

სამედიცინოგამოყენების ინსტრუქცია

აქტემრა®

Actemra®

ტოცილიზუმაბი

1. აღწერილობა

1.1 წამლის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი

ტოცილიზუმაბი არის რეკომბინანტული ჰუმანიზებული ადამიანის ინტერლეიკინ-6 (IL-6) რეცეპტორის საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეული იმუნოგლობულინების (Ig) IgG₁ ქვეკლასიდან.

ათქ კლასიფიკაციის კოდი: L04AC07.

1.2 გამოშვების ფორმა

კონცენტრატისაინფუზიო ხსნარის მოსამზადებლად.

1.3 მიღების გზა

ინტრავენური (ი.ვ.) ინფუზია.

1.4 სტერილობა/რადიოაქტიური მდგომარეობა

სტერილური.

1.5 თვისობრივი დარაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ინგრედიენტი: ტოცილიზუმაბი.

ტოცილიზუმაბიარის გამჭვირვალე ან ოპალესცენტური, უფერო ან ღია ყვითელი ფერის სითხე, რომლის მოწოდება ხდება კონსერვანტებისგან თავისუფალ, აპროგენულ, ერთჯერადი გამოყენების ფლაკონებში.

ტოცილიზუმაბი მოწოდებულია 10მლ-იან და 20 მლ-იან ფლაკონებში, რომლებიც შეიცავს 4 მლ, 10 მლ და 20 მლ ტოცილიზუმაბს (20 მგ/მლ).

შემავსებლები: პოლისორბატ 80, საქაროზა, დინატრიუმის ფოსფატის დოდეკაჰიდრატი, ნატრიუმის დიჰიდროფოსფატის დიჰიდრატი, და საინექციო წყალი.

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1 თერაპიული ჩვენებები

რევმატოიდული ართრიტი

ტოცილიზუმაბი ნაჩვენებია მოზრდილ პაციენტებში საშუალო და მძიმე რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ. ტოცილიზუმაბის გამოყენება შეიძლება დამოუკიდებლად ან მეთოტრექსატთან (MTX) და/ან სხვა დაავადების მამოდიფიცირებელ ანტირევმატიულ პრეპარატებთან (დმარპ-ები) (DMARDs) კომბინაციაში. ტოცილიზუმაბი თრგუნავს სახსრების დაზიანების პროგრესირებას, რაც განისაზღვრება რენტგენოლოგიური გამოკვლევით და აუმჯობესებს ფიზიკურ ფუნქციას.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი (pJIA)

ტოცილიზუმაბი ნაჩვენებია აქტიური პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის სამკურნალოდ 2 წლის და მეტი ასაკის პაციენტებში. ტოცილიზუმაბით მკურნალობა შეიძლება მონოთერაპიის სახით ან მეთოტრექსატთან კომბინაციაში.

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი (sJIA)

ტოცილიზუმაბი ნაჩვენებია აქტიური სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის სამკურნალოდ 2 წლის და მეტი ასაკის პაციენტებში. ტოცილიზუმაბით მკურნალობა შეიძლება მონოთერაპიის სახით ან მეთოტრექსატთან კომბინაციაში.

2.2 დოზირება და მიღების წესი

ზოგადი

ტოცილიზუმაბი უნდა განზავდეს ნატრიუმის ქლორიდის 0.9%-იანი სტერილური ხსნარით, მედიცინის მუშაკის მიერ, ასეპტიკის წესების დაცვით (*იხილეთ თავი 4.2 სპეციალური ინსტრუქციები გამოყენების, განკარგვის და უტილიზაციის შესახებ*).

ტოცილიზუმაბი რეკომენდებულია ერთი საათის ხანგრძლივობის ი.ვ. ინფუზიის სახით.

რევმატოიდული ართრიტი

მოზრდილი პაციენტებისთვის ტოცილიზუმაბის რეკომენდებული დოზა არის 8 მგ/კგ ყოველ ოთხ კვირაში ერთხელ, ინტრავენური ინფუზიის გზით. ტოცილიზუმაბის გამოყენება შეიძლება დამოუკიდებლად ან მეთოტრექსატთან (MTX) და/ან სხვა დაავადების მამოდიფიცირებელ ანტირევმატიულ პრეპარატებთან (დმარპ-ები-DMARDs) კომბინაციაში.

იმ პირებისთვის, ვისი წონაც 100 კგ-ს აღემატება, ტოცილიზუმაბი არ არის რეკომენდებული 800 მგ-ზე მეტი დოზით თითოეული ინფუზიის დროს (*იხ. თავი 3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები*).

დოზის მოდიფიკაციის რეკომენდაციები რევმატოიდული ართრიტის შემთხვევაში:

იხ. თავი 2.4.4 ლაბორატორიული გამოკვლევები

- ღვიძლის ფერმენტების ცვლილებები

ლაბორატორიული მაჩვენებლის სიდიდე	ქმედება
1- 3-ჯერ მეტია ნორმის ზედა ზღვარზე(> 1 - 3 x ULN)	დოზის მოდიფიკაცია,პარალელურად დმარპ-ების მიღება საჭიროების მიხედვით მაჩვენებლის მყარად მატებისას ამ დიაპაზონში, შეამცირეთ ტოცილიზუმაბის დოზა 4 მგ/კგ-მდე ან შეაჩერეთ მისი მიღებაალტ/ასტ მაჩვენებლების ნორმალიზებამდე. განაახლეთ 4 მგ/კგ ან 8 მგ/კგ დოზით, კლინიკური მდგომარეობის გათვალისწინებით
3-5-ჯერ მეტია ნორმის ზედა ზღვარზე(> 3- 5x ULN) (დადასტურებული განმეორებითი გამოკვლევებით, იხ. თავი 2.3.4)	შეაჩერეთ ტოცილიზუმაბის მიღება, ვიდრე მაჩვენებელი < 3x ULN და მიყევით ზემოთ მოცემულ რეკომენდაციებს > 1- 3x ULN მაჩვენებლისთვის მყარი მატებისას,როდესაც მაჩვენებელი>3x ULN, შეწყვიტეთ ტოცილიზუმაბით მკურნალობა
> 5x ULN	შეწყვიტეთ ტოცილიზუმაბით მკურნალობა

- ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობის დაქვეითება (ANC- Low absolute neutrophil count)

ლაბორატორიული მაჩვენებლის სიდიდე(უჯრედების რაოდენობა x 10 ⁹ /ლ)	ქმედება
ANC >1	შეინარჩუნეთ დოზა
ANC 0.5-დან 1-მდე	შეაჩერეთ ტოცილიზუმაბის მიღება როდესაც ANC >1 x 10 ⁹ /ლ, განაახლეთ ტოცილიზუმაბის მიღება 4 მგ/კგ-დან და გაზარდეთ 8 მგ/კგ-მდე, კლინიკური მდგომარეობის გათვალისწინებით
ANC < 0.5	შეწყვიტეთ ტოცილიზუმაბით მკურნალობა

- თრომბოციტების რაოდენობის დაქვეითება

ლაბორატორიული მაჩვენებლის სიდიდე (უჯრედების რაოდენობა x 10 ³ /მკლ)	ქმედება
50-დან 100-მდე	შეაჩერეთ ტოცილიზუმაბის მიღება როდესაც თრომბოციტების რაოდენობა >100 x 10 ³ /მკლ, განაახლეთ ტოცილიზუმაბის მიღება 4 მგ/კგ-დან და გაზარდეთ 8 მგ/კგ-მდე, კლინიკური მდგომარეობის გათვალისწინებით
< 50	შეწყვიტეთ ტოცილიზუმაბით მკურნალობა

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

ტოცილიზუმაბის რეკომენდებული დოზა პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებისთვის არის:

- 10 მგ/კგ იმ პაციენტებისთვის, რომელთა წონა < 30 კგ
- 8 მგ/კგ იმ პაციენტებისთვის, რომელთა წონა ≥ 30 კგ

ყოველ ოთხ კვირაში ერთხელ ი.ვ. ინფუზიის გზით. დოზის ცვლილება უნდა ემყარებოდეს მხოლოდ პაციენტის წონის შესაბამის ცვლილებას დროთა განმავლობაში. ტოცილიზუმაბის გამოყენება შეიძლება დამოუკიდებლად ან მეთოტრექსატთან კომბინაციაში.

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

ტოცილიზუმაბის რეკომენდებული დოზა სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებისთვის არის:

- 12 მგ/კგ იმ პაციენტებისთვის, რომელთა წონა <30 კგ
- 8 მგ/კგ იმ პაციენტებისთვის, რომელთა წონა ≥ 30 კგ

ყოველ ორ კვირაში ერთხელ ი.ვ. ინფუზიის გზით. დოზის ცვლილება უნდა ემყარებოდეს მხოლოდპაციენტის წონის შესაბამისცვლილებას დროთა განმავლობაში. ტოცილიზუმაბის გამოყენება შეიძლება დამოუკიდებლად ან მეთოტრექსატთან კომბინაციაში.

დოზის მოდიფიკაციის რეკომენდაციები პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის და სისტემური იდიოპათიური იუვენილური ართრიტის შემთხვევაში:

ტოცილიზუმაბის დოზის შემცირება შესწავლილი არ არის სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტით დაავადებულ პოპულაციაში. სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში რეკომენდებულია ტოცილიზუმაბის მიღების შეჩერება ლაბორატორიული ცვლილებების გამო და ანალოგიურია იმისა, რაც ზემოთ იქნა აღწერილი რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული პაციენტებისთვის (*იხ. თავი 2.4.4 ლაბორატორიული გამოკვლევები*). მეთოტრექსატის და/ან სხვა მედიკამენტების თანადროული მიღებისას, საჭიროების შემთხვევაში უნდა მოხდეს მათი დოზის მოდიფიკაცია ან მიღების შეწყვეტა და ტოცილიზუმაბის მიღების შეჩერება კლინიკური მდგომარეობის განსაზღვრამდე. პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტისდა სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის დროს ლაბორატორიული გადახრების გამო ტოცილიზუმაბით მკურნალობის შეწყვეტის გადაწყვეტილება ინდივიდუალური პაციენტის სამედიცინო შეფასებას უნდა ემყარებოდეს.

2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები

ბავშვები: ბავშვებში პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტისდა სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტისგარდა სხვა მდგომარეობების დროს ტოცილიზუმაბის უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი არ არის. ორ წლამდე ასაკის ბავშვებში კვლევები არ ჩატარებულა.

ხანდაზმულები: 65 წლის და მეტი ასაკის ხანდაზმული პაციენტებისთვის დოზირებაში კორექციის შეტანის საჭიროება არ არსებობს.

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება: დოზის კორექცია არ არის საჭირო პაციენტებისთვის თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი დაქვეითებით (იხ. თავი 3.2.3 ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში). ტოცილიზუმაბი არ არის შესწავლილი იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ თირკმლების ფუნქციის საშუალო და მძიმე დაქვეითება.

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება: ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითების მქონე პაციენტებში ტოცილიზუმაბის უსაფრთხოება და ეფექტურობა შესწავლილი არ არის (იხ. თავები 2.4. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები, 2.4.1 ზოგადი).

2.3 წინააღმდეგჩვენებები

ზემგრძნობელობა ტოცილიზუმაბის ან რომელიმე შემავსებლის მიმართ.

2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

2.4.1 ზოგადი

ბიოლოგიური სამედიცინო პროდუქტების მიკვლევადობის გაუმჯობესების მიზნით რეკომენდებულია, რომ ავადმყოფის სამედიცინო ბარათში მკაფიოდ იყოს მითითებული დანიშნული სამკურნალო საშუალების სავაჭრო სახელწოდება.

ყველა ჩვენებისთვის:

ინფექციები

სერიოზულ და ზოგჯერ ფატალური ინფექციები იქნა აღნიშნული იმ პაციენტებში, რომლებიც ღებულობენ იმუნოსუპრესიულ პრეპარატებს, მათ შორის ტოცილიზუმაბს (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები). ტოცილიზუმაბით მკურნალობის დაწყება არ შეიძლება იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ აქტიური ინფექციები. ტოცილიზუმაბის მიღება უნდა შეჩერდეს, თუ პაციენტს განუვითარდა სერიოზული ინფექცია, ამ ინფექციის გაკონტროლებამდე. სამედიცინო პერსონალის მიერ სიფრთხილის გამოჩენაა საჭირო ტოცილიზუმაბის დანიშვნის განხილვის დროს იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც ანამნეზში აღნიშნებათ რეკურენტული ინფექციები, ან ისეთი თანმხლები დაავადებები (მაგ., დივერტიკულიტი, შაქრიანი დიაბეტი), რომლებიც ინფექციების განვითარების რისკს ზრდის.

განსაკუთრებული ყურადღების გამოჩენაა საჭირო სერიოზული ინფექციების დროული გამოვლენისთვის იმ პაციენტებში, რომლებიც საშუალო და მძიმე რევმატოიდული ართრიტის, პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის ან სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის გამო მკურნალობას იტარებენ ბიოლოგიური პრეპარატებით, ვინაიდან მწვავე ანთების ნიშნები და სიმპტომები შეიძლება შემცირდეს, რაც მწვავე ფაზის რეაქტანტების სუპრესიასთან არის დაკავშირებული. პაციენტებს დაპოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის ან სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე არასრულწლოვანთა მშობლებს/მეურვეებს უნდა მიეცეთ ინსტრუქცია, რომინფექციაზე მიმანიშნებელი ნებისმიერი სიმპტომის გაჩენისთანავე, დაუყოვნებლივ მიმართონ სამედიცინო დარგის სპეციალისტს, რათა დროულად მოხდეს მდგომარეობის შეფასება და სათანადო მკურნალობა.

დივერტიკულიტის გართულება

რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში აღინიშნა დივერტიკულური პერფორაციის შემთხვევები, დივერტიკულიტის გართულების სახით. ტოცილიზუმაბი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული იმ პაციენტებში, რომლებსაც ანამნეზში ნაწლავების წყლული ან დივერტიკულიტი აქვთ. პაციენტები, რომლებსაც სავარაუდოდ დივერტიკულიტის გართულებაზე მიმანიშნებელი სიმპტომები, მაგ., მუცლის ტკივილი, აღენიშნებათ, დაუყოვნებლივ უნდა იქნან შეფასებული კუჭ-ნაწლავის პერფორაციის ადრეული გამოვლენის მიზნით.

ტუბერკულოზი

რევმატოიდული ართრიტის, პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის ან სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის დროს ტოცილიზუმაბით თერაპიის დაწყებამდე საჭიროა პაციენტების სკრინინგი ლატენტური ტუბერკულოზის არსებობაზე, ისევე, როგორც ეს რეკომენდებულია სხვა ბიოლოგიური პრეპარატებით თერაპიისას. ლატენტური ტუბერკულოზის მქონე პაციენტებს ტოცილიზუმაბის მიღებამდე სტანდარტული ანტიმიკობური თერაპია უნდა ჩაუტარდეთ.

ვაქცინაციები

ცოცხალი და ატენუირებული ცოცხალი ვაქცინების გამოყენება ტოცილიზუმაბთან ერთად არ შეიძლება, ვინაიდან კლინიკური უსაფრთხოება დადგენილი არ არის.

არ არსებობს. მონაცემები ინფექციის მეორადი ტრანსმისიის შესაძლებლობის შესახებ ცოცხალი ვაქცინების მიმღები პაციენტებიდან იმ პაციენტებზე, რომლებიც ტოცილიზუმაბს ღებულობენ.

რანდომიზებულ ღია კვლევაში ზრდასრულ პაციენტებში, რომლებიც ერთდროულად იღებდნენ ტოცილიზუმაბს და მეტოტრექსატს, დაფიქსირებული იყო ეფექტური პასუხი როგორც 23-ვალენტური პნევმოკოკის პოლისაქარიდების, ასევე ტეტანუსის ვაქცინის მიმართ. მიღებული მონაცემები შეესაბამებოდა პასუხებს, რომლებიც ნანახი იყო მხოლოდ მეტოტრექსატით ნამკურნალებ პაციენტებში.

რეკომენდებულია, რომ ყველა პაციენტს, განსაკუთრებით პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის ან სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტით, შეძლებისდაგვარად დროულად ჩაუტარდეს ყველა სახის იმუნიზაცია, იმუნიზაციის თანამედროვე გაიდლაინების მიხედვით ტოცილიზუმაბით თერაპიის დაწყებამდე. ცოცხალი ვაქცინებით ვაქცინაცია და ტოცილიზუმაბით თერაპიის დაწყებას შორის ინტერვალი უნდა შეესაბამებოდეს ვაქცინაციის თანამედროვე გაიდლაინს იმუნოსუპრესიული პრეპარატის გათვალისწინებით.

ზემგრძნობელობითი რეაქციები

ტოცილიზუმაბის ინფუზიასთან დაკავშირებით აღწერილია სერიოზული ზემგრძნობელობითი რეაქციები (*იხ. თავები 2.6 არასასურველი ეფექტები, 2.6.1 კლინიკური კვლევები*). ერთ პაციენტს, რომელსაც ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია ჰქონდა წინა გადასხმის დროს და რომელსაც ჩაუტარდა პრემედიკაცია სტეროიდებით და ანტიჰისტამინური პრეპარატებით, ფატალური ანაფილაქსიური რეაქცია განუვითარდა ტოცილიზუმაბით მომდევნო მკურნალობის დროს პოსტმარკეტინგულ პერიოდში (*იხ. თავები 2.3 წინააღმდეგჩვენებები, 2.6.2, პოსტმარკეტინგული გამოცდილება*). სათანადო მკურნალობის დაუყოვნებლივ ჩატარების შესაძლებლობა უნდა არსებობდეს ტოცილიზუმაბით მკურნალობის დროს ანაფილაქსიური რეაქციის განვითარების შემთხვევაში. თუ ანაფილაქსიური რეაქცია ან სხვა სერიოზული ზემგრძნობელობითი რეაქცია გამოვლინდა, დაუყოვნებლივ უნდა შეჩერდეს ტოცილიზუმაბის გადასხმა და ტოცილიზუმაბით მკურნალობა შეწყდეს სამუდამოდ.

ღვიძლის აქტიური დაავადება და ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

ტოცილიზუმაბით მკურნალობა, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც მისი მიღება ხდება მეთოტრექსატთან კომბინაციაში, შეიძლება ასოცირდეს ღვიძლის ტრანსამინაზების დონის მომატებასთან. ამიტომ სიფრთხილის გამოჩენასაჭირო იმ პაციენტების ტოცილიზუმაბით მკურნალობის განხილვისას, რომელთაც ღვიძლის აქტიური დაავადებან ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება აღენიშნებათ (*იხ. თავები 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები, 2.6.1.1 ლაბორატორიული ცვლილებები*).

ვირუსული რაქტივაცია

ვირუსული რაქტივაციის შემთხვევები (მაგ., B ჰეპატიტის ვირუსით) აღინიშნარევატოიდული ართრიტის ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობის დროს. ტოცილიზუმაბის კლინიკურ კვლევაში ის პაციენტები, რომლებიც დადებითი აღმოჩნდნენ ჰეპატიტზე, კვლევიდან გამოითიშნენ.

მადემიელინიზირებელი დაზიანებები

ექიმებმა განსაკუთრებული ყურადღება უნდა გაამახვილონ იმ სიმპტომებზე, რომლებიც ცენტრალური ნერვული სისტემის ახლად განვითარებულ მადემიელინიზირებელ დაზიანებებზე შეიძლება მიუთითებდნენ. დღეისთვის უცნობია, შეუძლია თუ არა ტოცილიზუმაბს ცენტრალური ნერვული სისტემის დემიელინიზაციის გამოწვევა.

მაკროფაგების აქტივაციის სინდრომი (მას)

მაკროფაგების აქტივაციის სინდრომის ცოცხლისთვის საშიში სერიოზული პათოლოგიაა, რომელიც შეიძლება განვითარდეს სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში. კლინიკურ კვლევებში ტოცილიზუმაბი არ არის შესწავლილი პაციენტებში აქტიური მაკროფაგების აქტივაციის სინდრომის ეპიზოდის დროს.

2.4.2 წამალდამოკიდებულება

ტოცილიზუმაბის მიმართ დამოკიდებულების განვითარების შესაძლებლობაზე კვლევები არ ჩატარებულა. თუმცა, არსებული მონაცემებით საფუძველი არ არსებობს ვიფიქროთ, რომ ტოცილიზუმაბით მკურნალობა მის მიმართ დამოკიდებულებას იწვევს.

2.4.3 ტრანსპორტის მართვის და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობის უნარი

ტრანსპორტის მართვის და სხვა მანქანა-დანადგარებთან მუშაობის უნარზე ტოცილიზუმაბის ზეგავლენის შესასწავლად კვლევები არ ჩატარებულა, თუმცა დღეისთვის არსებული მონაცემები არ მიუთითებენ, რომ ტოცილიზუმაბით მკურნალობა გავლენას ახდენს სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და სხვა მანქანა-დანადგარებთან მუშაობის უნარზე.

2.4.4 ლაბორატორიული გამოკვლევები

რევმატოიდული ართრიტი, პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი და სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

ნეიტროპენია

ტოცილიზუმაბით მკურნალობა ნეიტროპენიის უფრო მაღალ სიხშირესთან ასოცირდება. კლინიკური კვლევებში მკურნალობასთან დაკავშირებული ნეიტროპენია სერიოზულ ინფექციებთანარ იყო ასოცირებული (*იხ. თავი 2.6.1.1 ლაბორატორიული ცვლილებები*).

სიფრთხილის გამოჩენაა საჭირო ტოცილიზუმაბით მკურნალობის დაწყების განხილვისას იმ პაციენტებში, რომელთაც ნეიტროფილების რაოდენობის დაქვეითება აღენიშნებათ, ანუ როდესაც ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა (ANC) $< 2 \times 10^9/\text{ლ}$. პაციენტებში, რომლებსაც ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა $< 0.5 \times 10^9/\text{ლ}$ აქვთ, მკურნალობა რეკომენდებული არ არის.

რევმატოიდული ართრიტის დროს ნეიტროფილების კონტროლი უნდა ხდებოდეს მკურნალობის დაწყებიდან მე-4-დან მე-8 კვირამდე პერიოდში და შემდეგ სათანადო კლინიკური პრაქტიკის შესაბამისად. ნეიტროფილების აბსოლუტურ რაოდენობასთან დაკავშირებული დოზის მოდიფიკაციის რეკომენდაცია იხილეთ *თავში 2.2 დოზირება და მიღების წესი*.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის და სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის შემთხვევაში ნეიტროფილების კონტროლი საჭიროა მეორე ინფუზიის დროს და შემდეგ სათანადო კლინიკური პრაქტიკის შესაბამისად (*იხ. თავი 2.2 დოზირება და მიღების წესი, დოზის მოდიფიკაციის რეკომენდაციები*).

თრომბოციტოპენია

ტოცილიზუმაბით მკურნალობა თრომბოციტების რაოდენობის შემცირებასთან ასოცირდება. კლინიკურ კვლევებში მკურნალობასთან დაკავშირებული თრომბოციტების რაოდენობის დაქვეითება სერიოზული სისხლდენის მოვლენებთან არ იყო ასოცირებული (*იხ. თავი 2.6.1.1 ლაბორატორიული ცვლილებები*).

სიფრთხილის გამოჩენა საჭირო ტოცილიზუმაბით მკურნალობის დაწყების განხილვისას იმ პაციენტებში, რომელთაც თრომბოციტების რაოდენობა $100 \times 10^3/\text{მკლ}$ -ზე ნაკლებიაქვთ. პაციენტებისთვის, რომელთა თრომბოციტების რაოდენობა $<50 \times 10^3/\text{მკლ}$, მკურნალობა რეკომენდებული არ არის.

რევმატიოიდული ართრიტის დროს თრომბოციტების კონტროლი უნდა ხდებოდეს მკურნალობის დაწყებიდან მე-4-დან მე-8 კვირამდე პერიოდში და შემდეგ სათანადო კლინიკური პრაქტიკის შესაბამისად. თრომბოციტების რაოდენობასთან დაკავშირებული დოზის მოდიფიკაციის რეკომენდაცია იხილეთ თავში 2.2 დოზირება და მიღების წესი.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის და სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში თრომბოციტების კონტროლი საჭიროა მეორე ინფუზიის დროს და შემდეგ სათანადო კლინიკური პრაქტიკის შესაბამისად (*იხ. თავი 2.2 დოზირება და მიღების წესი, დოზირების მოდიფიკაცია*).

ღვიძლის ტრანსამინაზების მომატება

კლინიკურ კვლევებში ტოცილიზუმაბით მკურნალობის დროს აღინიშნა ღვიძლის ტრანსამინაზების მცირე და საშუალო მომატება, ღვიძლის დაზიანების პროგრესიის გარეშე (*იხ. თავი 2.6.1.1 ლაბორატორიული ცვლილებები*). მათი მომატების სიხშირის გაზრდა დაფიქსირდა ტოცილიზუმაბთან კომბინაციაში პოტენციურად ჰეპატოტოქსიკური წამლების [მაგ., მეთოტრექსატის (MTX)] გამოყენებისას.

სიფრთხილე უნდა იქნას გამოჩენილი, როდესაც ტოცილიზუმაბით მკურნალობის დაწყება განიხილება იმ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ ტრანსამინაზების მომატება, ALT ან AST $> 1.5 \times \text{ULN}$. იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც ALT ან AST $> 5 \times \text{ULN}$, მკურნალობა რეკომენდებული არ არის.

რევმატიოიდული ართრიტის დროს ტრანსამინაზების, ალტ და ასტ კონტროლი უნდა ხდებოდეს მკურნალობის დაწყებიდან მე-4-დან მე-8 კვირამდე პერიოდში და შემდეგ

სათანადო კლინიკური პრაქტიკის შესაბამისად. ტრანსამინაზებთან დაკავშირებული დოზის მოდიფიკაციის რეკომენდაცია იხილეთ *თავში 2.2 დოზირება და მიღების წესი*.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის და სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის შემთხვევაში ალტ და ასტ უნდა გაკონტროლდეს მეორე ინფუზიის დროს და შემდგომ სათანადო კლინიკური პრაქტიკის შესაბამისად. (იხ. თავი 2.2 დოზირება და მიღების წესი, დოზის მოდიფიკაცია).

ლიპიდების პარამეტრები

აღინიშნა ლიპიდური პარამეტრების, როგორცაა საერთო ქოლესტერინი, ტრიგლიცერიდები და/ან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინული (LDL) ქოლესტერინი, მომატება (იხ. თავი 2.6.1.1 ლაბორატორიული ცვლილებები).

ლიპიდური სპექტრის პარამეტრების შეფასება რევმატოიდული ართრიტის, პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის და სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის დროს უნდა ხდებოდეს ტოცილიზუმაბით მკურნალობის დაწყებიდან მე-4-დან მე-8 კვირამდე პერიოდში. პაციენტების მართვა უნდა ხდებოდეს ჰიპერლიპიდემიის მართვის ადგილობრივი კლინიკური რეკომენდაციების შესაბამისად.

2.4.5 ურთიერთქმედება

სხვასამკურნალო

საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის შედეგად მეთოტრექსატის, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების ან კორტიკოსტეროიდების რაიმე გავლენა ტოცილიზუმაბის კლირენსზე არ გამოვლინდა.

ტოცილიზუმაბის 10 მგ/კგ ერთჯერად მიღებას, კვირაში ერთხელ მიღებულ 10-25 მგ მეთოტრექსატთან პარალელურად, მეთოტრექსატის ექსპოზიციაზე მნიშვნელოვანი კლინიკური ეფექტი არ მოუხდენია.

ტოცილიზუმაბი არ არის შესწავლილი სხვა ბიოლოგიურ დმარკ-ებთან კომბინაციაში მიღებისას.

ღვიძლის CYP450 ენზიმების ექსპრესია ითრგუნება ციტოკინებით, როგორცაა მაგ., IL-6, რომლებიც ქრონიკული ანთების სტიმულაციას ახდენენ. ამრიგად, CYP450

ენზიმების ექსპრესიის დათრგუნვა შეიძლება ანულირდეს ციტოკინების ისეთი ძლიერიინჰიბიტორული თერაპიის გამოყენებით, როგორცაა ტოცილიზუმაბი.

ადამიანის კულტივირებული ჰეპატოციტებით *In vitro* ვლევებში გამოვლინდა, რომ IL-6 იწვევდა CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 და CYP3A4 ენზიმების ექსპრესიის შემცირებას. ტოცილიზუმაბი ამ ენზიმების ექსპრესიის ნორმალიზებას ახდენს.

CYP ენზიმებზე (გარდა CYP2C19 და CYP2D6 ენზიმებისა) ტოცილიზუმაბის ზემოქმედება კლინიკურად რელევანტურია ვიწრო თერაპიული ინდექსის მქონე CYP450 სუბსტრატებისთვის და/ან როდესაც დოზა ინდივიდუალურად არის კორექტირებული.

კლინიკურ კვლევაში რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში სიმვასტატინის (CYP3A4) შემცველობა 57 %-ით შემცირდა ტოცილიზუმაბის ერთჯერადი დოზის მიღებიდან ერთი კვირის შემდეგ და ჯანმრთელ პირებში არსებულ ან ოდნავ მაღალ დონეს გაუთანაბრდა.

ტოცილიზუმაბით თერაპიის დაწყების ან შეწყვეტისას ის პაციენტები, რომლებიც ინდივიდუალურად კორეგირებული დოზებით ღებულობდნენ იმ სამკურნალო საშუალებებს, რომლებიც მეტაბოლიზდება CYP450 3A4, 1A2, ან 2C9 ენზიმების მეშვეობით (მაგ., ატორვასტატინი, კალციუმის არხების ბლოკატორები, თეოფილინი, ვარფარინი, ფენიტონი, ციკლოსპორინი, ან ბენზოდიაზეპინები), საჭიროებენ მონიტორინგს, ვინაიდან ამ პრეპარატების თერაპიული ეფექტის შესანარჩუნებლად მათი დოზების კორექცია შეიძლება გახდეს საჭირო. ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის გათვალისწინებით ტოცილიზუმაბის გავლენა CYP450 ენზიმების აქტიურობაზე შეიძლება მყარად შენარჩუნდეს მკურნალობის შეწყვეტიდან რამდენიმე კვირის მანძილზე.

2.5 გამოყენება განსაზღვრულ პოპულაციებში

2.5.1 ორსულობა

საკმარისი მონაცემები ტოცილიზუმაბის ორსულ ქალებში გამოყენების შესახებ არ არსებობს. მაიმუნებში ჩატარებული კვლევის შედეგად არ გამოვლინდა დისმორფოგენული პოტენციალი, მაგრამ მაღალი დოზის მიღებამ გამოიწვია თვითნებური აბორტების/ემბრიოფეტალუტი სიკვდილობის მომატება (იხ. თავები 3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება, 3.3.5 სხვა დანარჩენი). ადამიანების შემთხვევაში ამ მონაცემების მნიშვნელობა ცნობილი არ არის.

ტოცილიზუმაბის გამოყენება არ შეიძლება ორსულ ქალებში, თუ არ არსებობს მკაფიო ჩვენება სამედიცინო საჭიროებიდან გამომდინარე .

2.5.2. მეძუბური დედები

დადგენილი არ არის, გამოიყოფა თუ არა ტოცილიზუმაბი ქალის რძით. ამასთან, თუ გავითვალისწინებთ, რომ დედის სისხლში არსებული IgG იზოტოპის ენდოგენური იმუნოგლობულინები რძეში გადადის, ძუძუთი კვების დროს ტოცილიზუმაბის სისტემური აბსორბცია ნაკლებ სავარაუდოა საჭმლის მომნელებელ სისტემაში ამ სახის ცილების სწრაფი პროტეოლიზური დაშლის გამო. ძუძუთი კვების გაგრძელება/შეწყვეტის ან ტოცილიზუმაბით მკურნალობის გაგრძელება/შეწყვეტის შესახებ გადაწყვეტილების მიღებისას გათვალისწინებულ უნდა იქნას ძუძუთი კვების სარგებელი ბავშვისთვის და ტოცილიზუმაბით მკურნალობის სარგებელი ქალისთვის.

2.5.3 გამოყენება პედიატრიაში

იხ. თავი 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები.

2.5.4 გამოყენება გერიატრიაში

იხ. თავი 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები, თავი 3.2.3 ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში.

2.5.5 თირკმლების ფუნქციის დაქვეითება

იხ. თავი 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები, თავი 3.2.3 ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში.

2.5.6 ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

იხ. თავი 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები, თავი 3.2.3 ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში.

2.6 არასასურველი ეფექტები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

რევმატოიდული ართრიტი

ტოცილიზუმაბის უსაფრთხოება შესწავლილ იქნა ხუთ III ფაზის, ორმაგად ბრმა, კონტროლირებად კვლევაში და მათ გაფართოებულპერიოდებში.

მთელი საკონტროლო(all control) პოპულაცია მოიცავს ყველა პაციენტს თითოეული ბაზისური კვლევის ორმაგად ბრმა ფაზაში, რანდომიზაციიდან მკურნალობის რეჟიმში შეტანილ პირველ ცვლილებამდე ან ორი წლის ვადის შესრულებამდე. ამ კვლევებიდან 4-ში საკონტროლო პერიოდი იყო 6 თვე, ხოლო ერთ კვლევაში 2 წლამდე. ორმაგად ბრმა კონტროლირებად კვლევაში 774 პაციენტი ღებულობდა 4 მგ/კგ ტოცილიზუმამს MTX-თან კომბინაციაში, 1870 პაციენტი ღებულობდა 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბს მეთოტრექსატთან/სხვა დმარკ-ებთან კომბინაციაში და 288 პაციენტი ღებულობდა 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბს მონოთერაპიის სახით.

all exposure(მთელი საკვლევი, ექსპოზიციის) პოპულაცია მოიცავს ყველა იმ პაციენტს, რომელმაც კვლევებში მიიღო ტოცილიზუმაბის ერთი დოზა მაინც ორმაგად ბრმა კონტროლირებად პერიოდში ან ღია გაფართოებულ ფაზაში. ამ პოპულაციის 4009 პაციენტიდან 3577 იტარებდა მკურნალობას 6 თვის განმავლობაში, 3296 – მინიმუმ ერთი წლის განმავლობაში, 2806 პაციენტი მკურნალობდა მინიმუმ 2 წლის განმავლობაში და 1222 პაციენტი 3 წლის განმავლობაში.

წამლის გვერდითი რეაქციები ჩამოთვლილია პაციენტისთვის კლინიკური მნიშვნელობის გათვალისწინებით. სიხშირეები განისაზღვრება როგორც ძალიან ხშირი ($\geq 1/10$), ხშირი ($\geq 1/100$ -დან $< 1/10$ -მდე) ან იშვიათი ($\geq 1/1,000$ -დან $< 1/100$ -მდე).

ცხრილი 1 მთელ საკონტროლო პოპულაციაში გამოვლენილი წამლის გვერდითი რეაქციები რევმატოიდული ართრიტის მქონე იმ პაციენტებში, რომლებიც ტოცილიზუმაბით მკურნალობას იტარებდნენ მონოთერაპიის სახით ან მეთოტრექსატთან ან სხვა დმარკ-ებთან კომბინაციაში

ორგანოთასისტემის კლასი	ძალიან ხშირი	ხშირი	იშვიათი
ინფექციები და ინფესტაციები	ზედა სასუნთქი გზების ინფექცია	ფლეგმონა, პირის მარტივი ჰერპესი, ჰერპეს ზოსტერი	დივერტიკულიტი
დარღვევები საჭმლის მომნელებელი სისტემის მხრივ		ტკივილი მუცელში, პირის ლორწოვანის დაწყლულება	სტომატიტი, კუჭის წყლული
დარღვევები კანის		გამონაყარი, ქავილი,	

და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ		ჭინჭრის ციება	
დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ		თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა	
გამოკვლევები		ღვიძლის ტრანსამინაზების მომატება, წონაში მომატება	საერთო ბილირუბინის მომატება
სისხლძარღვოვანი დარღვევები		ჰიპერტენზია	
დარღვევები სისხლის და ლიმფური სისტემის მხრივ		ლეიკოპენია, ნეიტროპენია	
მეტაბოლიზმის და კვებითი დარღვევები		ჰიპერქოლესტერინემია	ჰიპერტრიგლიცერიდემია
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის მდგომარეობა		პერიფერიული შეშუპება, ზემგრძნობელობითი რეაქცია	
დარღვევები სასუნთქი სისტემის, გულმკერდის და შუასაყრის ორგანოების მხრივ		ხველა, ქოშინი	
დარღვევები მხედვალობის ორგანოების მხრივ		კონიუნქტივიტი	
დარღვევები თირკმლების მხრივ			ნეფროლითიაზი
ენდოკრინული დარღვევები			ჰიპოთირეოიდიზმი

ინფექციები

6 თვიან კონტროლირებად კვლევებში გამოვლენილი ყველა ინფექციის სიხშირე 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბს + დმარპ-ით თერაპიის დროს იყო 127 შემთხვევა 100 პაციენტ-წელიწადზე, შედარებით 112 შემთხვევასთან 100 პაციენტ-წელიწადზე, პლაცებო + დმარპ-ის ჯგუფში. მთელ საკვლევ (all exposure) პოპულაციაში ინფექციების ჯამური სიხშირე ტოცილიზუმაბის ფონზე იყო 108 შემთხვევა 100 პაციენტ-წელიწადზე.

6 თვიან კონტროლირებად კვლევებში სერიოზული ინფექციების (ბაქტერიული, ვირუსული და სოკოვანი) სიხშირე 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბს + დმარპ-ით თერაპიის დროს იყო 5.3 შემთხვევა 100 საკვლევ პაციენტ-წელიწადზე, ხოლო პლაცებო + დმარპ-ის ჯგუფში 3.9 შემთხვევა 100 საკვლევ პაციენტ-წელიწადზე. ტოცილიზუმაბით მონოთერაპიის კვლევაში სერიოზული ინფექციების სიხშირე იყო 3.6 შემთხვევა 100 საკვლევ პაციენტ-წელიწადზე, ხოლო მეთოტრექსატის ჯგუფში 1.5 შემთხვევა 100 საკვლევ პაციენტ-წელიწადზე.

მთელ საკვლევ (all exposure) პოპულაციაში სერიოზული ინფექციების ჯამური სიხშირე იყო 4.7 შემთხვევა 100 პაციენტ-წელიწადზე. დაფიქსირდა სერიოზული ინფექციები, მათ შორის პნევმონია, ფლეგმონა, ჰერპეს ზოსტერი, გასტროენტერიტი, დივერტიკულიტი, სეფსისი, ბაქტერიული ართრიტი, ზოგი მათგანი ფატალური გამოსავლით. აღინიშნა აგრეთვე ოპორტუნისტული ინფექციების შემთხვევები.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პერფორაცია

6 თვიანი კონტროლირებად კლინიკურ კვლევებში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პერფორაციის ჯამური სიხშირე იყო 0.26 შემთხვევა 100 პაციენტ-წელიწადზე ტოცილიზუმაბით თერაპიის დროს. *მთელ საკვლევ პოპულაციაში* კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პერფორაციის ჯამური სიხშირე იყო 0.28 შემთხვევა 100 პაციენტ-წელიწადზე. ტოცილიზუმაბით თერაპიის დროს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პერფორაციის შემთხვევები ძირითადად გამოვლინდა, როგორც დივერტიკულიტის გართულება და მოიცავდა ზოგად ჩირქოვან პერიტონიტს, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ქვედა ნაწილის პერფორაციას, ფისტულას და აბსცესს.

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

6 თვიან კონტროლირებად ცდებში ინფუზიასთან ასოცირებული გვერდითი მოვლენები (გარკვეული მოვლენები განვითარებული ინფუზიის პერიოდში ან ინფუზიიდან 24 საათში) აღინიშნა 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბი + დმარპ-ის ჯგუფის პაციენტების 6.9%-ში და პლაცებო + დმარპ-ის ჯგუფის პაციენტების 5.1%-ში. ინფუზიის პერიოდში განვითარებული მოვლენები ძირითადად იყო ჰიპერტენზიის ეპიზოდები; ინფუზიის დამთავრებიდან 24 სთ-ის განმავლობაში განვითარებული მოვლენები იყო თავის ტკივილი და რეაქციები კანის მხრივ (გამონაყარი, ჭინჭრის ციება). ეს მოვლენები მკურნალობის შეზღუდვას არ საჭიროებდნენ.

ანაფილაქსიის სიხშირე (რომელიც გამოვლინდა სულ 6/3778 პაციენტში) რამდენჯერმე მაღალი იყო 4 მგ/კგ ჯგუფში, 8 მგ/კგ დოზის ჯგუფთან შედარებით.

კლინიკურად მნიშვნელოვანი ზემოქმედებითი რეაქცია, რომელიც ასოცირდებოდა ტოცილიზუმბთან და მკურნალობის შეწყვეტას მოითხოვდა, აღინიშნა სულ 13 პაციენტში კონტროლირებად და ღია კლინიკურ კვლევებში ტოცილიზუმბით ნამკურნალები 3778 პაციენტიდან (0.3%). ეს რაქციები ძირითადად ვლინდებოდა ტოცილიზუმბის მეორედან მეხუთე ინფუზიების ჩათვლით (*იხ. თავი 2.3 ზოგადი გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*).

იმუნოგენობა

6 თვიან კონტროლირებად კლინიკურ კვლევებში ტოცილიზუმბის საწინააღმდეგო ანტისხეულებზე გამოკვლევა ჩაუტარდა სულ 2876 პაციენტს. ორმოცდაექვსი პაციენტი (1.6%) აღმოჩნდა დადებითი ტოცილიზუმბის საწინააღმდეგო ანტისხეულების არსებობაზე. მათგან ხუთს ასოცირებული ჰქონდა სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი ზემოქმედებითი რეაქცია, რამაც გამოიწვია მათი გამოთიშვა კლინიკური კვლევიდან. ოცდაათ პაციენტს (1.1%) გამოუმუშავდა მანეიტრალიზებელი ანტისხეულები.

ადრეული რევმატოიდული ართრიტი

კვლევაში VI (WA19926) შეფასდა ადრეული, ზომიერი და მძიმე რევმატოიდული ართრიტის მქონე 1162 პაციენტი, რომლებიც მანამდე არ იყვნენ ნამკურნალები მეტოტრექსატით ან ბიოლოგიური აგენტით. ტოცილიზუმბის ჯგუფში რეგისტრირებული გვერდითი მოვლენები შეესაბამებოდა ტოცილიზუმბის დადგენილ უსაფრთხოების პროფილს (*იხ. ცხრილი 1. და თავი 3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები*).

მონოთერაპია: ტოცილიზუმბი versus ადალიმუმბი

24 კვირიან ორმაგ-ბრმა კონტროლირებად კვლევაში შედარდა ორი პარალელური საკვლევი ჯგუფი. ერთ ჯგუფში მიმდინარეობდა მონოთერაპია ტოცილიზუმბით 8 მგ/კგ ინტრავენურად ოთხ კვირაში ერთხელ [N=162], მეორე ჯგუფში პაციენტები იღებდნენ ადალიმუმბს 40 მგ კანქვეშ ორ კვირაში ერთხელ. კლინიკურად გამოვლენილი გვერდითი მოვლენების საერთო პროფილი ტოცილიზუმბის და ადალიმუმბის ჯგუფებში იყო მსგავსი. სერიოზული გვერდითი მოვლენების მქონე პაციენტების წილი გაწონასწორებული იყო ორივე სამკურნალო ჯგუფში (ტოცილიზუმბი 11.7% vs. ადალიმუმბი 9.9%), ყველაზე ხშირად რეგისტრირებული გვერდითი მოვლენა იყო ინფექცია (3.1% თითოეულ ჯგუფში). ლაბორატორიული პარამეტრების ცვლილებების პატერნი მსგავსი იყო ორივე სამკურნალო ჯგუფში (ნეიტროფილების და თრომბოციტების რაოდენობის

დაქვეითება, ღვიძლის ფერმენტების (ALT, AST) და ლიპიდების მომატება), თუმცა, ლაბორატორიული ცვლილებების სიდიდე და სიხშირე უფრო მეტი იყო ტოცილიზუმაბის ჯგუფში, ადალიმუმაბთან შედარებით. ოთხ პაციენტს (2.5%) ტოცილიზუმაბის ჯგუფში და ორ პაციენტს (1.2%) ადალიმუმაბის ჯგუფში აღენიშნა მე-3 ან მე-4 ხარისხის ნეიტროპენია. თერთმეტ პაციენტს (6.8%) ტოცილიზუმაბის ჯგუფში და ხუთ პაციენტს (3.1%) ადალიმუმაბის ჯგუფში აღენიშნა მე-2 და უფრო მაღალი ხარისხის ალტ-ს მომატება. აღინიშნა დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების (LDL) მომატება საწყის მაჩვენებელთან შედარებით და შეადგინა 0.64 მმოლ/ლ (25 მგ/დლ) ტოცილიზუმაბის ჯგუფში და 0.19 მმოლ/ლ (7 მგ/დლ) ადალიმუმაბის ჯგუფში. აღსანიშნავია, რომ ტოცილიზუმაბის საკვლევ ჯგუფში არ დაფიქსირებულა ახალი ან მოულოდნელი გვერდითი მოვლენები, გამოვლენილი გვერდითი მოვლენები შეესაბამებოდა ტოცილიზუმაბის დადგენილ უსაფრთხოების პროფილს (*იხ. ცხრილი 1. და თავი 3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები*).

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

ტოცილიზუმაბის უსაფრთხოება პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის დროს შესწავლილია 2-დან 17 წლამდე ასაკის 188 პედიატრიულ პაციენტში. ყველა საკვლევ პაციენტს შორის ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებმა პაციენტებმა შეადგინა 184.4 პაციენტი წელიწადზე. ზოგადად, პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში განვითარებული გვერდითი მოვლენები რევმატოიდული ართრიტის და სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში გამოვლენილის ანალოგიური იყო (*იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები*).

ინფექციები

ტოცილიზუმაბის ჯგუფში ინფექციის სიხშირე 163.7 იყო 100 პაციენტ-წელიწადზე. ყველაზე ხშირად აღინიშნა ნაზოფარინგიტი და ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები.

სერიოზული ინფექციების სიხშირე უფრო მეტი იყო <30 კგ-ზე წონის მქონე ჯგუფში, რომლებიც მკურნალობდნენ 10 მგ/კგ ტოცილიზუმაბით (12.2 100 პაციენტ-წელიწადზე) შედარებით ≥ 30 კგ წონის მქონე ჯგუფთან, რომლებიც მკურნალობდნენ 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბით (4.0 100 პაციენტ-წელიწადზე). სერიოზული ინფექციები, რომელთა გამოც შეწყდა მკურნალობა, ასევე, უფრო ხშირი იყო <30 კგ-ზე წონის მქონე ჯგუფში, რომლებიც მკურნალობდნენ 10 მგ/კგ ტოცილიზუმაბით (21.4%) შედარებით ≥ 30 კგ წონის მქონე ჯგუფთან, რომლებიც მკურნალობდნენ 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბით (7.6%).

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები განისაზღვრება, როგორც ყველა მოვლენა, რომელიც ვითარდება ინფუზიის პერიოდში ან მისი დასრულებიდან 24 საათის განმავლობაში. კვლევაში ტოცილიზუმაბის ჯგუფში მოვლენები ინფუზიის პერიოდში განუვითარდა 11 პაციენტს (5.9%), ხოლო გადასხმიდან 24 საათის განმავლობაში 38 პაციენტს (20.2%). ინფუზიის პერიოდში განვითარებული ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენები მოიცავდა თავის ტკივილს, გულისრევას და ჰიპოტენზიას, ხოლო ინფუზიის დასრულებიდან 24 საათის განმავლობაში ყველაზე ხშირად აღინიშნა თავბრუსხვევა და ჰიპოტენზია. ზოგადად, ინფუზიის პერიოდში ან მისი დასრულებიდან 24 საათის განმავლობაში განვითარებული გვერდითი მოვლენები რევმატოიდული ართრიტის და სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში გამოვლენილის ანალოგიური იყო (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები).

ტოცილიზუმაბთან ასოცირებული კლინიკურად მნიშვნელოვანი ზემოქმედებლობითი რეაქციები, რომლებიც მკურნალობის შეწყვეტას მოითხოვდა, აღწერილი არ იყო.

იმუნოგენობა

<30 კგ-ზე ნაკლები წონის მქონე პაციენტთა ჯგუფიდან, რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა 10 მგ/კგ-ით, ერთ პაციენტს აღმოაჩნდა დადებითი ტოცილიზუმაბის საწინააღმდეგო ანტისხეულები, რამაც გამოიწვია მისი გამოთიშვა კლინიკური კვლევიდან. ამ პაციენტის შემთხვევაში, ანტისხეულების გამომუშავებასთან ერთად ზემოქმედებლობის რეაქცია არ განვითარებულა.

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

ტოცილიზუმაბის უსაფრთხოება სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის დროს შესწავლილია 2-დან 17 წლამდე ასაკის 112 პედიატრიულ პაციენტში. კლინიკური კვლევის 12 კვირიან ორმაგად ბრმა, კონტროლირებად მონაკვეთში 75-მა პაციენტს ჩაუტარდა მკურნალობა ტოცილიზუმაბით (8 ან 12 მგ/კგ სხეულის წონის მიხედვით). 12 კვირის შემდეგ ან დაავადების გაუარესებიდან გამომდინარე *პრეპარატის თერაპიული ეფექტის დაქვეითების („escape“ (გაქცევის ?) ფენომენი)* შემთხვევაში, პაციენტებს მკურნალობა უტარდებოდათ მიმდინარე ღია გაფართოებულ ფაზაში.

წამლის გვერდითი რეაქციები სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში გამოვლენილი რეაქციების იდენტური იყო (იხ. ზემოთ, თავი არასასურველი ეფექტების შესახებ).

ინფექციები

12 კვირიან კონტროლირებად კვლევაში ყველა ინფექციის სიხშირე ტოცილიზუმაბის ჯგუფში 344.7 იყო 100 პაციენტ-წელიწადზე, ხოლო პლაცებოს ჯგუფში 287.0 იყო 100 პაციენტ-წელიწადზე. ამჟამად მიმდინარე ღია გაფართოებულ კვლევაში (ნაწილი II) ინფექციების ჯამური სიხშირე ანალოგიური, 306.6 დარჩა 100 პაციენტ-წელიწადზე.

12 კვირიან კონტროლირებად კვლევაში სერიოზული ინფექციების სიხშირე ტოცილიზუმაბის ჯგუფში 11.5 იყო 100 პაციენტ-წელიწადზე. მიმდინარე ღია გაფართოებულ კვლევაში სერიოზული ინფექციების ჯამური სიხშირე სტაბილური, 11.3 დარჩა 100 პაციენტ-წელიწადზე. რეგისტრირებული სერიოზული ინფექციები რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში გამოვლენილის ანალოგიური იყო, რასაც დაემატა ჩუტყვავილა და შუა ყურის ანთება.

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები განისაზღვრება, როგორც ყველა მოვლენა, რომელიც ვითარდება ინფუზიის პერიოდში ან მისი დამთავრებიდან 24 საათის განმავლობაში. 12 კვირიან კონტროლირებად კვლევაში ტოცილიზუმაბის ჯგუფში მოვლენები ინფუზიის პერიოდში განუვითარდა პაციენტების ოთხ (4%) პროცენტს, მათ შორის ერთი, (ანგიონევროზული შეშუპება), სერიოზულ და სიცოცხლისთვის საშიშ მოვლენად იქნა მიჩნეული და პაციენტს შეუწყდა საკვლევი მკურნალობა.

12 კვირიან კონტროლირებად კვლევაში პაციენტების 16%-ს ტოცილიზუმაბის ჯგუფში და პაციენტების 5,4%-ს პლაცებოს ჯგუფში მოვლენა განუვითარდა გადასხმიდან 24 საათის განმავლობაში. ტოცილიზუმაბის ჯგუფში ეს მოვლენები, გარდა სხვა მოვლენებისა, მოიცავდა გამონაყარს, ჭინჭრის ციებას, დიარეას, დისკომფორტს ეპიგასტრიუმის არეში, სახსრების ტკივილს და თავის ტკივილს. მათ შორის ერთი, ჭინჭრის ციების შემთხვევა, სერიოზულ მოვლენად იქნა მიჩნეული.

ტოცილიზუმაბთან ასოცირებული კლინიკურად მნიშვნელოვანი ზემოქმედებლობითი რეაქციები, რომლებიც მკურნალობის შეწყვეტას მოითხოვდა,

აღწერილი იყო ერთ პაციენტში (<1%) კლინიკური კვლევის კონტროლირებად და ღია მონაკვეთებში ტოცილიზუმაბით მკურნალობაზე მყოფი 112 პაციენტიდან.

იმუნოგენობა

საწყის ეტაპზე 112-ვე პაციენტს ჩაუტარდა გამოკვლევა ტოცილიზუმაბის საწინააღმდეგო ანტისხეულებზე. ორ პაციენტს აღმოაჩნდა ტოცილიზუმაბის საწინააღმდეგო დადებითი ანტისხეულები, მათ შორის ერთ-ერთს განუვითარდა ზემგრძნობელობითი რეაქცია, რამაც წამლის მოხსნა გამოიწვია.

2.6.1.1 ლაბორატორიული ცვლილებები

ჰემატოლოგიური ცვლილებები

ნეიტროფილები

რეგმატოიდული ართრიტი

6 თვიან კონტროლირებად კვლევებში ნეიტროფილების რაოდენობის შემცირება $1 \times 10^9/\text{ლ}$ -ზე ნაკლებ მაჩვენებლამდე გამოვლინდა 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბი + დმარპ-ის ჯგუფის პაციენტების 3.4%-ში და პლაცებო + დმარპ-ის ჯგუფის პაციენტების <0.1%-ში. იმ შემთხვევების დაახლოებით ნახევარი, რომლის დროსაც ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა (ANC) $1 \times 10^9/\text{ლ}$ -ზე ნაკლები იყო, გამოვლინდა მკურნალობის დაწყებიდან 8 კვირაში. $0.5 \times 10^9/\text{ლ}$ -ზე ნაკლები მაჩვენებელი აღინიშნა 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბი + დმარპ-ით მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების 0.3%-ში (*იხ თავეები 2.2 დოზირება და მიღების წესი, 2.3.4 ლაბორატორიული გამოკვლევები*). მკაფიო კავშირი $0.5 \times 10^9/\text{ლ}$ -ზე დაბლა ნეიტროფილების რაოდენობის დაქვეითებას და სერიოზული ინფექციების გამოვლენას შორის არ დაფიქსირებულა.

მთელსაკონტროლო და მთელ საკვლევ (all control და all exposure) პოპულაციებში ნეიტროფილების რაოდენობის კლების ტენდენცია და სიხშირე 6 თვიანი კონტროლირებადი კლინიკური კვლევების დროს გამოვლენილის შესაბამისი დარჩა.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

რუტინული ლაბორატორიული მონიტორინგის პერიოდში ტოცილიზუმაბის საკვლევ ჯგუფში ნეიტროფილების რაოდენობა $1 \times 10^9/\text{ლ}$ -ზე მეტად დაქვეითდა პაციენტების 3.7%-ში.

მკაფიო ურთიერთკავშირი ნეიტროფილების რაოდენობის $1 \times 10^9/\text{ლ}$ -ზე მეტად დაქვეითებას და სერიოზული ინფექციების გამოვლენას შორის არ დაფიქსირებულა.

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

12 კვირიან კონტროლირებად კვლევაში რუტინული ლაბორატორიული მონიტორინგის პერიოდში ნეიტროფილების რაოდენობა $0.5 \times 10^9/\text{ლ}$ -ზე მეტად დაქვეითდა ტოცილიზუმაბის ჯგუფის პაციენტების 7%-ში და არც ერთ პაციენტში პლაცებოს ჯგუფიდან.

მიმდინარე ღია გაფართოებულ კვლევაში ნეიტროფილების რაოდენობის შემცირება $1 \times 10^9/\text{ლ}$ -ზე დაბლა გამოვლინდა ტოცილიზუმაბის ჯგუფის პაციენტების 15%-ში.

მკაფიო ურთიერთკავშირი ნეიტროფილების რაოდენობის $1 \times 10^9/\text{ლ}$ -ზე დაბლა დაქვეითებას და სერიოზული ინფექციების გამოვლენას შორის არ დაფიქსირებულა.

თრომბოციტები

რევმატოიდული ართრიტი

6 თვიან კონტროლირებად კვლევებში თრომბოციტების რაოდენობის შემცირება $100 \times 10^3/\text{მკლ}$ -ზე დაბალ მაჩვენებლამდე აღინიშნა 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბი + ტრადიციული დმარპ-ის ჯგუფის პაციენტების 1.7%-ში და პლაცებო + ტრადიციული დმარპ-ის ჯგუფის პაციენტების <1%-ში, მასთან ასოცირებული სისხლდენის მოვლენების გარეშე (*იხ თავი 2.2 დოზირება და მიღების წესი, 2.3.4 ლაბორატორიული გამოკვლევები*).

მთელ კონტროლირებად მთელ საკვლევ პოპულაციებში თრომბოციტების რაოდენობის კლების ტენდენცია და სიხშირე 6 თვიანი კონტროლირებადი კლინიკური კვლევების დროს გამოვლენილის შესაბამისი დარჩა.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

რუტინული ლაბორატორიული მონიტორინგის პერიოდში ტოცილიზუმაბის საკვლევ ჯგუფში პაციენტების 1%-ში თრომბოციტების რაოდენობა შემცირდა $\leq 50 \times 10^3/\text{მკლ}$ -მდე, მასთან ასოცირებული სისხლდენის მოვლენების გარეშე.

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

12 კვირიან კონტროლირებად კვლევაში რუტინული ლაბორატორიული მონიტორინგის პერიოდში პლაცებოს ჯგუფის პაციენტების 3%-ში და ტოცილიზუმაბის ჯგუფის პაციენტების 1%-ში თრომბოციტების რაოდენობა შემცირდა $\leq 100 \times 10^3/\text{მკლ}$ -მდე.

მიმდინარე ღია გაფართოებულ კვლევაში თრომბოციტების რაოდენობის შემცირება $100 \times 10^3/\text{მკლ-ზე}$ დაბალ მაჩვენებლამდე აღინიშნა ტოცილიზუმაბის ჯგუფის პაციენტების 3%-ში, მასთან ასოცირებული სისხლდენის მოვლენების გარეშე.

ღვიძლის ფერმენტების მომატება

რევმატოიდული ართრიტი

6 თვიანი კონტროლირებადი კლინიკური კვლევების განმავლობაში ალტ/ასტ-ს ნორმის ზედა ზღვარზე 3-ჯერ უფრო მაღალი ტრანზიტორული მომატება ($ALT/AST > 3 \times ULN$) აღინიშნა 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბის ჯგუფის პაციენტების 2.1%-ში, შედარებით მეტოტრექსატის ჯგუფის პაციენტების 4.9%-თან და 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბი + დმარპ-ის ჯგუფის პაციენტების 6.5%-ში, შედარებით პლაცებო + დმარპ-ის ჯგუფის პაციენტების 1.5%-თან. პოტენციურად ჰეპატოტოქსიკური წამლების (მაგ., მეტოტრექსატის) დამატებამ ტოცილიზუმაბის მონოთერაპიაზე ამ ფერმენტების მომატების სიხშირის გაზრდა გამოიწვია. ალტ/ასტ-ს ნორმის ზედა ზღვარზე 5-ჯერ უფრო მაღალი მომატება ($ALT/AST > 5 \times ULN$) აღინიშნებოდა ტოცილიზუმაბით მონოთერაპიაზე მყოფი პაციენტების 0.7%-ში და ტოცილიზუმაბი + დმარპ-ით მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების 1.4%-ში, რომელთა უმრავლესობას შეუწყდა ტოცილიზუმაბით მკურნალობა (*იხ თავები 2.2 დოზირება და მიღების წესი, 2.3.4 ლაბორატორიული გამოკვლევები*). ეს მომატებები არ ასოცირდებოდა პირდაპირი ბილირუბინის კლინიკურად საყურადღებო მატებასთან, ასევე არ იყო ასოცირებული ჰეპატიტის ან ღვიძლის უკმარისობის კლინიკურ გამოვლინებასთან. მთელ საკონტროლო პოპულაციაში რუტინული ლაბორატორიული მონიტორინგის განმავლობაში არაპირდაპირი ბილირუბინის ნორმის ზედა ზღვარზე მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა 6.2% სიხშირით 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბი + დმარპ-ის ჯგუფის პაციენტებში.

მთელ კონტროლირებად და მთელ საკვლევ პოპულაციებში ალტ/ასტ-ს მომატების მოდელი და სიხშირე 6 თვიანი კონტროლირებადი კლინიკური კვლევების დროს გამოვლენილის შესაბამისად შენარჩუნდა.

კვლევაში VI (WA19926), ზომიერიდან მძიმემდე რევმატოიდული ართრიტის და ადრეული რევმატოიდული ართრიტის აქტიური ფორმის მქონე (დაავადების საშუალო ხანგრძლივობა ≤ 6 თვე) მეტოტრექსატით არანამკურნალებ ზრდასრულ პაციენტებში, უფრო ხშირი იყო $ALT > 3 \times ULN$ გარდამავალი მომატება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ALT-ს გარდამავალი მომატება აღინიშნა ორივე ჯგუფში -

როგორც ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებ, ასევე მხოლოდ მეტოტრექსატით ნამკურნალებ პაციენტებში.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

რუტინული ლაბორატორიული კვლევის განმავლობაში ტოცილიზუმაბის საკვლევ ჯგუფში ALT/AST \geq 3 \times ULN გამოვლინდა პაციენტების 3.7%-ში და <1%-ში, შესაბამისად.

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

12 კვირიან კონტროლირებად კვლევაში რუტინული ლაბორატორიული კვლევის განმავლობაში ALT/AST \geq 3 \times ULN გამოვლინდა ტოცილიზუმაბის ჯგუფში პაციენტების 5%-ში და 3%-ში, შესაბამისად, და 0%-ში პლაცებოს ჯგუფში.

მიმდინარე ღია გაფართოებულ კვლევაში ტოცილიზუმაბის ჯგუფში ALT/AST \geq 3 \times ULN აღინიშნა პაციენტების 12%-ში და 4%-ში, შესაბამისად.

ლიპიდური პარამეტრების მომატება

რევმატოიდული ართრიტი

6 თვიან კონტროლირებად კვლევებში ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებ პაციენტებში რუტინული ლაბორატორიული მონიტორინგის დროს აღინიშნა ლიპიდური პარამეტრების (საერთო ქოლესტერინი, LDL, HDL, ტრიგლიცერიდები) მომატება. კლინიკურ კვლევებში ტოცილიზუმაბით ნამკურნალები პაციენტების 24%-ს აღენიშნებოდასაერთო ქოლესტერინის მდგრადი მატება > 6.2 მმოლ/ლ(240 მგ/დლ), მათ შორის 15%-ს აღენიშნებოდა LDL-ის მდგრადი მატება \geq 4.1 მმოლ/ლ (160 მგ/დლ).

პაციენტების უმრავლესობას ათეროგენული ინდექსების ზრდა არ აღენიშნა და მომატებული საერთო ქოლესტერინი დაექვემდებარა ჰიპოლიპიდემიური საშუალებებით მკურნალობას.

მთელ კონტროლირებად და მთელ საკვლევ პოპულაციებში ლიპიდური პარამეტრების მომატების (ტენდენცია) და სიხშირე 6 თვიანი კონტროლირებადი კლინიკური კვლევების დროს გამოვლენილის შესაბამისად შენარჩუნდა.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

რუტინული ლაბორატორიული კვლევის განმავლობაში ტოცილიზუმაბის საკვლევ ჯგუფში საერთო ქოლესტერინის მომატება >1.5-2 \times ULN გამოვლინდა ერთ პაციენტში (0.5%), LDL-ის მომატება >1.5-2 \times ULN გამოვლინდა გამოვლინდა ერთ პაციენტში (0.5%).

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

12 კვირიანკონტროლირებად კვლევაში რუტინული ლაბორატორიული მონიტორინგის განმავლობაში საერთო ქოლესტერინის მომატება $>1.5 \times \text{ULN}$ -დან $2 \times \text{ULN}$ -მდე გამოვლინდა პაციენტების 1.5%-ში ტოცილიზუმაბის ჯგუფში და 0%-ში პლაცებოს ჯგუფში. LDL-ის მომატება $>1.5 \times \text{ULN}$ -დან $2 \times \text{ULN}$ -მდე გამოვლინდა პაციენტების 1.9%-ში ტოცილიზუმაბის ჯგუფში და 0%-ში პლაცებოს ჯგუფში.

მიმდინარე ღია კონტროლირებად გაფართოებულ კვლევაში ლიპიდური პარამეტრების მატების ტენდენცია და სიხშირე 12 კვირიანიკონტროლირებადი კვლევის მონაცემების შესაბამისი დარჩა.

2.6.2 პოსტმარკეტინგული გამოცდილება

უსაფრთხოების პროფილი პოსტმარკეტინგულ პერიოდში კლინიკური კვლევების მონაცემების შესაბამისია, თუ არ ჩავთვლით ანაფილაქსიური რეაქციის ერთ ფატალურ შემთხვევას, რომელიც აღწერილი იყო ტოცილიზუმამით მკურნალობის დროს (*იხ თავები 2.3 წინააღმდეგჩვენებები, 2.4 გაფრთილებები და სიფრთხილის ზომები, 2.4.1 ზოგადი*).

2.7 დოზის გადაჭარბება

ტოცილიზუმაბის დოზის გადაჭარბების შესახებშეზღუდული მონაცემები არსებობს. აღწერილია დოზის შემთხვევითი გადაჭარბების ერთი შემთხვევა, რომლის დროსაც მრავლობითი მიელომის მქონე პაციენტმა ერთჯერადად მიიღო 40 მგ/კგ ტოცილიზუმაბი. წამლის გვერდითი რეაქციები არ გამოვლენილა. სერიოზული გვერდითი მოვლენები არ დაფიქსირდა ჯანმრთელ მოხალისეებში, რომლებმაც 28 მგ/კგ-მდე ტოცილიზუმაბი მიიღეს ერთჯერადი დოზის სახით, თუმცა აღინიშნა დოზის შემზღუდველი ნეიტროპენია.

3 ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ტოცილიზუმაბის კლინიკურ კვლევებში აღინიშნა C რეაქტიული ცილის, ერთთროციტების დალექვის რეაქციის (ედს-ის) და შრატის A ამილოიდის სწრაფი შემცირება. ამასთანავე, აღინიშნა ჰემოგლობინის დონის მატება, რასაც იწვევს ჰეპსიდინის გამომუშავებაზეIL-6-ით განპირობებული ეფექტების შემცირება ტოცილიზუმაბის მიერ, რაც ზრდის რკინის ხელმისაწვდომობას (რაოდენობას).

ჯანმრთელ პირებში ტოცილიზუმაბის 2-დან 28 მგ/კგ-მდე დოზირებისას ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა ყველაზე დაბალ ნიშნულამდე შემცირდა მიღებიდან 3-5 დღეში. შემდგომ ნეიტროფილების რიცხვი დაუბრუნდა საწყის მაჩვენებელს დოზაზე დამოკიდებულების მიხედვით. ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობის ცვალებადობის მსგავსი ტენდენცია გამოვლინდა ტოცილიზუმაბის მიღების შემდეგ რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში (*იხ. თავი 2.4.4 ლაბორატორიული გამოკვლევები*).

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

ტოცილიზუმაბი არის რეკომბინანტული ჰუმანიზებული ადამიანის ინტერლეიკინ-6 (IL-6) რეცეპტორების საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეული და მიეკუთვნება იმუნოგლობულინების (Ig) IgG₁ ქვეკლასს. ტოცილიზუმაბი შერჩევითად უკავშირდება როგორც ხსნად, ისე მემბრანულ IL-6 რეცეპტორებს (sIL-6R და mIL-6R) და როგორც აღმოჩნდა, თრგუნავს sIL-6R და mIL-6R რეცეპტორებით განპირობებული სიგნალების გადაცემას. IL-6მრავალფუნქციური ციტოკინია, რომელიც გამოიშვება სხვადასხვა ტიპის უჯრედების მიერ, რომლებიც ჩართულნი არიან როგორც ადგილობრივ პარაკრინულ ფუნქციაში, ისე სისტემური ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური პროცესების რეგულაციაში, როგორცაა იმუნოგლობულინების სეკრეციის ინდუქცია, T-უჯრედების აქტივაცია, ღვიძლის მწვავე ფაზის პროტეინების ინდუქცია და ჰემოპოეზის სტიმულაცია. IL-6 მონაწილეობს დაავადებების, მათ შორის ანთებითი დაავადებების, ოსტეოპოროზის და სიმსივნური დაავადებების პათოგენეზში.

არ არის გამორიცხული, რომ ტოცილიზუმაბი გავლენას ახდენს ორგანიზმის თავდაცვის უნარიანობაზე ინფექციებისა და ავთვისებიანი წარმონაქმნების წინააღმდეგ. ავთვისებიანი წარმონაქმნების განვითარების დათრგუნვაში IL-6 რეცეპტორების როლი ცნობილი არ არის.

3.1.2 კლინიკური/ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევები

რევმატოიდული ართრიტი

ტოცილიზუმაბის ეფექტიანობა რევმატოიდული ართრიტის ნიშნების და სიმპტომების შემსუბუქებაში შესწავლილ იქნა 5 რანდომიზებულ, ორმაგად-ბრმა, მულტიცენტრულ კვლევაში. I-V კვლევებში ჩართული იყვნენ ≥ 18 წლის ასაკის პაციენტები ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეჯის კრიტერიუმებით

დიაგნოსტირებული აქტიური რევმატოიდული ართრიტით, რომელთაც საწყის ეტაპზე ჰქონდათ მინიმუმ 8 მტკივნეული და 6 შეშუპებული სახსარი.

ტოცილიზუმაბს დებულობდნენ ინტრავენურად ყოველ 4 კვირაში ერთხელ მონოთერაპიის სახით (I კვლევა), მეთოტრექსატთან (MTX) (II, III, V კვლევები) ან სხვა, დაავადების მამოდიფიცირებელ ანტირევმატიულ პრეპარატებთან (დმარპ-ები) (IV კვლევა) კომბინაციაში.

I კვლევაში შესწავლილ იქნა 673 პაციენტი, რომლებიც რანდომიზაციის დაწყებამდე 6 თვის მანძილზე არ იყვნენ ნამკურნალები MTX-ით და რომელთაც MTX-ით წინა მკურნალობა არ შეუწყვეტიათ კლინიკურად მნიშვნელოვანი ტოქსიკური ეფექტების ან მკურნალობაზე პასუხის არარსებობის გამო. პაციენტების უმრავლესობას (67%) MTX მანამდე მიღებული არ ჰქონდა. 8 მგ/კგ დოზით ტოცილიზუმაბის მიღება ხდებოდა 4 კვირაში ერთხელ მონოთერაპიის სახით. შედარების ჯგუფში იყენებდნენ MTX-ს კვირაში ერთხელ 8 კვირის განმავლობაში (დოზის ტიტრაცია ხდებოდა 7.5 მგ-დან მაქსიმუმ 20 მგ-მდე კვირაში, 8 კვირის განმავლობაში). ძირითადი სამიზნე იყო იმ პაციენტების პროცენტული წილი, რომლებმაც მიაღწიეს ACR20 პასუხს 24-ეკვირის ბოლოს.

II კვლევაში შეფასებულ იქნა 1196 პაციენტი, რომელთაც ადეკვატური კლინიკური პასუხიარ ჰქონდათ MTX-ზე. ტოცილიზუმაბის 4 მგ/კგ, ან 8 მგ/კგ, ან პლაცებო გამოიყენებოდა ყოველ 4 კვირაში ერთხელ ბრმა თერაპიის სახით 52 კვირის განმავლობაში MTX-ის სტაბილურ რეჟიმთან კომბინაციაში (10-25 მგ კვირაში ერთხელ). ძირითადი სამიზნე 24-ე კვირის ბოლოს იყო იმ პაციენტების პროცენტული წილი, რომლებმაც მიაღწიეს ACR20 პასუხისკრიტერიუმებს. 52-ე კვირისთვის თანმხლები საბოლოო წერტილები იყო სახსრების დაზიანების პრევენცია და ფიზიკური ფუნქციის გაუმჯობესება.

III კვლევაში შეფასებულ იქნა 623 პაციენტი, რომელთაც არაადეკვატური კლინიკური პასუხი ჰქონდათ MTX-ზე. ტოცილიზუმაბის 4 მგ/კგ, ან 8 მგ/კგ, ან პლაცებო გამოიყენებოდა ყოველ 4 კვირაში ერთხელ MTX-ის სტაბილურ რეჟიმთან კომბინაციაში (10-25 მგ კვირაში ერთხელ). IV კვლევაში შეფასებულ იქნა 1220 პაციენტი, რომელთაც არაადეკვატური პასუხი ჰქონდათ არსებულ რევმატოლოგიურ მკურნალობაზე, რომელშიც შედიოდა ერთი ან მეტი დმარპ. ტოცილიზუმაბის 8 მგ/კგ ან პლაცებო გამოიყენებოდა ყოველ 4 კვირაში ერთხელ MTX-ის სტაბილურ რეჟიმთან კომბინაციაში. V კვლევაში შეფასებულ იქნა 499 პაციენტი, რომელთაც ჰქონდათ არაადეკვატური პასუხი ან აუტანლობა ერთი ან რამდენიმე სნფ (სიმსივნის ნეკროზის

ფაქტორის) საწინააღმდეგო (anti-TNF) თერაპიაზე. **სნფ** საწინააღმდეგო პრეპარატის გამოყენება შეწყდა რანდომიზაციამდე. ტოცილიზუმაბის 4 მგ/კგ, ან 8 მგ/კგ, ან პლაცებო გამოიყენებოდა ყოველ 4 კვირაში ერთხელ MTX-ის სტაბილურ რეჟიმთან კომბინაციაში (10-25 მგ კვირაში ერთხელ). III-V კვლევების ძირითადი სამიზნე იყო იმ პაციენტების პროცენტული წილი, რომლებმაც მიაღწიეს ACR20 პასუხს 24-ე კვირის ბოლოს.

პაციენტების პროცენტული რაოდენობა, რომლებმაც მიაღწიეს ACR20, 50 და 70 პასუხებს I-V კვლევებში, მოცემულია ცხრილში 2.

ცხრილი 2. ACR პასუხები MTX/პლაცებოთი კონტროლბად კვლევებში (პაციენტების პროცენტული მაჩვენებელი)

პასუხის სიხშირე	I კვლევა MTX-ით არა- ნამკურნალები		II კვლევა არაადეკვატური პასუხი MTX-ზე		III კვლევა არაადეკვატური პასუხი MTX-ზე		IV კვლევა არაადეკვატური პასუხი DMARD-ზე		V კვლევა არაადეკვატური პასუხი TNF-ის ბლოკატორებზე	
	TCZ8მგ/ კგ	MTX	TCZ 8მგ/კგ +MTX	პლაცებო + MTX	TCZ8მგ/ კგ+MTX	პლაცებო + MTX	TCZ8 მგ/კგ +DMAR D	პლაცებო + DMARD	TCZ 8 მგ/კგ +MTX	პლაცებო + MTX
	N=286	N=284	N= 398	N=393	N= 205	N=204	N=803	N=413	N=170	N=158
ACR20										
24-ე კვირა	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52-ე კვირა			56%***	25%						
ACR50										
24-ე კვირა	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52-ე კვირა			36 %***	10%						
ACR70										
24-ე კვირა	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%

52-ე კვირა			20%***	4%						
MCR† 52-ე კვირამდე			7%	1%						

TCZ = ტოცილიზუმაბი

* $p < 0.05$, ტოცილიზუმაბი vs. პლაცებო+MTX/DMARD

** $p < 0.01$, ტოცილიზუმაბი vs. პლაცებო+MTX/DMARD

*** $p < 0.0001$, ტოცილიზუმაბი vs. პლაცებო+MTX/DMARD

† MCR = (major clinical response) დიდი კლინიკური პასუხი, განსაზღვრული როგორც ACR70 პასუხი, რომელიც შენარჩუნებულია ნებისმიერ თანამიმდევრულ 24 კვირიან ან მეტი ხანგრძლივობის პერიოდში.

მე-6 თვის ბოლოს ყველა კვლევაში 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებ პაციენტებს სტატისტიკურად სარწმუნო ACR20, 50 და 70 პასუხების უფრო მაღალი სიხშირეები ჰქონდათ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. პაციენტებში მკურნალობის ეფექტი თანაბარი იყო რევმატოიდული ფაქტორის სტატუსის, ასაკის, სქესის, რასის, წინა ჩატარებული მკურნალობების რაოდენობის და ავადმყოფობის სტატუსის მიუხედავად. პასუხის დადგომის სისწრაფე მაღალი იყო (უკვე მე-2 კვირიდან) და პასუხის მნიშვნელობა უმჯობესდებოდა მკურნალობის ხანგრძლივობასთან ერთად. ხანგრძლივი მყარი პასუხი შენარჩუნდა 18 თვის მანძილზე მიმდინარე ღია გაფართოებულ კვლევებში (კვლევები I, III, V).

ყველა კვლევაში მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება იქნა მიღებული 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებ პაციენტებში ACR პასუხის ყველა ცალკეული კომპონენტის მხრივ (მტკივნეული და შეშუპებული სახსრების რაოდენობა, პაციენტების და ექიმის ზოგადი შეფასება, ინვალიდობის (შრომისუუნარობის) ინდექსის მაჩვენებელი (HAQ), ტკივილის შეფასება და C რეაქტიული ცილა) შედარებით იმ პაციენტებთან, რომლებიც პლაცებო +მეთოტრექსატი/დმარპ-ებს ღებულობდნენ.

8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებ პაციენტებს დაავადების აქტიურობის მაჩვენებელი (DAS28) უფრო მეტად შეუმცირდათ სტატისტიკურად სარწმუნოდ, ვიდრე იმ პაციენტებს, რომლებიც პლაცებო + დმარპ-ით იტარებდნენ მკურნალობას. კარგი და საშუალო EULAR მაჩვენებლები ტოცილიზუმაბით ნამკურნალები გაცილებით მეტი პაციენტის მიერ იქნა მიღწეული პლაცებო + დმარპ-ით ნამკურნალებ პაციენტებთან შედარებით (ცხრილი 3).

ცხრილი 3. ჯვარედინი კვლევების 24-ე კვირის DAS და EULAR პასუხების შედარება

I კვლევა MTX-ით არანამკურნალები		II კვლევა არაადექვატური პასუხი MTX-ზე		III კვლევა არაადექვატური პასუხი MTX-ზე		IV კვლევა არაადექვატური პასუხი DMARD-ზე		V კვლევა არაადექვატური პასუხი TNF-ის ბლოკატორებზე	
TCZ 8 მგ/კგ N=286	MTX N=284	TCZ 8 მგ/კგ +MTX N= 398	პლაცებო + MTX N=393	TCZ 8 მგ/კგ +MTX N= 205	პლაცებო+ MTX N=204	TCZ 8 მგ/კგ + DMARD N=803	პლაცებო+ DMARD N=413	TCZ 8 მგ/კგ +MTX N=170	პლაცებო +MTX N=158

ცვლილება DAS28-ში [საშუალო (კორექტირებული საშუალო (სტანდარტული ცდომილება))]

24-ე kvira	-3.31 (0.12)	-2.05 (0.12)	-3.11 (0.09)***	-1.45 (0.11)	-3.43 (0.12)**	-1.55 (0.15)	-3.17 (0.07)***	-1.16 (0.09)	-3.16 (0.14)	-0.95 (0.22)
---------------	-----------------	-----------------	--------------------	--------------	-------------------	--------------	--------------------	--------------	-----------------	-----------------

DAS პასუხი < 2.6 (%)

24-ე kvira	33.6%	12.1%	≠33.3%* **	3.8%	27.5%* **	0.8%	30.2%***	3.4%	30.1% ***	1.6%
---------------	-------	-------	---------------	------	--------------	------	----------	------	--------------	------

EULAR პასუხი (%)

arcerTi	18%	35%	26%	65%	20%	65%	20%	62%	32%	84%
saSualo	42%	48%	34%	29%	41%	32%	40%	33%	31%	15%
kargi†	40%	17%	41%***	6%	38%***	3%	40%***	4%	37%***	2%

TCZ = ტოცილიზუმაბი

† p მარჯვენა მხარეს შედარებას ყველა EULAR კატეგორიებს შორის

* $p < 0.05$, ტოცილიზუმაბი vs პლაცებო+MTX/DMARD

** $p < 0.01$, ტოცილიზუმაბი vs პლაცებო+MTX/DMARD

*** $p < 0.0001$, ტოცილიზუმაბი vs პლაცებო+MTX/DMARD

≠ II კვლევაში 52-ე კვირას DAS28<2.6 მიაღწია პაციენტების 47%-მა, ხოლო 24-ე კვირას პაციენტების 33%-მა.

დიდი კლინიკური პასუხი

ტოცილიზუმაბი/მეთოტრექსატით 2 წლიანი მკურნალობის შემდეგ პაციენტების 14%-მა მიაღწია დიდ კლინიკურ პასუხს (ACR70 პასუხი, რომელიც შენარჩუნებულია 24 კვირის ან მეტი ხნის განმავლობაში).

რადიოგრაფიული პასუხი

II კვლევაში პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ არაადეკვატური პასუხი მეთოტრექსატზე, სახსრის სტრუქტურული დაზიანების დათრგუნვა შეფასდა რადიოგრაფიულად და გამოისახა Sharp-ის მოდიფიცირებული ტოტალური ინდექსის და მისი კომპონენტების, ეროზიის ინდექსის და სასახსრე ნაპრალის შევიწროების ინდექსის ცვლილებების სახით. რადიოგრაფიულად გამოსახული სახსრის სტრუქტურული დაზიანების დათრგუნვის პროგრესია მნიშვნელოვნად ნაკლები იყო იმ პაციენტებში, რომლებიც ღებულობდნენ ტოცილიზუმაბს, საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით (იხ. ცხრილი 4).

II კვლევის ღია გაფართოებულ ფაზაში სახსრის სტრუქტურული დაზიანების პროგრესიის დათრგუნვა ტოცილიზუმაბი/მეთოტრექსატით ნამკურნალებ პაციენტებში შენარჩუნდა მკურნალობის მეორე წელიწადში.

ცხრილი 4. საშუალო რადიოგრაფიული ცვლილებები 52-ე და 104-ე კვირის ბოლოს II კვლევაში

	პლაცებო + მეთოტრექსატი (+ ტოცილიზუმაბი არჩევით მე-16 კვირიდან)	ტოცილიზუმაბი 8 მგ/კგ + მეთოტრექსატი
ცვლილებები საწყისი ეტაპიდან 52-ე კვირამდე		
N	294	353
Sharp-Genant –ის ტოტალური ინდექსი	1.17	0.25
ეროზიის ინდექსი	0.76	0.15
JSN –ის ინდექსი	0.41	0.10
ცვლილება 52-ე კვირიდან 104-ე კვირამდე		
N	294	353
Sharp-Genant –ის ტოტალური ინდექსი	0.79	0.12
ეროზიის ინდექსი	0.48	0.07
JSN –ის ინდექსი	0.31	0.05

JSN – Joint space narrowing (სასახსრენაპრალის შევიწროება)

ყველა წარმოდგენილი მონაცემი ერთად იქნა წაკითხული მე-2 კამპანიის დროს, რომელიც მოიცავდა შემდეგი ეტაპების შეფასებებს: საწყისი ეტაპი, 24-ე კვირა, 52-ე კვირა, მე-80 კვირა, 104-ე კვირა და 104-ე კვირის ვიზიტამდე აღებული სამედიცინო მონაცემები კვლევიდან ვადამდელიგამოთიშვის ან პრეპარატის თერაპიული ეფექტის დაქვეითების („escape“ (გაქცევის ?) ფენომენი) შემთხვევაში.

ტოცილიზუმაბი/მეთოტრექსატიტ მკურნალობიდან 1 წლის შემდეგ პაციენტების 83%-ს არ აღენიშნა სტრუქტურული დაზიანების პროგრესია, რაც განისაზღვრა TSS (Total Symptom Score) მაჩვენებლის ნულოვანი ან ნაკლები ცვლილებით, შედარებით 67%-თან პლაცებო/მეთოტრექსატიტ ნამკურნალები პაციენტების ჯგუფში. ეს მონაცემები უცვლელი დარჩა მკურნალობიდან 2 წლის შემდეგ (83%). 52-ე კვირიდან 104-ე კვირამდე პროგრესია არ აღმოაჩნდა პაციენტების ოთხმოცდაცამეტ პროცენტს (93%).

გამოსავალი ცხოვრების ხარისხის თვალსაზრისით

8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებ პაციენტებში (მონოთერაპია ან კომბინაცია დმარკ-ებთან), მეთოტრექსატი/დმარკ-ებით ნამკურნალებ პაციენტებთან შედარებით გამოვლინდა კლინიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება შრომის უუნარობის ინდექსის (HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index, ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარის შრომისუუნარობის ინდექსი), დადლილობის (FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue, ქრონიკული დაავადების თერაპიის ფუნქციური შეფასება, დადლილობა) მხრივ და გაუმჯობესება კითხვარის მოკლე ფორმის SF-36 (Short Form 36) როგორც ფიზიკური (PCS, Physical Component Summary), ისე ფსიქიკური (MCS, Mental Component Summary) სფეროში (ცხრილი 5).

ყველა კვლევაში 24-ე კვირას პაციენტების პროცენტული წილი, რომელთაც HAQ-DI კითხვარის მიხედვით კლინიკურად საყურადღებო გაუმჯობესება აღმოაჩნდათ (რაც განისაზღვრა ინდივიდუალური ტოტალური ინდექსის >0.25 დაქვეითებით), მნიშვნელოვნად მაღალი იყო 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებ პაციენტებს შორის, ვიდრე იმ პაციენტებს შორის, რომლებიც ღებულობდნენ პლაცებო + მეთოტრექსატი/დმარკ-ებს. II კვლევის დია პერიოდში ფიზიკური ფუნქციის გაუმჯობესება შენარჩუნდა 2 წლამდე პერიოდში.

ცხრილი 5. SF-36, HAQ და FACIT-დადლილობის პასუხების შედარება 24-ე კვირის ბოლოს

I კვლევა MTX-ით არანამკურნალები		II კვლევა არაადექვატური პასუხი MTX-ზე		III კვლევა არაადექვატური პასუხი MTX-ზე		IV კვლევა არაადექვატური პასუხი DMARD-ზე		V კვლევა არაადექვატური პასუხი TNF-ის ბლოკატორებზე	
TCZ 8 მგ/კგ N=286	MTX N=284	TCZ 8 მგ/კგ +MTX N=398	პლაცებო + MTX N=393	TCZ 8 მგ/კგ +MTX N=205	პლაცებო + MTX N=204	TCZ 8 მგ/კგ +DMARD N=803	პლაცებო +DMARD N=413	TCZ 8 მგ/კგ +MTX N=170	პლაცებო + MTX N=158
ცვლილება PCS-ში [საშუალო (კორექტირებული საშუალო (სტანდარტული ცდომილება))]									
10.2 (0.7)	8.4 (0.7)	8.1 (0.6)**	5.6 (0.7)	9.5 (0.8)***	5.0 (1.0)	8.9 (0.4)***	4.1 (0.6)	8.0 (0.9)**	2.2 (1.3)

ცვლილება MCS- ში [საშუალო (კორექტირებული საშუალო (სტანდარტული ცდომილება))]									
6.7 (0.9)	5.0 (0.9)	4.2 (0.8)	2.8 (0.9)	7.3 (1.1)**	2.7 (1.3)	5.3 (0.6)**	2.3 (0.7)	4.1 (1.3)	4.1 (1.9)
ცვლილება HAQ-DI-ში [საშუალო (კორექტირებული საშუალო (სტანდარტული ცდომილება))]									
-0.70 (0.05)	-0.52 (0.05)	-0.5 (0.04)**	-0.3 (0.04)	-0.55 (0.06)**	-0.34 (0.07)	-0.47 (0.03)***	-0.2 (0.03)	-0.39 (0.05)***	-0.05 (0.07)
ცვლილება FACIT-დადლილობაში [საშუალო (კორექტირებული საშუალო (სტანდარტული ცდომილება))]									
9.3 (0.8)	7.0 (0.8)	6.4 (0.7)	5.4 (0.8)	8.6 (0.9)***	4.0 (1.0)	8.0 (0.5)***	3.6 (0.7)	8.8 (1.0)*	4.2(1.6)

TCZ = ტოცილიზუმაბი

* $p < 0.05$, ტოცილიზუმაბი vs პლაცებო+MTX/DMARD

** $p < 0.01$, ტოცილიზუმაბი vs პლაცებო+MTX/DMARD

*** $p < 0.0001$, ტოცილიზუმაბი vs პლაცებო+MTX/DMARD

II კვლევაში PCS-ის, MCS-ისა და FACIT-დადლილობის კითხვარებში 52-ე კვირას 8 მგ/კგ TCZ-ის ჯგუფში იყო 10.1***, 5.4 და 8.4**, შესაბამისად, ხოლო პლაცებო + MTX-ის ჯგუფში 5.6, 3.8 და 5.5 შესაბამისად. 52-ე კვირას HAQ-DI-ში საშუალო ცვლილება იყო -0.58 TCZ 8 მგ/კგ + MTX ჯგუფში, ხოლო პლაცებო+ MTX ჯგუფში იყო -0.39. HAQ-DI-ში საშუალო ცვლილება შენარჩუნდა 104-ე კვირას TCZ 8 მგ/კგ + MTX ჯგუფში (-0.61).

ლაბორატორიული შეფასებები

8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბით დმარპ/მეთოტრექსატთან კომბინაციაში ან მონოთერაპიის სახით მკურნალობის შედეგად ჰემოგლობინის დონის სტატისტიკურად მკვეთრად სარწმუნო გაუმჯობესება იქნა მიღებული, შედარებით პლაცებო + მეთოტრექსატი/დმარპ-ის ჯგუფთან ($p < 0.0001$), 24-ე კვირას. გაუმჯობესების საუკეთესო მაჩვენებელი აღინიშნა რევმატოიდულ ართრიტთან ასოცირებული ქრონიკული ანემიის მქონე პაციენტებში. ჰემოგლობინის საშუალო დონეების მომატება მოხდა მე-2 კვირას და შენარჩუნდა ნორმის ფარგლებში 24-ე კვირის ბოლომდე.

ტოცილიზუმაბის მიღების შემდეგ სწრაფად განვითარდა მწვავე ფაზის რეაქტანტების, C რეაქტიული ცილის, ედს-ის და შრატის A ამილოიდის საშუალო მაჩვენებლების მნიშვნელოვანი შემცირება. მწვავე ფაზის რეაქტანტებზე ზეგავლენასთან ერთად, ტოცილიზუმაბით მკურნალობა ასოცირებული იყო თრომბოციტების რიცხვის ნორმის დიაპაზონში დაქვეითებასთან.

მეთოტრექსატით არანამკურნალები ადრეული რევმატოიდული ართრიტი

კვლევა WA19926, მიმდინარეობდა 2 წლის განმავლობაში. კვლევის 52 კვირაზე ჩატარდა პირველადი ანალიზი და შეფასდა ზომიერი, მძიმე და ადრეული რევმატოიდული ართრიტის აქტიური ფორმის (დაავადების ხანგრძლივობა ≤ 6 თვე) მქონე 1162 მეტოტრექსატით არანამკურნალები ზრდასრული პაციენტი. კვლევაში ჩართული პაციენტები იღებდნენ 4 და 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბს ინტრავენურად, ოთხ კვირაში ერთხელ მეტოტრექსატთან კომბინაციაში, ან 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბს მონოთერაპიის სახით ან მეტოტრექსატს მონოთერაპიის სახით. კვლევაში შეფასდა მკურნალობის ეფექტურობა დაავადების სიმკვთომების შემცირების და სახსრების დაზიანების პროგრესირების ხარისხის მიხედვით მკურნალობის 104 კვირაზე. კვლევის პირველად სამიზნეს წარმოადგენდა იმ პაციენტების თანაფარდობა, რომელმაც 24 კვირაზე მიაღწიეს DAS28-ს რემისიას ($DAS28 < 2.6$). მნიშვნელოვნად მეტ შემთხვევაში იქნა მიღწეული პირველადი სამიზნე იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბს მეტოტრექსატთან კომბინაციაში და ტოცილიზუმაბს მონოთერაპიის სახით, შედარებით იმ პაციენტებთან, რომლებიც იღებდნენ მეტოტრექსატს მონოთერაპიის სახით. იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბს მეტოტრექსატთან კომბინაციაში, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი შედეგები შეინიშნებოდა კვლევის მეორადი სამიზნეების მიღწევის მხრივაც. ჯგუფში, რომელშიც პაციენტები იღებდნენ ტოცილიზუმაბს მონოთერაპიის სახით, რაოდენობრივად მეტ შემთხვევაში იყო მიღწეული კვლევის ყველა მეორადი სამიზნეები (მათ შორის რადიოგრაფიული პასუხები), შედარებით იმ ჯგუფთან, რომელშიც პაციენტები მხოლოდ მეტოტრექსატს იღებდნენ. ამ კვლევაში ასევე შეფასდა რემისია ACR/EULAR-ს მიხედვით (Boolean და Index), და უფრო მეტი დადებითი პასუხები იქნა ნანახი ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებ ჯგუფებში. კვლევის შედეგები მოცემულია ქვემოთცხრილში 6.

ცხრილი 6. კვლევის WA19926 ეფექტურობის მაჩვენებლები ადრეული რევმატოიდული ართრიტის მქონე მეტოტრექსატით არანამკურნალებ პაციენტებში.

		ტოცილიზუმაზი 8 მგ/კგ + მეტოტრექსატი N=290	ტოცილიზუმაზი 8 მგ/კგ + პლაცებო N=292	პლაცებო + მეტოტრექსატი N=287
პირველადი სამიზნე				
DAS28 რემისია				
კვირა 24	n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	43 (15.0)
ძირითადი მეორადი სამიზნეები				
DAS 28 რემისია				
კვირა 52	n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	56 (19.5)
ACR				
კვირა 24	ACR20, n (%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	187 (65.2)
	ACR50, n (%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	124 (43.2)
	ACR70, n (%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	73 (25.4)
კვირა 52	ACR20, n (%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	164 (57.1)
	ACR50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	117 (40.8)
	ACR70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	83 (28.9)
HAQ-DI ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარის შრომისუნარობის ინდექსი (adjusted mean change from baseline /კორექტირებული საშუალო ცვლილება საწყისი მაჩვენებლიდან)				
კვირა 52		-0.81*	-0.67	-0.64
რადიოგრაფიული სამიზნე (საშუალო ცვლილება საწყისი მაჩვენებლიდან)				
კვირა 52	mTSS	0.08***	0.26	1.14
	ეროზიის ინდექსი	0.05**	0.15	0.63
	JSN	0.03	0.11	0.51
რადიოგრაფიული პროგრესირების დათრგუნვა n (%) (ცვლილება საწყისთან შედარებით, mTSS of ≤0)		226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	194 (73)
სხვა საძიებო სამიზნეები				
კვირა 24: ACR/EULAR Boolean-ს რემისია, n (%)		47 (18.4) [‡]	38 (14.2)	25 (10.0)
ACR/EULAR Index-ს რემისია, n (%)		73 (28.5) [‡]	60 (22.6)	41 (16.4)
კვირა 52: ACR/EULAR Boolean-ს რემისია, n (%)		59 (25.7) [‡]	43 (18.7)	34 (15.5)
ACR/EULAR Index-ს რემისია, n (%)		83 (36.1) [‡]	69 (30.0)	49 (22.4)

mTSS – Sharp-ის მოდიფიცირებული ტოტალური ინდექსი

JSN - სასახსრე ნაპრალის შევიწროების ინდექსის

ყველა მირებული შედეგი მოცემულია vs პლაცებო + მეტოტრექსატი ***p≤0.0001; **p<0.001; *p<0.05;

‡p-მაჩვენებელი< 0.05 vs. პლაცებო + მეტოტრექსატი, მაგრამ სამიზნე იყო საძიებო(exploratory) (არ შედიოდა სტატისტიკური ტესტირების იერარქიაში და ამიტომ არ იყო გამოთვლილი ჯერადობა)

მონოთერაპია: ტოცილიზუმაბი versus ადალიმუმაბი

კვლევაში WA19924 მონაწილეობდა რევემატოიდული ართრიტის მქონე 326 პაციენტი, რომელთაც აღნიშნათ მეტოტრექსატის აუტანლობა ან რომელთა შემთხვევაშიც არამიზანშეწონილად ჩაითვალა მეტოტრექსატით მკურნალობა (მათ შორის მეტოტრექსატით მკურნალობაზე არამოპასუხეები). ტოცილიზუმაბის ჯგუფში პაციენტები იღებდნენ 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბს ინტრავენური ინფუზიის სახით ოთხ კვირაში ერთხელ და პლაცებოს კანქვეშ ინექციებს ორ კვირაში ერთხელ. ადალიმუმაბის ჯგუფში პაციენტები იღებდნენ 40 მგ ადალიმუმაბს კანქვეშა ინექციების სახით და ოთხ კვირაში ერთხელ ინტრავენურად იღებდნენ პლაცებოს.

ტოცილიზუმაბის ჯგუფში, ადალიმუმაბის ჯგუფთან შედარებით, დაფიქსირდა სამკურნალო ეფექტის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უპირატესობა. ტოცილიზუმაბის ჯგუფში მკურნალობის დაწყებიდან 24-კვირამდე პერიოდში დაავადების აქტივობის კონტროლის უკეთესი მაჩვენებლები დაფიქსირდა: კვლევის პირველადი სამიზნე DAS28 და ყველა მეორადი სამიზნე (იხ. ცხრილი 7).

ცხრილი 7. კვლევა WA 19924-ის ეფექტურობის მონაცემები

	ადალიმუმაბი+ პლაცებო (ივ) N = 162	ტოცილიზუმაბი + პლაცებო (კვ) N = 163	p-მაჩვენებელი ^(ა)
პირველადი სამიზნე - საშუალო ცვლილება საწყისი მაჩვენებლიდან 24-კვირამდე			
DAS28 (დადგენილი საშუალო მაჩვენებელი)	-1.8	-3.3	
განსხვავება დადგენილსაშუალო მაჩვენებელში(95% CI)		-1.5 (-1.8, -1.1)	<0.0001
მეორადი სამიზნე - მოპასუხეები 24-კვირაზე ^(ბ)			
DAS28 < 2.6, N (%)	18 (10.5)	65 (39.9)	<0.0001
DAS28 ≤ 3.2, N (%)	32 (19.8)	84 (51.5)	<0.0001
ACR20 პასუხი, N (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
ACR50 პასუხი, N (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
ACR70პასუხი, N (%)	29 (17.9)	53 (32.5)	0.0023

^აp-მაჩვენებელი კვლევის ყველა სამიზნისათვის დაკორექტირდა რეგიონის და რევემატოიდული ართრიტის ხანგრძლივობის მიხედვით და, დამატებით, ყველა განგრძობითი სამიზნისათვის საწყისი მაჩვენებლის მიხედვით.

^ბმონაცემებისთვის, რომლებც აკლდა, გამოყენებული იყო არამოპასუხის დაბრმავება (Non-responder Imputation). ჯერადობა გამოითვლება Bonferroni-Holm-ის პროცედურის მიხედვით.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

ტოცილიზუმაბის ეფექტურობა პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე ბავშვების მკურნალობაში შეფასებულ იქნა სამ-ეტაპიან კვლევაში, მათ შორის ერთი ეტაპი მიმდინარეობდა ღიად. პირველი ეტაპი მოიცავდა ტოცილიზუმაბით 16-კვირიან აქტიურ მკურნალობას (N=188), რომელსაც თან სდევდა მეორე ეტაპი - 24-კვირიანი რანდომიზებული ორმაგი-ბრმა პლაცებო კონტროლირებადი კვლევა შემდგომი გამოთიშვით (ITT, N=163). შემდგომი მესამე ეტაპი მოიცავდა 64 კვირის ხანგრძლივობის ღია კვლევას. კვლევაში ჩართული ≥ 30 კგ წონის მქონე პაციენტები იღებდნენ 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბს გაყოფილს 4 მიღებად. <30 კგ წონის მქონე პაციენტები რანდომიზებული იყვნენ 1:1 და იღებდნენ 8 მგ/კგ ან 10 მგ/კგ ტოცილიზუმაბს გაყოფილს 4 დოზად, ინტრავენურად ოთხ კვირაში ერთხელ. პაციენტები, რომლებმაც კვლევის პირველი ეტაპის დასრულებისას მე-16 კვირაზე მიაღწიეს სულ მცირე JIA ACR30 პასუხს საწყის მაჩვენებელთან შედარებით, ერთვებოდნენ კვლევის მეორე ეტაპში. მეორე ეტაპზე პაციენტები რანდომიზებული იყვნენ ტოცილიზუმაბის (იღებდნენ იმავე დოზას, რასაც პირველ ეტაპზე) და პლაცებოს ჯგუფებში და თანაფარდობით 1:1 განაწილდნენ მეტოტრექსატის და კორტიკოსტეროიდების კონკურენტული მიღების მიხედვით. მეორე ეტაპში ჩართულმა თითოეულმა პაციენტმა განაგრძო კვლევა 40 კვირამდე ან დამაკმაყოფილებელი JIA ACR30 მკაფიო კრიტერიუმის მიღწევამდე (დაახლოებით მე-16 კვირისთვის) და შემდეგ გამოეთიშა კვლევას.

პირველად სამიზნეს წარმოადგენდა JIAACR30 მკაფიო კრიტერიუმის მქონე პაციენტების თანაფარდობა მე-40 კვირაზე და მე-16 კვირაზე. JIAACR30 კრიტერიუმი არ იქნა მიღწეული პლაცებოს ჯგუფში შემთხვევათა 48.1%-ში (39/81), ტოცილიზუმაბის ჯგუფში შემთხვევათა 25.6%-ში (21/82). ორ ჯგუფს შორის დაფიქსირებული განსხვავება იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ($p=0.0024$).

პირველი ეტაპის დასასრულისთვის JIA ACR30/50/70/90 პასუხები რეგისტრირებული იყო შემთხვევათა 89.4%, 83.0%, 62.2%, და 26.1%, შესაბამისად.

პაციენტების პროცენტული რაოდენობა, რომელთაც გამოთიშვის ფაზის დროს (კვლევის მეორე ეტაპზე) მე-40 კვირის ბოლოს მიაღწიეს JIA ACR30,50 და 70 პასუხებს, იხილეთ ცხრილში 8.

ცხრილი 8. JIA ACR პასუხების სიხშირე მე-40 კვირის ბოლოს საწყის მაჩვენებელთან შედარებით (პაციენტების პროცენტული მაჩვენებელი)

პასუხი	ტოცილიზუმაბი N=82	პლაცებო N=81
JIA ACR30	74.4% [†]	54.3% [†]
JIA ACR50	73.2% [†]	51.9% [†]
JIA ACR70	64.6% [†]	42.0% [†]

[†] $p < 0.01$, ტოცილიზუმაბის. პლაცებო

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

ტოცილიზუმაბის ეფექტურობა აქტიური სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მკურნალობაში შეფასებულ იქნა 12 კვირიან რანდომიზებულ, ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლორებადკვლევაში, ორ პარალელურ ჯგუფში. პაციენტები (მეთოტრექსატთან ერთად ან მის გარეშე მკურნალობაზე) რანდომიზებული იყვნენ (ტოცილიზუმაბი:პლაცებო = 2:1) ორიდან ერთ-ერთ ჯგუფში. 75 პაციენტს უტარდებოდა ტოცილიზუმაბის ინფუზიები ყოველ ორ კვირაში ერთხელ, ≥ 30 კგ წონის პაციენტებს 8 მგ/კგ დოზით, და < 30 კგ წონის პაციენტებს 12 მგ/კგ დოზით, ხოლო 37 პაციენტს განესაზღვრა პლაცებოს ინფუზიები ყოველ ორ კვირაში ერთხელ. კორტიკოსტეროიდების დოზის შემცირება შესაძლებელი იყო მეექვსე კვირიდან იმ პაციენტებისთვის, რომლებმაც მიაღწიეს JIA ACR70 პასუხს. 12 კვირის შემდეგ ან დაავადების გაუარესებიდან გამომდინარე *პრეპარატის თერაპიული ეფექტის დაქვეითების („escape“)* ფენომენი შემთხვევაში, პაციენტებს მკურნალობა უტარდებოდათ ღია გაფართოებულ ფაზაში წონის შესაბამისი დოზირებით.

ძირითადი სამიზნე იყო იმ პაციენტების პროცენტული წილის განსაზღვრა მინიმუმ 30 %-იანი გაუმჯობესებით JIA ACR core set-ში (ძირითად ნაკრებში) (JIA ACR30 პასუხი) მე-12 კვირის ბოლოს და ცხელების არარსებობა (წინა 7 დღის განმავლობაში არ უნდა იყოს დაფიქსირებული ტემპერატურა $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$). ამ სამიზნეს მიაღწია ტოცილიზუმაბით ნამკურნალები პაციენტების 85%-მა (64/75) და პლაცებოს ჯგუფის პაციენტების 24.3%-მა (9/37). პროცენტული შემადგენლობის ეს მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთმანეთისგან ($p < 0.0001$).

ქვემოთ ცხრილში მოცემულია იმ პაციენტების პროცენტული შემადგენლობა, რომლებმაც მიაღწიეს JIA ACR 30, 50, 70 და 90 პასუხებს. პასუხები შენარჩუნდა ღია გაფართოებულ პერიოდში.

ცხრილი 9. JIA ACR პასუხების სიხშირეები მე-12 კვირის ბოლოს (პაციენტების პროცენტული რაოდენობა)

პასუხი	TCZ N=75	პლაცებო N=37
ACR 30	90.7%*	24.3%
ACR 50	85.3%*	10.8%
ACR 70	70.7%*	8.1%
ACR 90	37.3%*	5.4%

* $p < 0.0001$, ტოცილიზუმაბი vs. პლაცებო

ორგანიზმის ზოგადი ფუნქციები

ტოცილიზუმაბით ნამკურნალები იმ პაციენტების 85%, რომელთაც საწყის ეტაპზე აღენიშნებოდათ ცხელების სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის გამო, ცხელებისგან თავისუფალი აღმოჩნდნენ მე-12 კვირის ბოლოს (არ დაუფიქსირდათ ტემპერატურა $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ წინა 14 დღის მანძილზე), პლაცებოს ჯგუფის პაციენტების მხოლოდ 21%-თან შედარებით ($p < 0.0001$), ხოლო ტოცილიზუმაბით ნამკურნალები იმ პაციენტების 64%-ს, რომელსაც სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტისთვის დამახასიათებელი გამონაყარი ჰქონდა საწყის ეტაპზე, გამონაყარი არ აღენიშნებოდა 12 კვირის ბოლოს, პლაცებოს ჯგუფის პაციენტების 11%-თან შედარებით ($p = 0.0008$).

მე-12 კვირის ბოლოს ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებ პაციენტებში აღინიშნა ტკივილის სტატისტიკურად სარწმუნო მნიშვნელოვანი შემცირება, პლაცებოს ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით. ტოცილიზუმაბით მკურნალობის დაწყებიდან 12 კვირის შემდეგ ტკივილის ცვლილების საშუალო კორექტირებული მაჩვენებელი VAS შკალის მიხედვით (Visual Analogue Scale, ტკივილის ვიზუალური ანალოგების შკალა) 0-100-დან 41 ქულით იყო შემცირებული, შედარებით 1 ქულასთან პლაცებოს ჯგუფის პაციენტებში ($p < 0.0001$).

პასუხები ორგანიზმის ზოგადი ფუნქციების მხრივ შენარჩუნებულია მიმდინარე ღია გაფართოებულ კვლევაში.

კორტიკოსტეროიდების დოზის შემცირება

პლაცებოს ჯგუფის 31 და ტოცილიზუმაბის ჯგუფის 70 პაციენტიდან, რომლებიც საწყის ეტაპზე ღებულობდნენ პერორულ კორტიკოსტეროიდებს, 8 პაციენტმა პლაცებოს ჯგუფიდან და 48 პაციენტმა ტოცილიზუმაბის ჯგუფიდან JIA ACR 70 პასუხს მიაღწია მე-6 ან მე-8 კვირის ბოლოს, რის შედეგადაც შესაძლებელი გახდა კორტიკოსტეროიდების დოზის შემცირება. ტოცილიზუმაბის ჯგუფის ჩვიდმეტაპაციენტმა (24%), შედარებით ერთ პაციენტთან (3%) პლაცებოს ჯგუფიდან, შეძლო კორტიკოსტეროიდების დოზის მინიმუმ 20%-ით შემცირება დაავადების შემდგომი JIA ACR30 უეცარი გამწვავების ან ზოგადი სიმპტომების გაჩენის გარეშე მე-12 კვირისთვის ($p=0.028$). პაციენტებს გაუგრძელდათ კორტიკოსტეროიდების დოზის შემცირება, მათ შორის 44 პაციენტს სრულად მოეხსნა პერორული კორტიკოსტეროიდები 44-ე კვირისთვის, ამასთან, ინარჩუნებდნენ ACR პასუხებს.

ცხოვრების ხარისხი

მე-12 კვირის ბოლოს იმ პაციენტების პროცენტული წილი, რომლებსაც აღენიშნათ კლინიკურად მნიშვნელოვანი მინიმალური გაუმჯობესება CHAQ-DI (Children's Health Assessment Questionnaire - Disability Index, ბავშვების ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარი - ინვალიდობის ინდექსი) კითხვარის მიხედვით (რომელიც განისაზღვრება, როგორც ინდივიდუალური ტოტალური ინდექსის შემცირება ≥ 0.13 -ით), საგრძნობლად მაღალი იყო ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებ პაციენტებში, ვიდრე იმ პაციენტებში, რომლებიც ღებულობდნენ პლაცებოს, 77% შედარებით 19%-თან ($p<0.0001$). პასუხები დასტურდება მიმდინარე ღია გაფართოებულ კვლევაში.

ლაბორატორიული პარამეტრები

ტოცილიზუმაბით ნამკურნალები სამოცდათხუთმეტი პაციენტიდან საწყის ეტაპზე ჰემოგლობინის ნორმის ქვედა ზღვარზე დაბალი ($< LLN$) ჰქონდა ორმოცდაათს. დაქვეითებული ჰემოგლობინის მქონე ამ პაციენტებიდან მე-12 კვირის ბოლოს ჰემოგლობინის ნორმის დიაპაზონში მომატებული ჰქონდა ორმოც პაციენტს (80%), შედარებით პლაცებოს ჯგუფის მხოლოდ 2 პაციენტთან 29 პაციენტიდან (7%), საწყის ეტაპზე $< LLN$ ჰემოგლობინით. საწყის ეტაპზე დაქვეითებული ჰემოგლობინის მქონე ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებ ორმოცდათხუთმეტი პაციენტს (88%) მე-6 კვირას

აღნიშნა ჰემოგლობინის ზრდა ≥ 10 გ/ლ-ით, შედარებით პლაცებოს ჯგუფის 1 პაციენტთან (3%) ($p < 0.0001$).

იმ პაციენტების პროცენტული წილი, რომლებსაც საწყის ეტაპზე თრომბოციტოზი ჰქონდათ და რომლებსაც მე-12 კვირის ბოლოს თრომბოციტების ნორმალური რაოდენობა აღმოაჩნდათ, ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებ პაციენტებში მნიშვნელოვნად მაღალი იყო, ვიდრე პლაცებოს ჯგუფის პაციენტებში, 90% შედარებით 4%-თან ($p < 0.0001$).

ტოცილიზუმაბის მიღების დაწყებიდან მალევე აღინიშნა მწვავე ფაზის რეაქტანტების, C რეაქტიული ცილის, ედს-ის და შრატის A ამილოიდის საშუალო მაჩვენებლების საგრძნობი დაქვეითება.

3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

რევმატოიდული ართრიტი

ტოცილიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა განისაზღვრა პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის გამოყენებით რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული იმ 1793 პაციენტის მონაცემთა ბაზაზე, რომლებსაც ჩატარებული ჰქონდათ მკურნალობა. 4 და 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბის ერთი საათის ხანდრძლივობის ინფუზიით ყოველ კვირაში ერთხელ, 24 კვირის განმავლობაში.

ტოცილიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები არ შეცვლილა დროთა განმავლობაში. ყოველ 4 კვირაში ერთხელ 4 და 8 მგ/კგ დოზირებისას აღინიშნა მრუდის ქვეშ ფართობის (AUC) და მინიმალური კონცენტრაციის (C_{min}) უფრო მეტი, ვიდრე დოზაზე დამოკიდებული მომატება. მაქსიმალური კონცენტრაცია (C_{max}) გაიზარდა დოზის პროპორციულად. გამოთვლილი AUC და C_{min} წონასწორულ მდგომარეობაში (At steady-state) შესაბამისად 2.7 და 6.5-ჯერ მეტი იყო 8 მგ/კგ დოზირებისას, 4 მგ/კგ დოზირებასთან შედარებით.

შემდეგი პარამეტრები ვალიდურია 4 კვირაში ერთხელ მიღებული 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბისთვის: მოსალოდნელი საშუალო (\pm SD) AUC წონასწორულ მდგომარეობაში, C_{min} და C_{max} იყო 35000 ± 15500 სთ მკგ/მლ, 9.74 ± 10.5 მკგ/მლ და 183 ± 85.6 მკგ/მლ, შესაბამისად. AUC და C_{max} პარამეტრებს კუმულაციის მცირე კოეფიციენტები აქვთ: 1.22 და 1.06, შესაბამისად. მაღალი აღმოჩნდა C_{min} -ის კუმულაციის კოეფიციენტი (2.35), რაც მოსალოდნელი იყო არასწორხაზოვანი

კლირენსიდან გამომდინარე დაბალი კონცენტრაციების დროს. წონასწორული მდგომარეობა მიღწეული იყო პირველი მიღების შემდეგ და 8 და 20 კვირის გასვლის შემდეგ C_{max} , AUC, და C_{min} პარამეტრებისთვის, შესაბამისად. ტოცილიზუმაბის AUC, C_{min} და C_{max} გაიზარდა სხეულის წონის მატებასთან ერთად. როდესაც სხეულის წონა ≥ 100 , ტოცილიზუმაბის გამოთვლილი საშუალო (\pm SD) AUC წონასწორულ მდგომარეობაში, C_{min} და C_{max} იყო 55500 ± 14100 მკგ სთ/მლ, 19.0 ± 12.0 მკგ/მლ და 269 ± 57 მკგ/მლ, შესაბამისად, რაც უფრო მაღალია ვიდრე ექსპოზიციის საშუალო მაჩვენებლები პაციენტების პოპულაციაში. აქედან გამომდინარე, ერთი გადასხმის დროს ტოცილიზუმაბის 800 მგ-ზე მეტი არ არის რეკომენდებული პაციენტებში, რომელთა წონა ≥ 100 კგ (იხ თავი 2.2 დოზირება და მიღების წესი).

შემდეგი პარამეტრები ვალიდურია 4 კვირაში ერთხელ მიღებული 4 მგ/კგ ტოცილიზუმაბისთვის: გამოთვლილი საშუალო (\pm SD) AUC წონასწორულ მდგომარეობაში, C_{min} და C_{max} იყო 13000 ± 5800 მკგ სთ/მლ, 1.49 ± 2.13 მკგ/მლ და 88.3 ± 41.4 მკგ/მლ, შესაბამისად. AUC და C_{max} პარამეტრების კუმულაციის კოეფიციენტები დაბალია: 1.11 და 1.02, შესაბამისად. კუმულაციის კოეფიციენტი უფრო მაღალი აღმოჩნდა C_{min} -ისთვის (1.96). წონასწორული მდგომარეობა მიღწეული იყო პირველი მიღების შემდეგ C_{max} და AUC პარამეტრებისთვის, შესაბამისად და 16 კვირის შემდეგ C_{min} -ისთვის.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

ტოცილიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა განისაზღვრა პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის გამოყენებით პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტით დაავადებული იმ 188 პაციენტის მონაცემთა ბაზაზე.

შემდეგი პარამეტრები ვალიდურია 4 კვირაში ერთხელ მიღებული 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბისთვის (≥ 30 კგ წონის მქონე პაციენტებისათვის): ტოცილიზუმაბის მოსალოდნელი საშუალო (\pm SD) AUC_{4კვირა}, C_{max} და C_{min} და იყო 29500 ± 8660 სთ•მკგ/მლ, 182 ± 37 მკგ/მლ და 7.49 ± 8.2 მკგ/მლ, შესაბამისად.

შემდეგი პარამეტრები ვალიდურია 4 კვირაში ერთხელ მიღებული 10 მგ/კგ ტოცილიზუმაბისთვის (<30 კგ წონის მქონე პაციენტებისათვის): ტოცილიზუმაბის მოსალოდნელი საშუალო (\pm SD) AUC_{4კვირა}, C_{max} და C_{min} და იყო 23200 ± 6100 სთ•მკგ/მლ, 175 ± 32 მკგ/მლ და 2.35 ± 3.59 მკგ/მლ, შესაბამისად.

10მგ/კგ (<30 კგ წონის მქონე პაციენტები) და 8მგ/კგ (≥ 30 კგ წონის მქონე პაციენტები) ტოცილიზუმაბისათვის კუმულაციის მაჩვენებლები $AUC_{4კვირა}$ იყო 1.05 და 1.16, და C_{min} 1.43 და 2.22, შესაბამისად. C_{max} კუმულაცია არ დარეგისტრირებულა.

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

ტოცილიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა განისაზღვრა პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკის ანალიზის გამოყენებით სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე 75 პაციენტის მონაცემთა ბაზაზე, რომლებიც მკურნალობდნენ 8 მგ/კგ (პაციენტები სხეულის წონით ≥ 30 კგ) ან 12 მგ/კგ (პაციენტები სხეულის წონით < 30 კგ) დოზით, ყოველ 2 კვირაში ერთხელ. ტოცილიზუმაბის გამოთვლილი საშუალო (\pm SD) AUC_{2weeks} , C_{max} და C_{min} იყო 32200 ± 9960 მკგ სთ/მლ, 245 ± 57.2 მკგ/მლ და 57.5 ± 23.3 მკგ/მლ, შესაბამისად. C_{min} -ის კუმულაციის შეფარდება (მე-12კვირა/მე-2კვირა) იყო 3.2 ± 1.3 . ტოცილიზუმაბის C_{min} -ის სტაბილიზაცია მოხდა 12 კვირის შემდეგ. ტოცილიზუმაბის ექსპოზიციის გამოთვლილი საშუალო პარამეტრები იდენტური იყო ორ ჯგუფს შორის სხეულის წონის მიხედვით.

3.2.1 განაწილება

ინტრავენური შეყვანის შემდეგ ტოცილიზუმაბი გადის ორფაზიან ელიმინაციას სისტემური სისხლის მიმოქცევიდან. რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში განაწილების ცენტრალური მოცულობა იყო 3.5ლ, განაწილების პერიფერიული მოცულობა 2.9 ლ, რის შედეგადაც განაწილების მოცულობა წონასწორულ მდგომარეობაში შეადგენდა 6.4 ლ-ს.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პედიატრიულ პაციენტებში განაწილების ცენტრალური მოცულობა იყო 1.98 ლ, განაწილების პერიფერიული მოცულობა იყო 2.1 ლ, რის შედეგად განაწილების მოცულობა წონასწორულ მდგომარეობაში შეადგენდა 4.08 ლ-ს.

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პედიატრიულ პაციენტებში განაწილების ცენტრალური მოცულობა იყო 0.94 ლ, განაწილების პერიფერიული მოცულობა იყო 1.60 ლ, რის შედეგად განაწილების მოცულობა წონასწორულ მდგომარეობაში შეადგენდა 2.54 ლ-ს.

3.2.2 გამოყოფა

ტოცილიზუმაბის ტოტალური კლირენსი დამოკიდებულია კონცენტრაციაზე და სწორხაზოვანი და არასწორხაზოვანი კლირენსების ჯამს

წარმოადგენს სწორხაზოვანი კლირენსისგამოთვლა მოხდა პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის პარამეტრის სახით და რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში შეადგინა 12.5 მლ/სთ, ხოლო სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პედიატრიულ პაციენტებში 7.1 მლ/სთ. კონცენტრაციაზე დამოკიდებული არასწორხაზოვანი კლირენსი ძირითად როლს თამაშობს ტოცილიზუმაბის დაბალი კონცენტრაციების დროს. ტოცილიზუმაბის უფრო მაღალი კონცენტრაციების დროს კლირენსი ძირითადად სწორხაზოვანი კლირენსით არის განპირობებული, რამდენადაც არასწორხაზოვანი კლირენსის გზა უკვე გაჯერებულია.

რევმატოიდული ართრიტის დროს ტოცილიზუმაბის $t_{1/2}$ დამოკიდებულია კონცენტრაციაზე. რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში კონცენტრაციაზე დამოკიდებული წარმოსახვითი $t_{1/2}$ წონასწორულ მდგომარეობაში ყოველ 4 კვირაში ერთხელ მიღებული 4 მგ/კგ დოზისთვის არის 11 დღემდე, ხოლო 8 მგ/კგ დოზისთვის 13 დღე.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე ბავშვებში წონასწორულ მდგომარეობაში დოზებს შორის ინტერვალებში $t_{1/2}$ არის 16 დღემდე, სხეულის წონის ორი კატეგორიისთვის (8 მგ/კგ დოზირებით, ≥ 30 კგ სხეულის წონის დროს, ან 10 მგ/კგ, < 30 კგ სხეულის წონის დროს).

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე ბავშვებში მე-12 კვირის ბოლოს ტოცილიზუმაბის $t_{1/2}$ არის 23 დღემდე, სხეულის წონის ორი კატეგორიისთვის (8 მგ/კგ დოზირებით, ≥ 30 კგ სხეულის წონის დროს, ან 12 მგ/კგ, < 30 კგ სხეულის წონის დროს).

3.2.3 ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

ტოცილიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითების გავლენის შემსწავლელი კვლევა არ ჩატარებულა.

თირკმლების ფუნქციის დაქვეითება

ტოცილიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე თირკმლების ფუნქციის დაქვეითების გავლენის შემსწავლელი კვლევა არ ჩატარებულა.

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკის ანალიზის საფუძველზე, რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების უმრავლესობას თირკმლების ფუნქცია ნორმის

ფარგლებში ჰქონდა ან მისი მსუბუქი დაქვეითება აღენიშნებოდა. თირკმლების ფუნქციის მსუბუქი დაქვეითება (კრეატინინის კლირენსი კოკროფტ-გოლტის(Cockcroft-Gault) ფორმულით < 80 მლ/წთ და ≥ 50 მლ/წთ)ზემოქმედებას არ ახდენს ტოცილიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე. პაციენტებით თირკმლების ფუნქციის მსუბუქი დაქვეითებით, დოზის კორექციას არ საჭიროებენ.

სხვა განსაზღვრული პოპულაციური ჯგუფები

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკის ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ასაკი, სქესი და რასობრივი მდგომარეობა ტოცილიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე ზემოქმედებას არ ახდენს. ამ დემოგრაფიული ფაქტორების გათვალისწინებით დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

3.1.1 კანცეროგენობა

რიტუქსიმაბის კანცეროგენობის შემსწავლელი კვლევა არ ჩატარებულა. არსებული კლინიკური მონაცემებით, პლეოტროპული ციტოკინი IL-6 ხელს უწყობს ავთვისებიანი დაავადების პროგრესირებას და აპოპტოზისადმი რეზისტენტობას კიბოს სხვადასხვა ფორმების დროს. ეს მონაცემები ტოცილიზუმამით მკურნალობის ფონზე კიბოს წარმოშობისა და პროგრესირების რელევანტური რისკის არსებობაზე არ მიუთითებს. შესაბამისად, პროლიფერაციული დაზიანებები არ აღნიშნულა მაკაკას ჯიშის მაიმუნების ქრონიკული ტოქსიკურობის 6 თვიანი კვლევის დროს და არც IL-6 ნოკაუტირებულ თაგვებში IL-6 ციტოკინის ქრონიკული დეფიციტის ფონზე.

3.3.2 მუტაგენობა

სტანდარტული კვლევები ტოცილიზუმაბის გენოტოქსიკურობაზე, როგორც პროკარიოტულ ისე ეუკარიოტულ უჯრედებში, უარყოფითი იყო.

3.3.3 ფერტილობის დაქვეითება

პრეკლინიკური მონაცემებით ტოცილიზუმაბის ანალოგით მკურნალობა ფერტილობაზე ზეგავლენას არ ახდენს. ენდოკრინულად აქტიურ ორგანოებზე ან რეპროდუქციული სისტემის ორგანოებზე ზეგავლენა არ აღნიშნულა მაკაკას ჯიშის მაიმუნების ქრონიკული ტოქსიკურობის 6 თვიანი კვლევის დროს და არც რეპროდუქციული ფუნქცია დარღვეულა IL-6 დეფიციტის მქონე მამრ და მდედრ თაგვებში.

3.3.4 ტერატოგენობა

გესტაციის პერიოდის ადრეულ ვადებში ტოცილიზუმაბის ინტრავენური შეყვანის შედეგად კიბორჩხალაჭამია (გრძელკუდა) მაკაკებში (*Macaca fascicularis*), პირდაპირი ან არაპირდაპირი მავნე ზეგავლენა ორსულობაზე ან ემბრიოფეტალურ განვითარებაზე არ აღნიშნულა.

3.3.5 სხვა

ემბრიონისა და ნაყოფის ტოქსიკურობის კვლევაში, რომელიც კიბორჩხალაჭამია (გრძელკუდა) მაკაკებში (*Macaca fascicularis*) იყო ჩატარებული, აღინიშნა აბორტების/ემბრიოფეტალური სიკვდილობის მცირე მატება მაღალი სისტემური კუმულაციური ექსპოზიციის (ადამიანის ექსპოზიციასთან შედარებით >100-ჯერ მეტი) დროს 50 მგ/კგ/დღეში მაღალ-დოზიან ჯგუფში, პლაცენტასთან და სხვა დაბალდოზიან ჯგუფებთან შედარებით. აბორტების სიხშირე თავისუფლებაზე ზღვრულ მდგომარეობაში მყოფი მაკაკების (*Macaca fascicularis*) ადრინდელი მონაცემების საზღვრებში იყო და აბორტების/ემბრიოფეტალური სიკვდილობის ცალკეული შემთხვევების მყარი კავშირი ტოცილიზუმაბის დოზებთან ან შეყვანის ხანგრძლივობასთან არ გამოვლენილა. მიუხედავად იმისა, რომ IL-6 ციტოკინი გადამწყვეტ როლს ასრულებს ნაყოფის განვითარებაში ან ტრანსპლაცენტური ბარიერის იმუნოლოგიურ რეგულაციაში, ამ მოვლენების ტოცილიზუმაბთან ურთიერთკავშირის უგულებელყოფა არ შეიძლება.

ლაქტაციის პერიოდში მყოფი თავის რძეში ტოცილიზუმაბის თავის ანალოგის ექსკრეცია იქნა აღმოჩენილი.

თავის ანალოგით მკურნალობა არ იწვევს ტოქსიკურობას ახალგაზრდა თავებში. კერძოდ, ადგილი არ ჰქონდა ჩონჩხის ზრდის, იმუნური ფუნქციის და სქესობრივი მომწიფების შეფერხებას.

4. ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1 შენახვა

ამ მედიკამენტის გამოყენება არ შეიძლება შეფუთვაზე მითითებული ვადის გასვლის (EXP) შემდეგ.

შენახვის ვადა: 2 წელი 6 თვე

ფლაკონები: შეინახეთ 2°C - 8°C ტემპერატურაზე, არ გაყინოთ. წამლის შემცველი ჭურჭელი დატოვეთ გარეთა მუყაოს კოლოფში სინათლისგან დაცვის მიზნით.

გამზადებული საინფუზიო ხსნარი: ტოცილიზუმაბის გამზადებული საინფუზიო ხსნარი ფიზიკურად და ქიმიურად სტაბილურია 0.9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარში 24 სთ-ის განმავლობაში 30°C ტემპერატურაზე.

მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისიდან გამომდინარე, გამზადებული საინფუზიო ხსნარი დაუყოვნებლივ უნდა იქნას გამოყენებული. თუ დაუყოვნებლივ არ იქნა გამოყენებული, გამზადებული ხსნარის გამოყენებამდე შენახვის ვადაზე და პირობებზე პასუხისმგებელია მომხმარებელი და არ უნდა აღემატებოდეს 24 სთ-ს 2°C-8°C ტემპერატურის პირობებში, თუ ხსნარი გაკონტროლებულ და ვალიდურ ასეპტიკურ პირობებშიარის მომზადებული.

4.2 სპეციალური ინსტრუქციები გამოყენების, განკარგვის და უტილიზაციის შესახებ

პარენტერალური პრეპარატები გამოყენებამდე ვიზუალურად უნდა შეფასდეს შეწონილი ნაწილაკების არსებობაზე და ფერის შეცვლაზე.

საინფუზიოდ შეიძლება მხოლოდ იმ ხსნარების გამოყენება, რომლებიც გამჭვირვალე, ან ოპალესცენტური, უფერო ან ღია ყვითელი ფერისაა და არ შეიცავს ხილულ ნაწილაკებს.

რეგმატოიდული ართრიტი

100 მლ-იანი საინფუზიო პაკეტიდან გამოიღეთ 0.9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარი, რომელიც შეესაბამება ტოცილიზუმაბის ხსნარის მოცულობას პაციენტის დანიშნულების გათვალისწინებით. ამოიღეთ ტოცილიზუმაბის სათანადო რაოდენობა (0.4 მლ/კგ) ასეპტიკის დაცვით და განაზავეთ ტოცილიზუმაბის განსაზღვრული კონცენტრაციის მისაღებად სტერილური, აპროგენული 0.9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარის შემცველ 100 მლ-იან საინფუზიო პაკეტში. ხსნარების ერთმანეთთან შესარევადაა აქაფების თავიდან ასაცილებლადფრთხილად გადააბრუნეთ პაკეტი.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი და სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტები ≥ 30 კგ წონის მქონე:

100 მლ-იანი საინფუზიო პაკეტიდან გამოიღეთ 0.9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარი, რომელიც შეესაბამება ტოცილიზუმაბის ხსნარის მოცულობას პაციენტის

დანიშნულების გათვალისწინებით. ამოიღეთ ტოცილიზუმაბის სათანადო რაოდენობა (0.4 მლ/კგ) ასეპტიკის დაცვით და განაზავეთ ტოცილიზუმაბის განსაზღვრული კონცენტრაციის მისაღებად სტერილური აპროგენული 0.9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარის შემცველ 100 მლ-იან საინფუზიო პაკეტში. ხსნარების ერთმანეთთან შესარევად დააქაფების თავიდან ასაცილებლად ფრთხილად გადააბრუნეთ პაკეტი.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი მქონე პაციენტები < 30 კგ წონის მქონე:

50 მლ-იანი საინფუზიო პაკეტიდან ამოიღეთ 0.9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარის ის მოცულობა, რომელიც შეესაბამება 0.5 მლ/კგ-ს პაციენტის სხეულის წონაზე და გადაასხით. ეს მოცულობა ფიზიოლოგიური ხსნარის პაკეტში უნდა ჩანაცვლდეს ტოცილიზუმაბის ეკვივალენტური მოცულობით, ასეპტიკურიპრობების დაცვით. ხსნარების შესარევად და აქაფების თავიდან ასაცილებლად ფრთხილად გადმოაბრუნეთ პაკეტი.

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი, პაციენტები < 30 კგ:

50 მლ-იანი საინფუზიო პაკეტიდან ამოიღეთ 0.9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარის ის მოცულობა, რომელიც შეესაბამება 0.6 მლ/კგ-ს პაციენტის სხეულის წონაზე და გადაასხით. ეს მოცულობა ფიზიოლოგიური ხსნარის პაკეტში უნდა ჩანაცვლდეს ტოცილიზუმაბის ეკვივალენტური მოცულობით, ასეპტიკურიპრობების დაცვით. ხსნარების შესარევად და აქაფების თავიდან ასაცილებლად ფრთხილად გადმოაბრუნეთ პაკეტი.

გამოყენებელი/ვადაგასული მედიკამენტების განადგურება

მინიმუმამდე უნდა შემცირდეს სამედიცინო პრეპარატების გარემოში მოხვედრა. არ უნდა ხდებოდეს მედიკამენტების უტილიზაცია გამდინარე წყლებში და საყოფაცხოვრებო ნარჩენებთან ერთად. გამოიყენეთ საყოველთაოდ მიღებული „შესაგროვებელი სისტემები“, თუ ამის შესაძლებლობა არსებობს თქვენს რეგიონში.

4.3 შეფუთვა

ფლაკონები 80 მგ/4 მლ 1, 4

ფლაკონები 200 მგ/10 მლ 1, 4

ფლაკონები 400 მგ/20 მლ

1, 4

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისთვის ხელმიუწვდომელ ადგილზე

მაისი, 2013 წელი

მწარმოებელი კომპანია:

დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche Ltd - სთვის ბაზელი, შვეიცარია

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd-ის მიერიაპონიაში ქ. უცუმონიაში