

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КСЕЛЬЯНЗ

Склад:

діюча речовина: tofacitinib citrate;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить тофацитинібу цитрат у перерахунку на тофацитиніб 5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, Opadry® II White 33G28523.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «Pfizer» з одного боку та «JKI 5» – з іншого.

Фармакотерапевтична група.

Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A29.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

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. На шляху проходження сигналу янус-кінази фосфорилують та активують сигнальні трансдуктори та активатори транскрипції (СТАТи), які модулюють внутрішньоклітинну активність, включаючи експресію генів. Тофацитиніб модулює шлях проходження сигналу, починаючи з янус-кіназ, і запобігає фосфориляції та активації сигнальних трансдукторів та активаторів транскрипції. Ферменти янус-кінази передають сигнал цитокіну через пари янус-кіназ (наприклад, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/ТyK2, JAK2/JAK2). Тофацитиніб *in vitro* пригнічує

активність комбінацій JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 та JAK2/JAK2, при цьому значення концентрації напівмаксимального інгібування становить 406, 56 і 1377 нМ відповідно. Однак значення або вплив певних комбінацій янус-кіназ на терапевтичну ефективність невідомий.

Фармакодинамічні ефекти.

Лікування препаратом Ксельянз супроводжувалось дозозалежним зниженням циркулюючих природних кілерів CD16/56 ; розрахункове максимальне зниження досягається приблизно через 8-10 тижнів після початку терапії. Загалом такі зміни зникають через 2-6 тижнів після припинення терапії. Лікування препаратом Ксельянз супроводжувалося дозозалежним збільшенням кількості В-лімфоцитів. Зміни кількості Т-лімфоцитів і підгруп Т-лімфоцитів (CD3 , CD4 і CD8) були незначними та непостійними. Клінічне значення цих змін невідоме.

Загальний рівень імуноглобулінів IgG, IgM та IgA в сироватці крові пацієнтів із ревматоїдним артритом після 6 місяців застосування тофацитинібу був нижчим, ніж у групі плацебо; проте ці зміни були незначними та не залежали від дози.

Після лікування препаратом Ксельянз у пацієнтів із ревматоїдним артритом спостерігалось швидке зниження рівня С-реактивного білка в сироватці, яке зберігалось протягом усього лікування. Зміни рівня С-реактивного білка, які відмічалися протягом лікування препаратом Ксельянз, не зникали повністю протягом 2 тижнів після відміни препарату, що свідчить про більш тривалу фармакодинамічну активність порівняно з періодом напіввиведення.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування лікарського засобу Ксельянз пікові концентрації в плазмі досягаються протягом 0,5–1 години, період напіввиведення становить приблизно 3 години, а підвищення системної експозиції пропорційне дозі в межах терапевтичних доз. Рівноважні концентрації досягаються протягом 24–48 годин із незначним накопиченням після застосування двічі на день.

Фармакокінетичні параметри препарату Ксельянз

Фармакокінетичні параметри ¹ (КВ%)	Ксельянз
Дозування	5 мг двічі на день
AUC ₂₄ (нг.год/мл)	263,4 (15)
C _{max} (нг/мл)	42,7 (26)
C _{min} (нг/мл)	1.41 (40)
T _{max} (год)	1,0 (0,5 - 14,0 ²)

¹ - Значення представляють геометричне середнє, за винятком T_{max}, для якого показана медіана (діапазон).

AUC₂₄ площа під кривою залежності концентрації і часу від 0 до 24 годин; C_{max} максимальна концентрація в плазмі; C_{min} мінімальна концентрація в плазмі; T_{max} час до C_{max}; КВ Коефіцієнт варіації.

² - Значення понад 12 годин після прийнята вечірньої дози, яку вводили через 12 годин після

ранкової дози Ксельянз двічі на добу.

Абсорбція.

Абсолютна біодоступність тофацитинібу при пероральному застосуванні становить 74 %. Застосування лікарського засобу Ксельянз з прийомом дуже жирної їжі не впливає на AUC, проте знижує $C_{\max}$ на 32 %. Під час клінічних досліджень Ксельянз застосовували незалежно від прийому їжі.

Розподіл.

Після внутрішньовенного застосування об'єм розподілу становить 87 л. Близько 40 % тофацитинібу зв'язується з білками. Тофацитиніб зв'язується переважно з альбуміном і, ймовірно, не зв'язується з α 1-кислим глікопротеїном. Тофацитиніб однаково розподіляється між еритроцитами та плазмою.

Метаболізм і виділення.

Кліренс тофацитинібу приблизно на 70 % відбувається шляхом метаболізму в печінці та на 30 % шляхом виділення нирками у вигляді незміненої сполуки. Метаболізм тофацитинібу здійснюється переважно CYP3A4 з участю CYP2C19. У дослідженні тофацитинібу, міченого радіоактивним ізотопом, у людей більше 65 % загальної циркулюючої радіоактивності припадало на незмінений тофацитиніб, а решта 35 % – на 8 метаболітів, загальна радіоактивність кожного з яких становила менше 8 %. Фармакологічна активність пов'язана з неметаболізованим тофацитинібом.

Фармакокінетика в різних групах пацієнтів.

Фармакокінетичний аналіз у різних групах пацієнтів вказує на аналогічність фармакокінетичних характеристик у пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом та виразковим колітом. У пацієнтів з цими хворобами в цілому був такий самий коефіцієнт варіації (%) показника AUC тофацитинібу, який коливався в межах 22–34 %.

Експозиція лікарського засобу Ксельянз у пацієнтів, які отримували препарат у дозі 5 мг двічі на день

Фармакокінетичні параметри ^a	Ксельянз 5 мг двічі на день
Геометричне середнє (КВ %)	Ревматоїдний артрит
AUC _{0-24,ss} (нг*год/мл)	504 (22,0 %)

AUC_{0-24,ss} – площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові протягом 24 годин у рівноважному стані; КВ – коефіцієнт варіації.

^a Фармакокінетичні параметри розраховано на підставі фармакокінетичного аналізу в різних групах пацієнтів.

Окремі групи пацієнтів

Оцінювання коваріат у межах фармакокінетичного аналізу в різних групах дорослих пацієнтів продемонструвало, що немає клінічно значущих змін рівня експозиції тофацитинібу залежно від стану функції нирок (тобто кліренсу креатиніну), статі, віку, маси тіла та етнічної групи.

Спостерігалася майже лінійна залежність між масою тіла та об'ємом розподілу, що зумовило вищі пікові ($C_{\max}$) і нижчі залишкові ($C_{\min}$) концентрації в пацієнтів з меншою масою тіла. Однак ця різниця не вважається клінічно значущою.

Оцінювання коваріат у межах фармакокінетичного аналізу у пацієнтів з активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом продемонструвало, що маса тіла пацієнта суттєво впливає на концентрацію тофацитинібу в плазмі, що підтверджує рекомендацію дозування на основі маси тіла для цієї групи пацієнтів. Не потрібна додаткова корекція дози залежно від віку, статі, раси або тяжкості захворювання для пацієнтів з активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом.

У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, яким було призначено гемодіаліз, середнє значення AUC було приблизно на 40% вище ніж за даними, отриманими для здорових пацієнтів, що відповідає приблизно 30% ниркового кліренсу тофацитинібу від його загального кліренсу. Для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, яким було призначено гемодіаліз, рекомендовано коригування дози (див. розд. «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, що характеризується середнім та тяжким ступенем активності, за наявності непереносимості або недостатньої відповіді на метотрексат.
- Лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) у дорослих та пацієнтів дитячого віку з масою тіла більше 40 кг.

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 (наявність серологічних маркерів вірусного гепатиту В та С).

Абсолютна кількість нейтрофілів $< 500/\text{мм}^3$, абсолютна кількість лімфоцитів $< 500/\text{мм}^3$, рівень гемоглобіну нижче 80 г/л.

Вагітність (безпека та ефективність препарату не досліджувались).

Період годування груддю (безпека та ефективність препарату не досліджувались).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Сильні інгібітори CYP3A4.

Експозиція тофацитинібу підвищується при одночасному застосуванні лікарського засобу Ксельянз з сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад кетоконазолом) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори CYP3A4 середньої сили та сильні інгібітори CYP2C19.

Експозиція тофацитинібу підвищується при супутньому застосуванні лікарського засобу Ксельянз та лікарських засобів, що спричинюють середнє пригнічення CYP3A4 та сильне пригнічення CYP2C19 (наприклад флуконазолу) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Сильні індуктори CYP3A4.

Експозиція тофацитинібу знижується, якщо Ксельянз одночасно застосовують з сильними індукторами CYP3A4 (наприклад рифампіном) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Імунодепресанти.

Якщо Ксельянз одночасно застосовують із сильними імунодепресантами (наприклад азатіоприном, такролімусом, циклоспорином), виникає ризик додаткової імуносупресії. Під час досліджень ревматоїдного артрити застосування препарату Ксельянз (в різних дозах) у комбінації з сильними імунодепресантами або біологічними базисними протиревматичними препаратами не вивчалось, тому одночасне застосування з цими препаратами не рекомендується (див. розділ «Показання»).

Особливості застосування.

Тяжкі інфекції.

Повідомлялося про виникнення тяжких, іноді летальних, інфекцій, що були спричинені бактеріальними, мікобактеріальними, інвазивними грибовими 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. У деяких пацієнтів, часто при супутньому застосуванні імунодепресантів, наприклад метотрексату або кортикостероїдів, захворювання проявлялося у дисемінованій, а не в локалізованій формі.

Також можуть виникати інші тяжкі інфекції, про які не повідомлялось у клінічних дослідженнях (наприклад кокцидіоїдомікоз).

Не слід починати застосування препарату Ксельянз пацієнтам з активною тяжкою інфекцією, у тому числі інфекцією локалізованого типу (див. розділ «Протипоказання»). Перед початком терапії препаратом Ксельянз слід оцінити всі ризики та користь від його застосування у пацієнтів:

- з хронічною або рецидивною інфекцією;
- які мають ризик захворіти туберкульозом;
- з наявністю в анамнезі тяжкої або опортуністичної інфекції;
- які мешкали або подорожували в країнах, де поширений туберкульоз або грибкові захворювання;
- з основними захворюваннями, що можуть обумовлювати розвиток інфекції.

Слід ретельно спостерігати за розвитком симптомів інфекцій у пацієнтів під час та після лікування препаратом Ксельянз. Якщо у пацієнта розвивається тяжка інфекція, опортуністична інфекція або сепсис, слід припинити застосування тофацитинібу. Якщо під час лікування препаратом Ксельянз у пацієнта розвинулася нова інфекція, потрібно негайно провести повний діагностичний аналіз, призначений для імунокомпроментованих пацієнтів; слід почати відповідну антимікробну терапію та уважно спостерігати за станом пацієнта.

З обережністю призначають пацієнтам із хронічними захворюваннями легень в анамнезі або пацієнтам з інтерстиціальною хворобою легень, оскільки вони більше схильні до виникнення інфекцій.

Ризик розвитку інфекції може підвищуватися зі зростанням ступеня тяжкості лімфопенії, тому під час оцінки індивідуального ризику виникнення інфекцій у пацієнта слід брати до уваги кількість лімфоцитів. Рекомендовані критерії припинення лікування та моніторингу лімфопенії наведено у підрозділі «Корекція дози у зв'язку з виникненням тяжких інфекцій та цитопенії» (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Туберкульоз.

Перед і протягом застосування препарату Ксельянз слід провести аналіз згідно з відповідними настановами щодо наявності латентного або активного туберкульозу в пацієнтів.

Перед початком застосування тофацитинібу слід розглянути необхідність проведення протитуберкульозної терапії пацієнтам із наявністю в анамнезі латентного або активного туберкульозу без підтвердженого проведення відповідного курсу лікування, а також пацієнтам із негативним результатом аналізу щодо наявності латентного туберкульозу, але з наявністю факторів ризику розвитку цієї інфекції. Рекомендується звернутися за консультацією до лікаря, який спеціалізується на лікуванні туберкульозу, щодо доцільності проведення протитуберкульозної терапії для пацієнта.

Потрібно уважно спостерігати за розвитком симптомів туберкульозу в пацієнтів, включаючи тих, хто мав негативні результати аналізу щодо наявності латентного туберкульозу перед початком терапії.

Перед застосуванням лікарського засобу Ксельянз пацієнтам із латентним туберкульозом слід провести стандартну протимікобактеріальну терапію.

Реактивація вірусів.

Під час клінічних досліджень препарату Ксельянз спостерігалися випадки реактивації вірусів, зокрема реактивація вірусу герпесу (наприклад, у формі оперізуючого лишая).

У пацієнтів, які приймали Ксельянз, спостерігали випадки реактивації вірусу гепатиту В у постмаркетингових дослідженнях. Вплив препарату Ксельянз на реактивацію хронічного вірусного гепатиту не відомий. Пацієнти, в яких під час скринінгу був виявлений гепатит В або С, були виключені з клінічних досліджень. Обстеження на вірусний гепатит слід проводити відповідно до клінічних рекомендацій перед початком терапії препаратом. Ризик виникнення оперізуючого лишая підвищується у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ксельянз, і може бути вищим у пацієнтів з Японії та Кореї.

Смертність

Відповідно до даних великого постмаркетингового дослідження безпеки лікарського засобу, що наразі триває, пацієнти з ревматоїдним артритом віком від 50 років, хоча б з одним фактором ризику захворювання серцево-судинної системи, які отримували Ксельянз у дозі 10 мг двічі на день, мали більш високий показник загальної смертності, включаючи раптову смерть від захворювання серцево-судинної системи, у порівнянні з пацієнтами, які отримували Ксельянз у дозі 5 мг двічі на день або інгібітори фактору некрозу пухлини.

Злоякісні новоутворення та лімфопроліферативні хвороби.

Необхідно зважити ризик та переваги застосування препарату Ксельянз перед тим, як розпочати лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, окрім успішно лікованого немеланомного раку шкіри, або при визначенні можливості продовження лікування пацієнтів, у яких розвинулося злоякісне новоутворення. Розвиток злоякісних новоутворень спостерігався під час проведення клінічних досліджень препарату Ксельянз (див. розділ «Побічні реакції»).

Під час проведення 7 контрольованих клінічних досліджень із залученням 3328 пацієнтів з ревматоїдним артритом, яким застосовували Ксельянз як монотерапію або у комбінації з базисними протиревматичними препаратами (БПРП), протягом перших 12 місяців було діагностовано 11 випадків виникнення солідного раку та 1 випадок розвитку лімфоми порівняно з повною відсутністю таких випадків у 809 пацієнтів групи, де застосовували плацебо окремо або одночасно з базисними протиревматичними препаратами. Випадки розвитку лімфом та солідного раку також спостерігались у пацієнтів з ревматоїдним артритом, яким застосовували Ксельянз, під час довготривалих розширених досліджень.

Під час контрольованих досліджень фази 2В щодо визначення режимів дозування за участю де novo пацієнтів після трансплантації нирки, кожен з яких отримував індукційну терапію базиліксимабом, кортикостероїдами у високих дозах та похідними мікофенолової кислоти, спостерігався розвиток післятрансплантаційної лімфопроліферативної хвороби, асоційованої з вірусом Епштейна – Барр, у 5 з 218 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ксельянз (2,3 %), порівняно з 0 зі 111 пацієнтів, які отримували лікування циклоспорином.

Інші злоякісні новоутворення, які спостерігалися в клінічних дослідженнях та під час післяреєстраційного застосування, включали, поміж іншого, рак легень, рак молочної залози, меланому, рак передміхурової залози та рак підшлункової залози.

Немеланомний рак шкіри

Повідомлялося про випадки НМРШ у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ксельянз. Рекомендовано проводити періодичні обстеження шкіри пацієнтам з підвищеним

ризиком розвитку раку шкіри.

Тромбоз

Тромбоз, включаючи легеневу емболію, тромбоз глибоких вен і артеріальний тромбоз, спостерігався у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ксельянз та іншими інгібіторами янус-кінази, що використовуються для лікування запальних станів. Відповідно до даних великого постмаркетингового дослідження безпеки лікарського засобу, що наразі триває, у пацієнтів з ревматоїдним артритом віком від 50 років, хоча б з одним фактором ризику захворювання серцево-судинної системи, які отримували препарат Ксельянз у дозі 10 мг двічі на день, у порівнянні з застосуванням лікарського засобу Ксельянз у дозі 5 мг двічі на день або інгібіторів фактору некрозу пухлин, ці явища виникали частіше. Багато з цих явищ були серйозними за ступенем тяжкості, а деякі призвели до смерті.

Необхідно якомога швидше виявити пацієнтів із симптомами тромбозу і припинити лікування препаратом Ксельянз таких пацієнтів. Пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення тромбозу потрібно уникати застосування лікарського засобу Ксельянз.

Перфорації шлунково-кишкового тракту.

Під час клінічних досліджень препарату Ксельянз повідомлялося про виникнення перфорацій шлунково-кишкового тракту, однак зв'язок між пригніченням янус-кінази та виникненням цих ускладнень невідомий.

У цих дослідженнях багато пацієнтів із ревматоїдним артритом отримували фонове лікування нестероїдними протизапальними засобами.

Ксельянз слід обережно застосовувати пацієнтам, схильним до виникнення перфорацій шлунково-кишкового тракту (наприклад пацієнтам із наявністю в анамнезі дивертикуліту або лікування нестероїдними протизапальними засобами). У разі виникнення у пацієнтів нових абдомінальних симптомів слід негайно провести дослідження з метою раннього виявлення перфорації у шлунково-кишковому тракті (див. розділ «Побічні реакції»).

Підвищена чутливість до препарату

У пацієнтів, які приймали Ксельянз, спостерігали такі реакції як ангіоневротичний набряк та кропив'янка, що можуть бути проявами підвищеної чутливості до препарату. Деякі випадки були серйозними. При виникненні серйозної реакції підвищеної чутливості до препарату необхідно швидко припинити прийом тофацитинібу, одночасно оцінюючи потенційну причину або причини цієї реакції (див. розділ «Побічні реакції»).

Лабораторні показники.

Відхилення рівня лімфоцитів.

Лікування препаратом Ксельянз асоціювалося з виникненням лімфоцитозу протягом 1 місяця після початку його застосування з подальшим поступовим зниженням середньої кількості лімфоцитів у крові протягом 12 місяців терапії приблизно на 10 % нижче за початковий рівень. Кількість лімфоцитів менше 500 клітин/мм³ асоціювалася зі збільшенням кількості випадків виникнення тяжких інфекцій, що потребують лікування.

Протипоказано розпочинати лікування препаратом Ксельянз пацієнтів з низькою кількістю лімфоцитів у крові (тобто меншою за 500 клітин/мм³). Не рекомендується продовжувати

лікування препаратом Ксельянз при абсолютній кількості лімфоцитів нижче 500 клітин/мм³.

Необхідно перевіряти кількість лімфоцитів на початку лікування та в подальшому кожні 3 місяці. Рекомендації щодо корекції дози залежно від кількості лімфоцитів дивіться в розділі «Спосіб застосування та дози».

Нейтропенія.

Лікування препаратом Ксельянз пов'язують зі збільшенням кількості випадків виникнення нейтропенії (менше 2000 клітин/мм³) порівняно з плацебо.

Не рекомендується розпочинати лікування препаратом Ксельянз пацієнтів із малою кількістю нейтрофілів (тобто абсолютна кількість нейтрофілів менше 1000 клітин/мм³). Лікування пацієнтів зі стійким зниженням абсолютної кількості нейтрофілів до 500–1000 клітин/мм³ слід припинити, доки цей показник не стане більшим або дорівнюватиме 1000 клітин/мм³. Застосування препарату Ксельянз не рекомендується пацієнтам із показником абсолютної кількості нейтрофілів менше 500 клітин/мм³.

Необхідно перевіряти кількість нейтрофілів на початку лікування, через 4–8 тижнів та в подальшому кожні 3 місяці. Рекомендації щодо корекції дози залежно від абсолютної кількості нейтрофілів дивіться в розділі «Спосіб застосування та дози».

Анемія.

Не слід починати лікування препаратом Ксельянз пацієнтів із низьким рівнем гемоглобіну в крові (тобто нижче 90 г/л). Якщо під час лікування рівень гемоглобіну у пацієнта опускається нижче 80 г/л або якщо зниження рівня гемоглобіну більше 20 г/л, слід призупинити застосування препарату.

Необхідно перевіряти рівень гемоглобіну на початку лікування, через 4–8 тижнів та в подальшому кожні 3 місяці. Рекомендації щодо корекції дози залежно від рівня гемоглобіну дивіться в розділі «Спосіб застосування та дози».

Підвищення рівня ферментів печінки.

Лікування препаратом Ксельянз пов'язували зі збільшенням кількості випадків підвищення рівнів ферментів печінки порівняно з плацебо. Більшість таких аномалій виникали під час досліджень із застосуванням терапії базисними протиревматичними препаратами (переважно метотрексатом). Рекомендується регулярно робити печінкові проби та за необхідності негайно досліджувати причини підвищення рівнів ферментів печінки з метою виявлення можливого ураження печінки, зумовленого впливом препарату. Якщо виникає підозра на ураження печінки, слід призупинити застосування препарату Ксельянз, доки не буде виключено цей діагноз.

Підвищення рівня ліпідів.

Застосування лікарського засобу Ксельянз пов'язували з дозозалежним підвищенням рівнів ліпідів, зокрема загального рівня холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛНЩ) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛВЩ). Зазвичай максимальний ефект спостерігався через 6 тижнів. Клінічно значущих змін у співвідношеннях рівнів ХЛНЩ/ХЛВЩ не спостерігалось. Вплив підвищення рівня ліпідів на захворюваність серцево-судинної системи та на смертність не було визначено. Оцінку рівня ліпідів необхідно проводити приблизно через 4–8 тижнів після початку терапії препаратом.

Лікування пацієнтів із гіперліпідемією слід проводити відповідно до сучасних клінічних рекомендацій.

Вакцинація.

Застосування живих вакцин під час лікування тофацитинібом протипоказане.

Інтервал між введенням живої вакцини та початком лікування тофацитинібом повинен відповідати чинним настановам з вакцинації стосовно імуносупресивних засобів.

Повідомлялося про випадок дисемінації вакцинного штаму вірусу вітряної віспи через 16 днів після введення живої ослабленої вакцини вірусу («Зоставакс») та через 2 дні після початку лікування тофацитинібом у дозі 5 мг двічі на день. Пацієнт раніше не був інфікований вірусом вітряної віспи, що підтверджувалося відсутністю інфекції вітряної віспи в анамнезі та антитіл до вірусу на початковому рівні. Лікування тофацитинібом було припинено, а пацієнт одужав після лікування стандартними дозами противірусних засобів.

Необхідно провести вакцинацію відповідно до чинного календаря імунізації до початку терапії препаратом Ксельянз.

Порушення функції печінки.

Не рекомендується застосовувати препарат Ксельянз пацієнтам із порушенням функції печінки тяжкого ступеня (див. розділ «Побічні реакції» і «Спосіб застосування та дози»).

Застосування пацієнтам літнього віку.

Частота виникнення тяжких інфекцій серед пацієнтів віком від 65 років, які отримували лікування препаратом Ксельянз, була вищою, ніж у пацієнтів віком до 65 років. Оскільки загалом у пацієнтів літнього віку частота виникнення інфекцій вища, проводити лікування таких пацієнтів слід з обережністю.

Застосування хворим на діабет.

У зв'язку з більшою частотою виникнення інфекцій у пацієнтів, хворих на діабет, у цілому лікування таких пацієнтів, вимагає обережності.

За посиланням <https://www.pfizer.ua/2216> знаходиться інформаційна Пам'ятка для пацієнта, яку рекомендується заповнити і показувати лікарю. Навчальні матеріали для лікаря, коротку характеристику лікарського засобу та Пам'ятку для пацієнта розміщено на сайті Pfizermed.com.ua: в розділі «Препарати» вибрати літеру К та натиснути на назву препарату Ксельянз.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування лікарського засобу Ксельянз під час вагітності протипоказане.

Тератогенні ефекти

Доступні дані щодо застосування лікарського засобу Ксельянз вагітним жінкам недостатні для оцінювання пов'язаного з лікарським засобом ризику тяжких вроджених вад, викидня або несприятливих результатів вагітності у матері або плода. Існують ризики для матері та плода, пов'язані з ревматоїдним артритом під час вагітності.

Опубліковані дані свідчать про те, що підвищення активності захворювання пов'язане з ризиком розвитку несприятливих результатів вагітності у жінок з ревматоїдним артритом. Ці несприятливі результати включають передчасні пологи (раніше 37 тижнів вагітності), низьку масу тіла новонародженого (менше 2500 г) і гіпотрофію новонародженого.

За результатами досліджень на тваринах, препарат Ксельянз потенційно може вражати плід, що розвивається.

У рамках клінічної програми розробки тофацитинібу для лікування ревматоїдного артриту повідомлялося про вроджені вади та викидні у людей.

Годування груддю.

На сьогодні день немає даних щодо присутності тофацитинібу в грудному молоці жінок, впливу на немовлят на грудному вигодовуванні, чи впливу на вироблення молока. Тофацитиніб виділяється у молоко лактуючих щурів. Якщо препарат присутній у молоці тварин, цілком імовірно, що він буде присутнім і в жіночому молоці. З огляду на серйозні побічні реакції, що спостерігаються в осіб, які отримували Ксельянз, зокрема підвищений ризик тяжких інфекцій, необхідно повідомити жінкам, що грудне вигодовування не рекомендується під час лікування препаратом та протягом щонайменше 18 годин після застосування останньої дози препарату Ксельянз (приблизно 6 періодів напіввиведення).

Контрацепція у жінок

У репродуктивних дослідженнях на тваринах у результаті застосування доз тофацитинібу, при яких значення AUC перевищувало в 13 разів значення AUC, яке досягається в людини при застосуванні препарату в рекомендованій дозі 5 мг двічі на день, були продемонстровані несприятливі результати для ембріонів та плодів.

Однак існує невизначеність щодо того, як ці результати в тварин стосуються жінок репродуктивного віку, які отримують рекомендовану клінічну дозу препарату. Жінкам репродуктивного віку слід планувати вагітність та використовувати засоби контрацепції.

У дослідженнях ембріофетального розвитку на щурах та кролях спостерігалась ембріофетальна токсичність у т. ч. вроджені вади.

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосування ефективних засобів контрацепції протягом лікування препаратом Ксельянз та принаймні протягом 4 тижнів після прийому останньої дози. У разі настання вагітності або підозри на вагітність протягом лікування препаратом Ксельянз жінкам рекомендовано звернутися до медичних працівників.

Безпліддя

За результатами досліджень на щурах, лікування препаратом Ксельянз може призвести до зниження фертильності у жінок репродуктивного віку. Невідомо, чи цей ефект є оборотним.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу лікарського засобу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводили.

Спосіб застосування та дози.

Ксельянз застосовують перорально незалежно від прийому їжі.

Таблетки ковтають цілими. Не можна роздавлювати, розламувати або жувати таблетки.

Рекомендована доза препарату Ксельянз для дорослих та дітей з масою тіла більше 40 кг 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/мм³, абсолютна кількість нейтрофілів менше 1000 клітин/мм³ або рівень гемоглобіну менше 90 г/л.

Рекомендується призупинити терапію у разі необхідності проведення лікування лімфопенії, нейтропенії або анемії (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

Таблиця 1.

Корекція дози за наявності лімфопенії

Низька кількість лімфоцитів у крові (див. розділ «Особливості застосування»)	
Лабораторний показник (клітин/мм ³)	Рекомендації
Кількість лімфоцитів більше або дорівнює 500	Не змінювати дозу
Кількість лімфоцитів менша 500 (підтверджено результатами повторного аналізу)	Припинити терапію препаратом Ксельянз

Таблиця 2.

Корекція дози за наявності нейтропенії

Мала абсолютна кількість нейтрофілів (див. розділ «Особливості застосування»)	
Лабораторний показник (клітин/мм ³)	Рекомендації
Абсолютна кількість нейтрофілів більше 1000	Не змінювати дозу

Абсолютна кількість нейтрофілів 500-1000	При постійному зниженні показника в цьому інтервалі призупинити застосування до підвищення кількості нейтрофілів понад 1000. Коли кількість нейтрофілів перевищить 1000, продовжити застосування лікарського засобу Ксельянз по 5 мг 2 рази на день
Абсолютна кількість нейтрофілів менше 500 (підтверджено результатами повторного аналізу)	Припинити терапію препаратом Ксельянз

Таблиця 3.

Корекція дози за наявності анемії

Низький рівень гемоглобіну (див. розділ «Особливості застосування»)	
Лабораторний показник (г/л)	Рекомендації
Зниження рівня гемоглобіну на 20 г/л або менше, а сам рівень 90 г/л або вище	Не змінювати дозу
Зниження рівня гемоглобіну на 20 г/л або більше, а сам рівень нижче 80 г/л (підтверджено результатами повторного аналізу)	Призупинити застосування препарату Ксельянз до нормалізації рівня гемоглобіну

Таблиця 4.

Корекція дози за наявності порушення функції печінки або нирок

Порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня	Дозу лікарського засобу Ксельянз потрібно зменшити до 5 мг 1 раз на день Для пацієнтів, яким призначено гемодіаліз, дозу препарату слід вводити у день проведення діалізу після процедури діалізу. Якщо доза препарату була прийнята перед процедурою діалізу, введення пацієнтам додаткової дози після діалізу не рекомендується.
Порушення функції печінки середнього ступеня	Дозу лікарського засобу Ксельянз потрібно зменшити до 5 мг 1 раз на день

Корекція дози у зв'язку із взаємодією лікарських засобів.

Дозу лікарського засобу Ксельянз необхідно зменшити до 5 мг 1 раз на день для пацієнтів:

- яким застосовують сильні інгібітори цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) (наприклад, кетоконазол);
- яким супутньо застосовують один або більше препаратів, що спричиняють пригнічення CYP3A4 середнього ступеня та пригнічення CYP2C19 тяжкого ступеня (наприклад,

флуконазол).

Комбінація препарату Ксельянз із сильними індукторами CYP3A4 (наприклад рифампіном) може призвести до зниження чи повної відсутності клінічної відповіді на Ксельянз. Не рекомендується одночасне застосування сильних індукторів CYP3A4 та препарату Ксельянз.

Корекція дози для пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю.

Порушення функції печінки. Для пацієнтів із порушенням функції печінки легкого ступеня коригувати дозу не потрібно.

У пацієнтів із порушенням функції печінки середнього ступеня, які отримували лікування препаратом Ксельянз, спостерігалися вищі концентрації тофацитинібу в крові порівняно з пацієнтами без порушень функції печінки. Висока концентрація препарату в крові може підвищувати ризик деяких побічних реакцій. Тому пацієнтам із порушенням функції печінки середнього ступеня дозу лікарського засобу Ксельянз потрібно зменшити до 5 мг 1 раз на день. Не досліджували безпеку та ефективність застосування препарату пацієнтам із порушенням функції печінки тяжкого ступеня та пацієнтам з позитивним результатом серологічних тестів на вірус гепатиту В або С (див. розділ «Особливості застосування»). Не рекомендується застосовувати Ксельянз пацієнтам із порушенням функції печінки тяжкого ступеня.

Порушення функції нирок.

Для пацієнтів із порушенням функції нирок легкого ступеня коригувати дозу не потрібно.

У пацієнтів із порушенням функції нирок середнього та тяжкого ступеня, які отримували лікування препаратом Ксельянз, спостерігалися вищі концентрації тофацитинібу в крові порівняно з пацієнтами без порушень функції нирок. Тому для цієї групи пацієнтів (включаючи, але не обмежуючись, пацієнтами з нирковою недостатністю тяжкого ступеня, яким призначено гемодіаліз) рекомендована корекція дози. Для пацієнтів із порушенням функції нирок середнього та тяжкого ступеня дозу лікарського засобу Ксельянз потрібно зменшити до 5 мг 1 раз на день. До клінічних досліджень препарату Ксельянз не залучались пацієнти із ревматоїдним артритом, які мали початкове значення кліренсу креатиніну (розрахунок за формулою Кокрофта – Голта) менше 40 мл/хв.

Для пацієнтів, яким призначено гемодіаліз, дозу препарату слід вводити у день проведення діалізу після процедури діалізу. Якщо доза препарату була прийнята перед процедурою діалізу, введення пацієнтам додаткової дози після діалізу не рекомендуються.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Ксельянз для лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) встановлені для пацієнтів віком від 2 до 17 років. Застосування препарату Ксельянз для лікування пацієнтів дитячого віку з активним поліартикулярним ЮІА у вищезазначеній віковій групі підтверджується доказами з належно спланованих та добре контрольованих досліджень застосування лікарського засобу Ксельянз дорослим пацієнтам із ревматоїдним артритом та додатковими даними клінічного дослідження застосування препарату пацієнтам дитячого віку (віком від 2 до 17 років) з активним поліартикулярним ЮІА, що складалося з 18-тижневого відкритого дослідження з подальшим вступним 26-тижневим плацебо-контрольованим дослідженням з рандомізованим періодом відміни.

Безпека та ефективність застосування препарату Ксельянз не встановлені у пацієнтів з поліартикулярним ЮІА віком до 2 років.

Побічні реакції, що спостерігались при застосуванні препарату Ксельянз у пацієнтів дитячого віку, відповідали таким, про які повідомлялось у пацієнтів з ревматоїдним артритом (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування препарату Ксельянз таблетки у дозуванні 5 мг для лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту можливе лише у пацієнтів дитячого віку з масою тіла більше 40 кг.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу пацієнтам дитячого віку щодо показань, відмінних від поліартикулярного ЮІА, не встановлені.

Передозування.

Специфічного антидоту при передозуванні препарату Ксельянз немає. У разі передозування рекомендується слідкувати за ознаками виникнення побічних реакцій.

У дослідженні у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, яким було призначено гемодіаліз, концентрації тофацитинібу у плазмі знижувалися більш швидко під час процедури діалізу, ефективність діалізатора, розрахована як кліренс діалізатора/потік крові, що надходить до діалізатора, була високою [значення стандартного відхилення = 0,73 (0,15)]. Однак у зв'язку зі значним виведенням тофацитинібу не через нирки, частка від загального обсягу виведення шляхом гемодіалізу була маленькою, що обмежує цінність гемодіалізу для лікування передозування препаратом Ксельянз.

Побічні реакції.

В розділі «Особливості застосування» цієї інструкції описано такі 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.

Оскільки клінічні дослідження проводяться в умовах, що дуже різняться, частоту побічних реакцій, які спостерігалися в одному клінічному дослідженні, неможливо напряму порівняти з частотою в інших клінічних дослідженнях, а отже, неможливо передбачити частоту побічних реакцій в більш широких популяціях пацієнтів при медичному застосуванні.

Наведені нижче дані отримано в двох подвійно сліпих, контрольованих, багатоцентрових дослідженнях фази 2 та в п'яти подвійно сліпих, контрольованих, багатоцентрових дослідженнях фази 3.

Досвід клінічних досліджень.

Найчастішими серйозними побічними реакціями були тяжкі інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

Частка пацієнтів, які припинили лікування через розвиток будь-якої побічної реакції протягом 0–3 місяців застосування препарату під час подвійно сліпих, плацебо-контрольованих досліджень, становила 4 % у групі застосування тофацитинібу та 3 % у групі плацебо.

Загальні інфекції.

Під час 7 контрольованих досліджень протягом 0–3 місяців застосування препарату загальна частота виникнення інфекцій становила 20 % і 22 % в групах, де застосовувалися дози по 5 мг двічі на день і по 10 мг двічі на день відповідно, а також 18 % у групі плацебо.

Під час застосування лікарського засобу Ксельянз найчастіше повідомлялося про такі тяжкі інфекції, як інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт та інфекції сечовивідних шляхів (у 4 %, 3 % і 2 % пацієнтів відповідно).

Тяжкі інфекції.

Під час 7 контрольованих досліджень протягом 0–3 місяців застосування препарату виникнення тяжкої інфекції спостерігалось в 1 пацієнта, який застосовував плацебо (0,5 випадку на 100 пацієнто-років), і в 11 пацієнтів, які застосовували Ксельянз у дозах по 5 мг або по 10 мг двічі на день (1,7 випадку на 100 пацієнто-років).

Під час 7 контрольованих досліджень протягом 0–12 місяців застосування препарату тяжкі інфекції спостерігалися у 34 пацієнтів, які застосовували Ксельянз по 5 мг двічі на день (2,7 випадки на 100 пацієнто-років), і в 33 пацієнтів, які застосовували Ксельянз по 10 мг двічі на день (2,7 випадки на 100 пацієнто-років).

Найчастіше повідомлялося про такі тяжкі інфекції, як пневмонія, целюліт, оперізуючий лишай та інфекція сечовивідних шляхів (див. розділ «Особливості застосування»).

Туберкульоз.

В рамках 7 контрольованих досліджень протягом 0–3 місяців застосування препарату не повідомлялося про виникнення туберкульозу в пацієнтів, яким застосовували плацебо та Ксельянз по 5 мг двічі на день або по 10 мг двічі на день.

В рамках 7 контрольованих досліджень протягом 0–12 місяців застосування препарату виникнення туберкульозу не спостерігалось у пацієнтів, які застосовували Ксельянз по 5 мг двічі на день, але спостерігалось у 6 пацієнтів, які застосовували Ксельянз по 10 мг двічі на день (0,5 випадку на 100 пацієнто-років).

Також повідомлялося про випадки виникнення дисемінованого туберкульозу. Медіана застосування лікарського засобу Ксельянз перед діагностуванням туберкульозу становила 10 місяців (від 152 до 960 днів) (див. розділ «Особливості застосування»).

Опортуністичні інфекції (крім туберкульозу).

Під час 7 контрольованих досліджень протягом 0–3 місяців застосування препарату не повідомлялося про виникнення опортуністичних інфекцій у пацієнтів, які застосовували

плацебо, Ксельянз по 5 мг двічі на день або Ксельянз по 10 мг двічі на день.

Під час 7 контрольованих досліджень протягом 0–12 місяців застосування препарату виникнення опортуністичних інфекцій спостерігалось у 4 пацієнтів, які застосовували Ксельянз по 5 мг двічі на день (0,3 випадку на 100 пацієнто-років), і у 4 пацієнтів, які застосовували Ксельянз по 10 мг двічі на день (0,3 випадку на 100 пацієнто-років).

Медіана тривалості застосування препарату Ксельянз перед діагностуванням опортуністичної інфекції становила 8 місяців (від 41 до 698 днів) (див. розділ «Особливості застосування»).

Злоякісні новоутворення.

Під час 7 контрольованих досліджень протягом 0–3 місяців застосування препарату виникнення злоякісних новоутворень (окрім немеланомного раку шкіри) не спостерігалось у пацієнтів, які застосовували плацебо, і спостерігалось у 2 пацієнтів, які застосовували Ксельянз по 5 мг або по 10 мг двічі на день (0,3 випадку на 100 пацієнто-років).

Під час 7 контрольованих досліджень протягом 0–12 місяців застосування препарату виникнення злоякісних новоутворень (окрім немеланомного раку шкіри) спостерігалось у 5 пацієнтів, які застосовували Ксельянз по 5 мг двічі на день (0,4 випадку на 100 пацієнто-років), і в 7 пацієнтів, які застосовували Ксельянз по 10 мг двічі на день (0,6 випадку на 100 пацієнто-років). Одним з видів цих новоутворень була лімфома, що виникла протягом 0–12 місяців лікування препаратом Ксельянз по 10 мг двічі на день.

Типи найбільш частих злоякісних новоутворень, включаючи ті, що спостерігалися протягом довготривалого розширеного дослідження: рак легень та рак молочної залози, рак шлунка, злоякісне новоутворення в прямій кишці, нирковоклітинний рак, рак простати, лімфома та злоякісна меланома (див. розділ «Особливості застосування»).

Лабораторні показники.

Лімфоцити.

Під час контрольованих клінічних досліджень протягом перших 3 місяців застосування препарату зниження абсолютної кількості лімфоцитів нижче 500 клітин/мм³ було підтверджено в 0,04 % пацієнтів об'єднаної групи, яким застосовували Ксельянз по 5 мг двічі на день або по 10 мг двічі на день. Таке зниження пов'язували зі збільшенням кількості випадків виникнення тяжких інфекцій, що потребують лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Нейтрофіли.

Під час контрольованих досліджень протягом перших 3 місяців застосування препарату було підтверджено зниження абсолютної кількості нейтрофілів нижче 1000 клітин/мм³ в 0,07 % об'єднаної групи пацієнтів, яким застосовували Ксельянз по 5 мг двічі на день або по 10 мг двічі на день.

Зменшення абсолютної кількості нейтрофілів нижче 500 клітин/мм³ не було підтверджене в жодній групі лікування.

Чіткого зв'язку між нейтропенією та виникненням тяжких інфекцій виявлено не було.

У групах дослідження безпеки довготривалого застосування клінічна картина та кількість випадків підтвердженого зниження абсолютної кількості нейтрофілів відповідали отриманим

під час контрольованих клінічних досліджень результатам (див. розділ «Особливості застосування»).

Підвищення рівня печінкових ферментів.

У пацієнтів, яким застосовували Ксельянз, було підтверджено підвищення рівнів ферментів печінки більше ніж у 3 рази порівняно з верхньою межею норми. У пацієнтів із підвищеними рівнями ферментів печінки корекція схеми лікування, наприклад, зниження дози супутнього базисного протиревматичного препарату, призупинення застосування лікарського засобу Ксельянз або зниження його дози, сприяла зниженню або нормалізації цих рівнів.

Під час контрольованих досліджень монотерапії (протягом 0–3 місяців) не спостерігалось жодної різниці у кількості випадків підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) між групами пацієнтів, які застосовували плацебо, Ксельянз по 5 мг і по 10 мг двічі на день.

Під час контрольованих досліджень застосування препарату Ксельянз із супутньою терапією базисним протиревматичним препаратом (протягом 0–3 місяців) спостерігалось підвищення рівня АЛТ більше ніж у 3 рази порівняно з верхньою межею норми у 1,0 %, 1,3 % та 1,2 % пацієнтів, які застосовували плацебо, Ксельянз по 5 мг або по 10 мг відповідно. Під час цих досліджень спостерігалось підвищення рівнів АСТ більше ніж у 3 рази порівняно з верхньою межею норми у 0,6 %, 0,5 % та 0,4 % пацієнтів, яким застосовували плацебо, Ксельянз по 5 мг або по 10 мг відповідно.

Повідомлялося про один випадок ураження печінки, зумовленого впливом препарату, у пацієнта, який застосовував Ксельянз по 10 мг двічі на день протягом приблизно 2,5 місяця. У пацієнта розвинулося симптоматичне підвищення рівнів АСТ і АЛТ більше ніж у 3 рази порівняно з верхньою межею норми, а також рівня білірубіну більше ніж у 2 рази порівняно з верхньою межею норми, що спричинило необхідність госпіталізації та біопсії печінки.

Підвищення рівня ліпідів.

Під час контрольованих клінічних досліджень спостерігалось підвищення рівнів ліпідів (загального рівня холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛНЩ) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛВЩ), тригліцеридів) залежно від дози препарату протягом одного місяця застосування з подальшою їх стабілізацією.

Узагальнені результати зміни рівнів ліпідів протягом перших 3 місяців застосування препарату під час контрольованих клінічних досліджень:

- середній рівень ХЛНЩ підвищився на 15 % у пацієнтів, які застосовували Ксельянз по 5 мг 2 рази на день, і на 19 % у пацієнтів, які застосовували Ксельянз по 10 мг 2 рази на день;
- середній рівень ХЛВЩ підвищився на 10 % у пацієнтів, які застосовували Ксельянз по 5 мг 2 рази на день, і на 12 % у пацієнтів, які застосовували Ксельянз по 10 мг 2 рази на день;
- середнє відношення ліпопротеїдів високої щільності до ліпопротеїдів низької щільності було незмінним у пацієнтів, які застосовували Ксельянз.

Під час контрольованих клінічних досліджень підвищені рівні ХЛНЩ та аполіпопротеїну В знизилися до рівнів, які спостерігалися до лікування, у відповідь на терапію статинами.

У групах дослідження безпеки довготривалого застосування підвищення рівнів ліпідів

відповідало результатам, отриманим під час контрольованих клінічних досліджень.

Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові.

Під час контрольованих клінічних досліджень спостерігалось підвищення рівня креатиніну в сироватці крові залежно від дози препарату Ксельянз. Середнє підвищення рівня креатиніну в сироватці крові становило менше за 1 мг/л протягом 12-місячного об'єднаного аналізу безпеки. Проте при подовженні часу застосування під час розширеного дослідження до 2 % пацієнтів припинили лікування препаратом Ксельянз, оскільки рівень креатиніну перевищив 50 % початкового показника (протокол-специфічний критерій для відміни препарату). Клінічне значення підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, що спостерігалось, невідоме.

Інші побічні реакції.

Таблиця 5.

Побічні реакції*, які були зареєстровані з частотою «часто» в клінічних дослідженнях застосування препарату Ксельянз для лікування ревматоїдного артриту з супутнім застосуванням базисних протиревматичних препаратів або без них (місяці 0-3)

Показник, якому надається перевага	Ксельянз, 5 мг 2 рази на день N = 1336 (%)	Ксельянз, 10 мг 2 рази на день N = 1349 (%)**	Плацебо N = 809 (%)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	4	4	3
Назофарингіт	4	3	3
Діарея	4	3	2
Головний біль	4	3	2
Гіпертензія	2	2	1
N – це кількість пацієнтів, які брали участь у 7 клінічних дослідженнях та пройшли рандомізацію і отримували лікування. * Побічні реакції, зареєстровані у ≥ 2 % пацієнтів, які застосовували Ксельянз в одній з доз, з частотою на ≥ 1 % вищою за частоту побічних реакцій у пацієнтів із групи плацебо. ** Доза препарату Ксельянз, рекомендована для лікування ревматоїдного артриту, становить 5 мг двічі на день (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).			

Нижче наведені інші побічні реакції, що виникали під час контрольованих та відкритих розширених досліджень.

З боку системи кровообігу та лімфатичної системи: анемія.

Інфекції та інвазії: дивертикуліт.

З боку метаболізму та харчування: дегідратація.

Психічні розлади: безсоння.

Неврологічні розлади: парестезія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка, кашель, закладеність носових пазух, інтерстиціальна хвороба легень (випадки зареєстровано тільки в осіб із ревматоїдним артритом, деякі з них були летальними).

З боку кишково-шлункового тракту: біль у животі, диспепсія, блювання, гастрит, нудота.

Розлади гепатобіліарної системи: стеатоз печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, еритема, свербіж.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: скелетно-м'язовий біль, артралгія, тендиніт, набряк суглоба.

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (у тому числі кісти та поліпи): немеланомний рак шкіри.

Загальні розлади: лихоманка, підвищена втомлюваність, периферичний набряк.

Активний поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА).

Застосування препарату Ксельянз у дозі 5 мг двічі на день вивчали у 225 пацієнтів віком від 2 до 17 років у дослідженні рсJIA-I та одному відкритому розширеному дослідженні. Загальна тривалість впливу на пацієнтів (визначається як пацієнти, які отримували принаймні одну дозу лікарського засобу) становила 351 пацієнто-років.

Загалом типи побічних реакцій на лікарські засоби у пацієнтів з ЮІА відповідали таким, що спостерігались у дорослих пацієнтів із РА.

Післяреєстраційні дослідження з безпеки.

У постмаркетингових дослідженнях застосування лікарського засобу Ксельянз були виявлені нижченаведені побічні реакції. Оскільки дані щодо побічних реакцій повідомляються добровільно і стосуються популяції невизначених розмірів, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із впливом лікарського засобу.

Розлади з боку імунної системи: підвищена чутливість до препарату (спостерігалися такі реакції, як ангіоневротичний набряк та кропив'янка).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі нижче 30 °С.

Упаковка.

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.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ / Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина / Betriebsstatte Freiburg
Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.