісії, або низької активності захворювання, поліпшення якості життя є ключовим принципом в лікуванні пацієнтів з РА[8]
- 70% пацієнтів із РА хотіли б приймати менше ліків[9]
- ~50% пацієнтів із РА віддають перевагу пероральним препаратам[10]

ТЕРАПІЯ ПРЕПАРАТОМ КСЕЛЬЯНЗ ДОЗВОЛИТЬ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ ЗБЕРЕГТИ ДОСЯГНУТИЙ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ РА НА ДОВГОТРИВАЛИЙ ЧАС[4]

ЗАЛИШАЙТЕСЯ З КСЕЛЬЯНЗ

Загальне припинення прийому ліків | Реєстр SCQM— перспективний багаторічний реєстр пацієнтів з РА в Швеції[11]



Адаптовано із Finckh та ін., 2020.

КСЕЛЬЯНЗ ПРОДЕМОНСТРУВАВ СУТТЄВО ВИЩУ ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ В ПОРІВНЯННІ З TNFi[11]

РА – ревматоїдний артрит.
TNFi – інгібітор фактора некрозу пухлини.
bDMARD – біологічний протиревматоїдний лікарський засіб, що модифікує захворювання.

КСЕЛЬЯНЗ
(тофацитиніб)

ЕФЕКТИВНІСТЬ

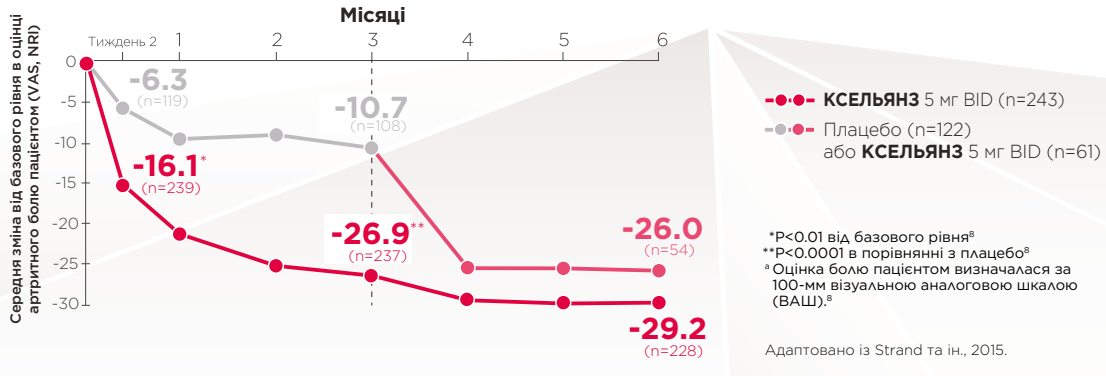
ПЕРОРАЛЬНА ТЕРАПІЯ ПРЕПАРАТОМ КСЕЛЬЯНЗ ЗАБЕЗПЕЧУЄ:

- Швидке звільнення від артритного болю вже з 2-го тижня[12]
- Швидке зменшення ознак та симптомів захворювання вже з 2-го тижня[12]
- Значне зменшення втоми[12]
- Ефективність подібну до біопрепаратів під час пероральної терапії[6]
- Коефіцієнти ремісії, визначені за CDAI, подібні bDMARDs в умовах реальної клінічної практики[13]
- Висока прихильність до Ксельянз в порівнянні з іншими лікарськими засобами для лікування РА[11]

ПІД ЧАС ВИБОРУ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯ МТХ, ПОЧНІТЬ З КСЕЛЬЯНЗ

ШВИДКЕ ЗВІЛЬНЕННЯ ВІД АРТРИТНОГО БОЛЮ ВЖЕ З 2-ГО ТИЖНЯ[12]

ВАШ | Перорально в монотерапії у пацієнтів, що не відповіли на DMARD



*P<0.01 від базового рівня[8]
**P<0.0001 в порівнянні з плацебо[8]
[a] Оцінка болю пацієнтом визначалася за 100-мм візуальною аналоговою шкалою (ВАШ).[8]

Адаптовано із Strand та ін., 2015.

КСЕЛЬЯНЗ ЗАБЕЗПЕЧУЄ ПРОГНОЗОВАНО ШВИДКИЙ ТА СТІЙКИЙ ЕФЕКТ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З РА[12]

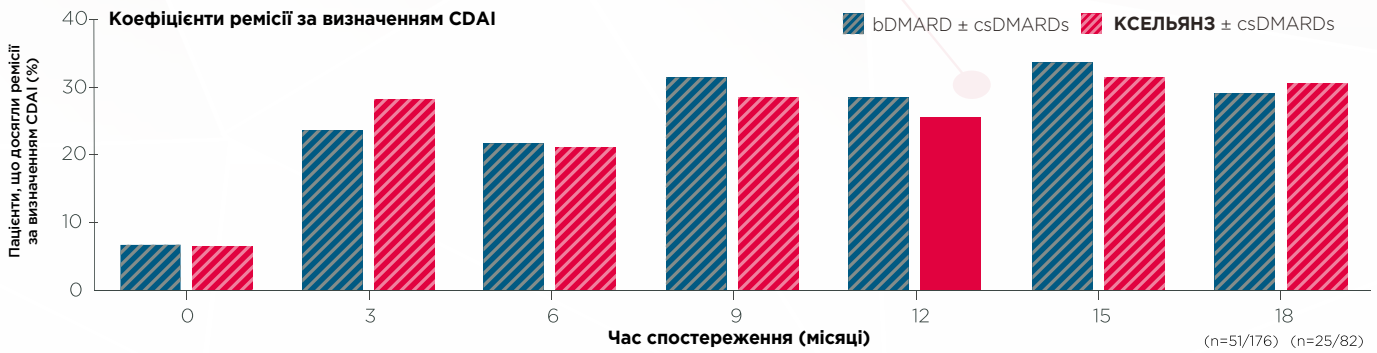
bDMARDs – біологічні протиревматоїдні лікарські засіби, що модифікують захворювання.
CDAI – клінічний індекс активності захворювання.
МТХ – метотрексат.
DMARD – протиревматоїдний лікарський засіб, що модифікує захворювання.
BID – щоденно двічі на день.
csDMARD – звичайний синтетичний протиревматичний лікарський засіб, що модифікує захворювання.
ВАШ – Візуально-аналогова шкала для оцінки інтенсивності болю

ШВИДКИЙ ТА СТІЙКИЙ ЕФЕКТ

ЗАЛИШАЙТЕСЯ З КСЕЛЬЯНЗ

КСЕЛЬЯНЗ ДЕМОНСТРУЄ ПОДІБНІ КОЕФІЦІЄНТИ РЕМІСІЇ В ПОРІВНЯННІ З bDMARDs ЗА ВИЗНАЧЕННЯМ CDAI[13]

CDAI | Аналіз реальної клінічної практики із реєстру OPAL, дані з 42 австралійських ревматологічних клінік



Ремісія визначалася, як CDAI ≤2.8.

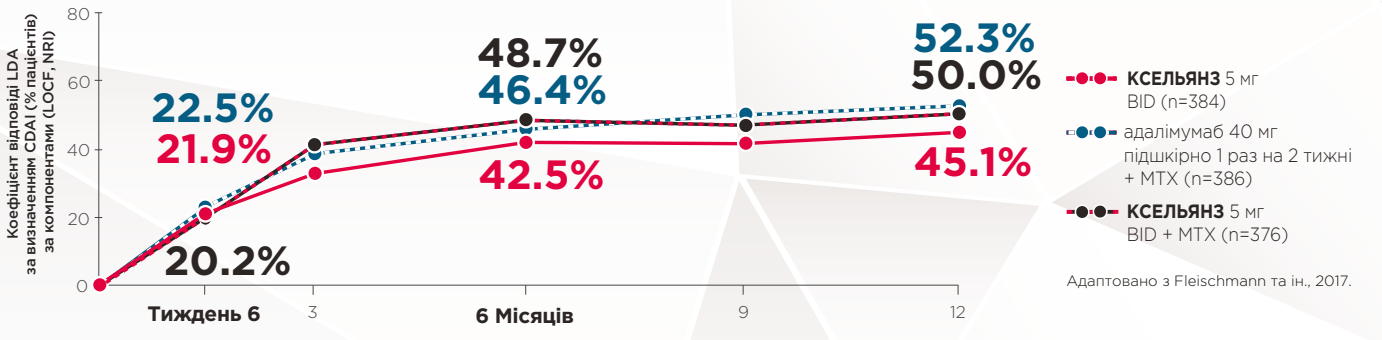
Адаптовано з Bird та ін., 2020.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕРОРАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ВІДПОВІДНА ДО bDMARDs[14]

ACR | Пероральна стратегія у пацієнтів, які мали неадекватну відповідь на МТХ

ДОСЯГНЕНА ТА ПІДТРИМАНА НИЗЬКА АКТИВНІСТЬ ЗАХВОРЮВАННЯ (CDAI ≤10) З МТХ ТА БЕЗ МТХ ПРОТЯГОМ 1 РОКУ[14]

НИЗЬКА АКТИВНІСТЬ ЗАХВОРЮВАННЯ | Пероральна стратегія у пацієнтів з РА



КСЕЛЬЯНЗ
[тофацитиніб]

БЕЗПЕКА

ШИРОКО ВИВЧЕНИЙ ПРОФІЛЬ ДОВГОТРИВАЛОЇ БЕЗПЕКИ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З РА ПРОТЯГОМ 9.5 РОКІВ[4]

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ З КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПО РА[15]

Найчастіші побічні ефекти протягом перших 3 місяців	КСЕЛЬЯНЗ 5 мг BID (n=1336)	Плацебо (n=809)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	4%	3%
Головний біль	4%	2%
Діарея	4%	2%
Назофарингіт	4%	3%
Гіпертензія	2%	1%

ПОДІЇ, ЯКІ СТАНОВЛЯТЬ ОСОБЛИВИЙ ІНТЕРЕС В ДОСЛІДЖЕННЯХ РА, ЩОДО БЕЗПЕКИ ТОФАЦИТИНІБУ[19]

Захворюваність щодо подій безпеки, які становлять особливий інтерес, протягом 9 років дослідження (ДІ 95%)[19]	КСЕЛЬЯНЗ 5 mg BID (n=1535)
Серйозні інфекції	2.2 (1.8, 2.6)
Опортуністичні інфекції (крім туберкульозу)	0.2 (0.1, 0.4)
Туберкульоз	0.1 (0.0, 0.2)
Герпес зостер (несерйозний та серйозний)	3.6 (3.1, 4.1)
Злоякісності (крім немеланомного раку шкіри)	0.9 (0.6, 1.1)
Немеланомний рак шкіри	0.5 (0.3, 0.7)
Значні побічні серцево-судинні події	0.4 (0.3, 0.7)

Література: **1.** U.S.Food and Drug Administration approves Pfizer's XELJANZR (tofacitinib citrate) for adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate [press release]. New York, NY: Pfizer Inc; November 7, 2012 доступно за посиланням http://press.pfizer.com/press-release/multimedia-us-food-and-drug-administration-approves-pfizers-xeljanz-tofacitinib-citrat станом на 12.02.2021. **2.** EU/EMA approves Pfizer's XELJANZR (tofacitinib citrate) доступно за посиланням https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz станом на 12.02.2021. **3.** Xeljanz FDA Approval History доступно за посиланням https://www.drugs.com/history/xeljanz.html станом на 25.02.2021. **4.** J Wollenhaupt, EB Lee, JR Curtis, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study Cohen Arthritis Research & Therapy vol.21(89),2019. **5.** Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken).2016;68(1):1-25. **6.** Smolen J, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960-977. **7.** Data on file. Pfizer Inc, New York доступно за посиланням https://www.pfizerpro.com/product/xeljanz/ra/jaki-market-experience-and-moa станом на 25.02.2021. **8.** Smolen J, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):685-699. **9.** Dikranian A, Galloway J, Kekow J, et al. Understanding the importance of a patient's role in the management of RA: results from a patient-based survey. Arthritis Rheumatol. 2015;67(suppl 10):2801-2802. Abstract 2324. **10.** Krüger K, Alten R, Schiffner-Rohe J, et al. Patient preferences in the choice of disease modifying anti-rheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):322. Abstract THU0350. **11.** Finckh A, Tellenbach C, Herzog L, et al. Comparative effectiveness of antitumour necrosis factor agents, biologics with an alternative mode of action and tofacitinib in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis in Switzerland. RMD Open. 2020;6(1). **12.** Strand V, Kremer J, Wallenstein G, et al. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. Arthritis Res Ther. 2015;17(307). **13.** Bird P, Littlejohn G, Butcher B, et al. Real-world evaluation of effectiveness, persistence, and usage patterns of tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis in Australia [published online March 10, 2020]. Clin Rheumatol. **14.** Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al; on behalf of the ORAL Strategy Investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet. 2017;390(10093):457-468. **15.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КСЕЛЬЯНЗ Затверджено Наказом МОЗ України 20.07.2020 № 1637 Р/п №UA/14485/01/01. **16.** Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, et al. Brief report: remission rates with tofacitinib treatment in rheumatoid arthritis: a comparison of various remission criteria. Arthritis Rheumatol. 2017;69(4):728-734. **17.** Reed GW, Gerber RA, Shan Y, et al. Real-world comparative effectiveness of tofacitinib and tumor necrosis factor inhibitors as monotherapy and combination therapy for treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Ther. 2019:6(4):573-586. **18.** Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al; on behalf of the ORAL Step Investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9865):451-460. **19.** Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and efficacy in open-label, long-term extension studies over 9 years. Presented at: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Meeting; November 3-8, 2017; San Diego, CA. Abstract 522.

НОВИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Міжнародні настанови підтримують застосування інгібіторів JAK в якості монотерапії та рекомендують речовину з іншим механізмом дії після початкової невдачі на TNFi[8]

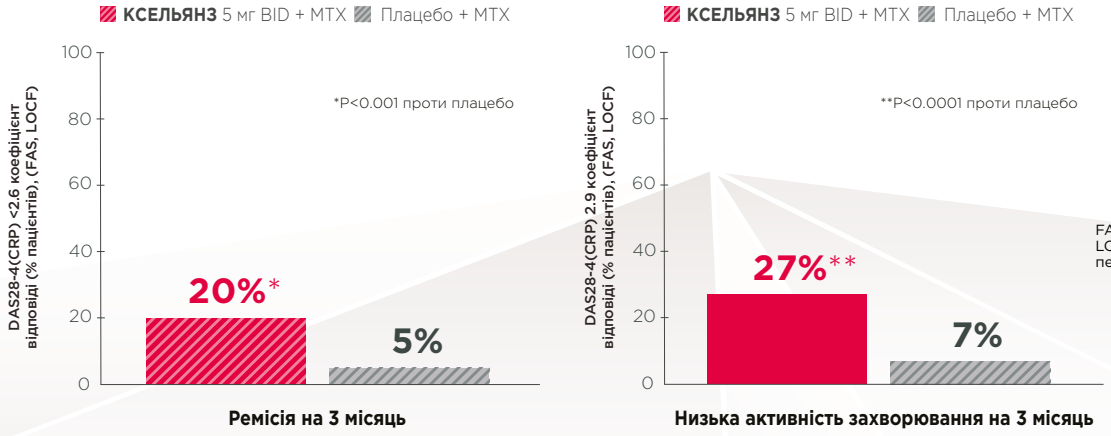
- Стабільна ремісія, навіть після неадекватної відповіді на TNFi[11,16]
- Подібні коефіцієнти ремісії за визначенням CDAI як і під час застосування TNFis як третьої та четвертої лінії терапії[17]
- Висока прихильність до лікарського засобу як із csDMARDs так і без нього в умовах реальної клінічної практики[11]

ОБИРАЮЧИ ТЕРАПІЮ ПІСЛЯ MTX, ПОЧНІТЬ З КСЕЛЬЯНЗ

ПАЦІЄНТИ ДОСЯГЛИ РЕМІСІЇ АБО НИЗЬКОЇ АКТИВНОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ, НАВІТЬ ПІСЛЯ НЕАДЕКВАТНОЇ ВІДПОВІДІ НА TNFi[11,16,18]

DAS28-4(CRP) | Суттєва ремісія та низька активність захворювання за виміром DAS28-4(CRP)[16]

ПЕРОРАЛЬНИЙ крок ретроспективний аналіз у пацієнтів, які мали неадекватну відповідь на TNFi[16,18]



FAS=повний комплексний аналіз; LOCF=останнє спостереження, перенесене наперед.

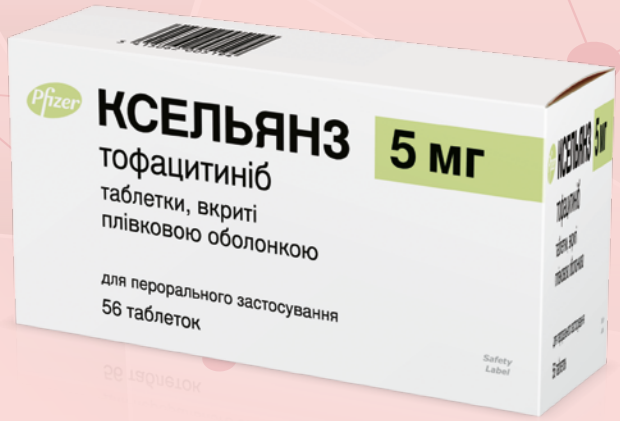
Адаптовано із Smolen та ін., 2017.

Низька активність захворювання була визначена, як DAS28-4(CRP) ≤2.9.
Ремісію було визначено як DAS28-4(CRP) <2.6.[10]
DAS28-4(CRP)=Шкала активності захворювання для підрахунку 28 суглобів на основі С-реактивного протеїну.

КСЕЛЬЯНЗ
(тофацитиніб)

КСЕЛЬЯНЗ

(тофацитиніб)



РОЗШИРЮЮЧИ МОЖЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Ранок 5 мг Вечір 5 мг

5 МГ 2 РАЗИ НА ДЕНЬ ПЕРОРАЛЬНО НЕЗАЛЕЖНО ВІД ПРИЙОМУ ЇЖІ

Дорослі пацієнти із ревматоїдним артритом, з середнім та тяжким ступенем активності, за наявності непереносимості або недостатньої відповіді на метотрексат

Пероральне введення – таблетки по 5 мг

Застосовують незалежно від прийому їжі

Не потрібно особливої температури зберігання
Зберігати при температурі нижче 30 °C

КСЕЛЬЯНЗ (тофацитиніб цитрат): Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг № 14: картонна коробка, що містить 1 блістер; по 14 таблеток у блістері; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг, № 56: картонна коробка, що містить 4 блістери; по 14 таблеток у блістері. **Показання до застосування:** Лікування дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, що характеризується середнім та тяжким ступенем активності, за наявності непереносимості або недостатньої відповіді на метотрексат. Препарат можна застосовувати як монотерапію або комбінувати з метотрексатом чи іншими небіологічними базисними протиревматичними препаратами. Не слід одночасно застосовувати з біологічними базисними протиревматичними препаратами або сильними імунодепресантами, такими як азатіоприн і циклоспорин. **Протипоказання:** Тяжкі інфекції. Не застосовувати вакцинацію живими вакцинами під час лікування препаратом. Активний туберкульоз. Гепатит В та/або С. Абсолютна кількість нейтрофілів < 500/мм^3, абсолютна кількість лімфоцитів < 500/мм^3, рівень гемоглобіну нижче 80 г/л. Вагітність (безпека та ефективність препарату не досліджувались). Вік до 18 років (безпека та ефективність препарату не досліджувались). Період годування груддю (безпека та ефективність препарату не досліджувались). **Спосіб застосування та дози:** Ксельянз застосовують перорально незалежно від прийому їжі. Для лікування ревматоїдного артриту Ксельянз можна застосовувати як монотерапію або у складі комбінованої терапії з метотрексатом чи іншими небіологічними базисними протиревматичними препаратами. Рекомендована доза препарату Ксельянз становить 5 мг 2 рази на день. Корекція дози у зв'язку з виникненням тяжких інфекцій та цитопенії. Якщо у пацієнта розвивається тяжка інфекція, слід перервати застосування препарату Ксельянз до отримання контролю над інфекцією. Не починайте лікування препаратом Ксельянз, якщо кількість лімфоцитів у крові пацієнта менше 500 клітин/мм^3, абсолютна кількість нейтрофілів менше 1000 клітин/мм^3 або рівень гемоглобіну менше 90 г/л. Рекомендується призупинити терапію у разі необхідності проведення лікування лімфопенії, нейтропенії або анемії. Більш дет. – див. інстр. **Побічні реакції:** клінічно значущі побічні реакції: тяжкі інфекції; смертність; злоякісні новоутворення та лімфопроліферативні порушення; тромбоз; перфорації шлунково-кишкового тракту; підвищена чутливість до складових лікарського засобу; відхилення від норми результатів лабораторних аналізів. **Особливості застосування:** Повідомлялося про виникнення тяжких, іноді летальних, інфекцій, що були спричинені бактеріальними, мікобактеріальними, інвазивними грибковими та вірусними патогенами, а також іншими умовно-патогенними мікроорганізмами, у пацієнтів, які застосовували Ксельянз. Під час застосування лікарського засобу Ксельянз найчастіше повідомлялося про такі тяжкі інфекції, як пневмонія, целюліт, оперізуючий лишай, інфекція сечовивідних шляхів, дивертикуліт та апендицит. При застосуванні препарату Ксельянз були відмічені випадки розвитку таких опортуністичних інфекцій: туберкульоз та інші мікобактеріальні інфекції, криптококоз, гістоплазмоз, кандидоз стравоходу, пневмоцитоз, мультидерматомний оперізуючий лишай, цитомегаловірусна інфекція, вірусна інфекція ВК та лістеріоз. Більш детально – див. Інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Експозиція тофацитинібу підвищується при одночасному застосуванні лікарського засобу Ксельянз з сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад кетоконазолом). Експозиція тофацитинібу підвищується при супутньому застосуванні лікарського засобу Ксельянз та лікарських засобів, що спричинюють середнє пригнічення CYP3A4 та сильне пригнічення CYP2C19 (наприклад флуконазолу). Експозиція тофацитинібу знижується, якщо Ксельянз одночасно застосовують з сильними індукторами CYP3A4 (наприклад рифампіном). Більш детально – див. Інструкцію. **Фармакологічні властивості:** Тофацитиніб – інгібітор янус-кінази. Янус-кінази – це внутрішньоклітинні ферменти, які передають сигнали, що виникають при взаємодіях цитокіну або рецептора фактора росту на клітинній мембрані, для впливу на клітинні процеси кровотворення та роботу клітин імунної системи. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі нижче 30 °C.
Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів.
Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення: № UA/14485/01/01 затверджено Наказом МОЗУ № 1637 від 20.07.2020 р.

Pfizer
Досягнення які змінюють життя пацієнтів™

За додатковою інформацією звертайтеся у:
Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizon Park»
Тел. (044)391-60-50

PP-XER-UKR-0004