

სამედიცინო გამოყენების 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

ი/ვ ფორმა : კონცენტრატი საინფუზიო ხსნარის მოსამზადებლად.

კანქვემა ფორმა(კ/ქ) : სტერილური თხევადი ხსნარი, საინექციოდ გამზადებულ ერთჯერადი გამოყენების შპრიცში (PFS) უსაფრთხო ნემსის მოწყობილობით (NSD) ან ერთჯერადი გამოყენების საინექციოდ გამზადებულ კალამი.

1.3 მიღების გზა

ინტრავენური (ი/ვ) ინფუზია

კანქვემა (კ/ქ)ინექცია

1.4 სტერილობა/რადიაქტიული მდგომარეობა

სტერილური.

1.5 თვისობრივი დარაოდენობრივი შემადგენლობა

დეკემბერი 2012

აქტიური ინგრედიენტი: ტოცილიზუმაბი.

ტოცილიზუმაბი არის გამჭვირვალე ან ოპალესცირებადი, 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.

ტოცილიზუმაბის კანქვეშ საინექციო ხსნარი (კ/ქ) არის მოყვითალო, კონსერვანტებისაგან თავისუფალი სითხე, რომელიც მოთავსებულია საინექციოდ გამზადებულ, ერთჯერადი გამოყენების შპრიცში უსაფრთხო ნემსით (PFS+NSD) ან ერთჯერადი გამოყენების საინექციოდ გამზადებულ კალამში. ორივე მოწყობილობა 0.9 მლ (162 მგ) ტოცილიზუმაბის ინექციის საშუალებას იძლევა.

შემავსებლები: L-ჰისტიდინი, L-ჰისტიდინი მონოქლორიდის მონოჰიდრატი, L-არგინინი, L-არგინინის ჰიდროქლორიდი L-მეთიონინი, პოლისორბატი 80 და საინექციო წყალი.

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1 თერაპიული ჩვენებები

რევმატოიდული ართრიტი/ვივ და კ/ქ ფორმა]

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

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი (pJIA) [მხოლოდ ივ ფორმა]

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(s)IA][მხოლოდ ივ ფორმა]

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

რომელიმე სხვა ბიოლოგიური სამედიცინო პროდუქტით ჩანაცვლება შეთანხმებული უნდა იქნას მკურნალ ექიმთან.

რევმატოიდული ართრიტის მქონე ზრდასრულმა პაციენტებმა ტოცილიზუმაბი შეუძლიათ მიიღონ ივ ინფუზიი ან კ/ქ ინექციის სახით.

pJIA და sJIA მქონე პაციენტებისათვის ტოცილიზუმაბი ივ ინფუზიის სახით უნდა იქნას გამოყენებული.

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.

ტოცილიზუმაბის კ/ქ ფორმის ინექცია ხდება ერთჯერადი გამოყენების PFS+NSD -ით, ან წინასწარ შევდებული კალმით. პირველი ინექცია უნდა ჩატარდეს ჯანდაცვის კვალიფიცირებული მუშაკის ზედამხედველობის ქვეშ. ინექციისათვის რეკომენდებული ადგილები(მუცელი, ბარძაყი და მხარი [ზედა ნაწილი]) უნდა იცვლებოდეს ყოველი ინექციის დროს. ინექცია არ უნდა გაკეთდეს ხალებსა ან მეჭეჭებში, ნაწიბურებში ან კანის იმ ადგილებში, სადაც აღინიშნება მტკივნეულობა, სისხლნაჟღენთი, სიწითლე, გამაგრება ან რაიმე სხვა დაზიანება.

რევმატოიდული ართრიტი [ივ და კ/ქ ფორმები]

დოზირების რეჟიმი ინტრავენური გამოყენებისას

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 (დმარკ-ები-DMARDs) კომბინაციაში.

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

ტოცილიზუმაბის ივ ფორმა არ არის შესაფერისი კანქვეშა ინექციისათვის.

დოზირების რეჟიმი კანქვეშ გამოყენებისათვისა ზრდასრული პაციენტებისათვის ტოცილიზუმაბის რეკომენდებული დოზაა 162 მგ/კვირაში ერთჯერ კანქვეშა ინექციის სახით. ტოცილიზუმაბი შეიძლება გამოიყენებოდეს იზოლირებულად, ან მეთოტრექსატთან (MTX) და/ან სხვა დაავადების მამოდიფიცირებელ ანტირევმატიულ წამლებთან (DMARDs) კომბინაციაში.

პაციენტებმა, რომლებიც ტოცილიზუმაბით ივ მკურნალობიდან გადადიან კ/ქ მიღებაზე, პირველი კანქვეშა დოზა უნდა გაიკეთონ იმ დროს, როდესაც დაგეგმილი იყო შემდეგი ინტრავენური დოზა. პირველი კანქვეშა ინექცია უნდა ჩატარდეს ჯანდაცვის კვალიფიცირებული მუშაკის მეთვალყურეობის ქვეშ.

ტოცილიზუმაბის კ/ქ ფორმა არ არის შესაფერისი ინტრავენური გამოყენებისათვის.

შეაფასეთ, შეძლებს თუ არა პაციენტი კანქვეშა ინექციების სახლში კეთებას და გააფრთხილეთ იგი, რომ თუ მას შემდეგ ინექციამდე აღენიშნა ალერგიული რეაქციის სიმპტომები, ამის შესახებ შეატყობინოს ჯანდაცვის მუშაკს. პაციენტებმა დაუყოვნებლივ უნდა მიმართონ ექიმს ან სამედიცინო დაწესებულებას, თუ განუვითარდათ სერიოზული ალერგიული რეაქციის სიმპტომები (*იხ. ნაწილი 2.4.1 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები, ზოგადი*).

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 იქნება >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 იქნება >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[მხოლოდ ივ ფორმა]

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 \geq 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 [მხოლოდ ივ ფორმა]

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 \geq 30 კგ

ყოველ ორ კვირაში ერთხელ ი/ვ ინფუზიის გზით. დოზის ცვლილება უნდა ემყარებოდეს მხოლოდ პაციენტის წონის შესაბამის ცვლილებას 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 და პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტით დაავადებულ პოპულაციაში. სისტემური და პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში რეკომენდებულია ტოცილიზუმაბის მიღების შეჩერება ლაბორატორიული ცვლილებების გამო და ანალოგიურია იმისა, რაც ზემოთ იყო 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 ართრიტის და 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 ართრიტის და 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 დაფიქსირებული 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 გამოჩენა საჭირო ტოცილიზუმაბის დანიშვნის დეკემბერი 2012

გადაწყვეტილების მიღებისას იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც ანამნეზში აღენიშნებათ რევურენტული 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. დაპოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის ან სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე არასრულწლოვანი პაციენტების მშობლებს/მეურვეებს უნდა მიეცეთ ინსტრუქცია, რომ ინფექციაზე მიმანიშნებელი ნებისმიერი სიმპტომის გაჩენისთანავე, დაუყოვნებლივ მიმართონ სამედიცინო დარგის სპეციალისტს, რათა დროულად მოხდეს მდგომარეობის შეფასება და სათანადო მკურნალობა.

დივერტიკულიტის გართულება

რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში დაფიქსირდა დივერტიკულური პერფორაციის შემთხვევები, დივერტიკულიტის გართულების სახით. ტოცილიზუმები 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 ტოცილიზუმებით თერაპიის დაწყებამდე საჭიროა პაციენტების სკრინინგი ლატენტური ტუბერკულოზის არსებობაზე, ისევე, როგორც ეს რეკომენდებულია სხვა ბიოლოგიური პრეპარატებით თერაპიისას. ლატენტური ტუბერკულოზის მქონე პაციენტებს ტოცილიზუმების 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 ვაქცინაციასა და ტოცილიზუმაბით თერაპიის დაწყებას შორის ინტერვალი უნდა შეესაბამებოდეს ვაქცინაციის თანამედროვე გაიდლაინს იმუნოსუპრესიული პრეპარატის გათვალისწინებით.

ზემგრძნობელობის რეაქციები

აღწერილია ტოცილიზუმაბის ინფუზიასთან დაკავშირებული სერიოზული ზემგრძნობელობის რეაქციები, ფატალური ანაფილაქსიური რეაქციის ჩათვლით (*იხ. თავები 2.6 არასასურველი ეფექტები, 2.6.1 კლინიკური კვლევები*). პოსტმარკეტინგულ პერიოდში სერიოზული ზემგრძნობელობის და ანაფილაქსიის რეაქციები, ზოგიერთ შემთხვევაში ფატალური გამოსავლით, დაფიქსირებულია ტოცილიზუმაბის სხვადასხვა დოზით მკურნალობისას თანმხლები ართრიტის სამკურნალო მედიკამენტების მკურნალობისას ან მის გარეშე, პრემედიკაციის და/ან ანამნეზში არსებული ზემგრძნობელობის რეაქციების არსებობისას და არარსებობისას. ეს მოვლენები აღმოცენდა ტოცილიზუმაბის პირველივე ინფუზიისას (*იხ. თავები 2.3 წინააღმდეგვენებები და 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 გამოჩენაა საჭირო 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 რექტივაცია

ვირუსული რექტივაციის შემთხვევები (მაგ., B ჰეპატიტის ვირუსის) 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.

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

მაკროფაგების აქტივაციის სინდრომი(მას)

მაკროფაგების აქტივაციის სინდრომი სიცოცხლისთვის 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 გამოჩენაა საჭირო ტოცილიზუმებით 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.

რევმატოიდული ართრიტის დროს თრომბოციტების კონტროლი უნდა ხდებოდეს მკურნალობის დაწყებიდან მე-4-დან მე-8 კვირამდე პერიოდშიდა 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 მოდიფიკაციის რეკომენდაციები პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის და სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის დროს*).

ღვიძლის ტრანსამინაზების მომატება

კლინიკურ კვლევებში ტოცილიზუმებით 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 ტოცილიზუმებთან კომბინაციაში პოტენციურად ჰეპატოტოქსიკური წამლების [მაგ., მეთოტრექსატის (MTX)] გამოყენებისას.

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

რევმატოიდული ართრიტის დროს ტრანსამინაზების, ალტ და ასტ კონტროლი უნდა ხდებოდეს მკურნალობის დაწყებიდან მე-4-დან მე-8 კვირამდე პერიოდშიდა 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 მოდიფიკაციის რეკომენდაციები პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის და სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის დროს).

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 სხვა სამკურნალო 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 ექსპოზიციასზე მნიშვნელოვანი კლინიკური ეფექტი არ მოუხდენია.

ტოცილიზუმაბი არ არის შესწავლილი სხვა ბიოლოგიურ დმარპ-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 ძლიერი ინჰიბიტორული თერაპიის გამოყენებით, როგორცაა ტოცილიზუმაბი.

ადამიანის კულტივირებული ჰეპატოციტებით *In vitro* კვლევებში 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 ($t_{1/2}$), 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. მეძუძური დედები

დადგენილი არ არის, გამოიყოფა თუ არა ტოცილიზუმაბი ქალის რძით. მიუხედავად იმისა, რომ დედის სისხლში არსებული IgG იზოტოპის ენდოგენური იმუნოგლობულინები რძეში გადადის, ძუძუთი კვების დროს ტოცილიზუმაბის დეკემბერი 2012

სისტემური აბსორბცია ნაკლებ სავარაუდოა საქმლის მომწოდებელ სისტემაში ამ სახის ცილების სწრაფი პროტეოლიზური დაშლის გამო. ძუძუთი კვების გაგრძელება/შეწყვეტის ან ტოცილიზუმბით მკურნალობის გაგრძელება/შეწყვეტის შესახებ გადაწყვეტილების მიღებისას გათვალისწინებულ უნდა იქნას ძუძუთი კვების სარგებელი ბავშვისთვის და ტოცილიზუმბით 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

პაციენტები, რომლებიც ტოცილიზუმბს იღებენ ინტრავენურად

ტოცილიზუმბის უსაფრთხოება შესწავლილ იქნა ხუთ III ფაზის, ორმაგ ბრმა, კონტროლირებად კვლევაში და მათ გაფართოებულ პერიოდებში.

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 ტოცილიზუმამს მეთოტრექსატთან/სხვა დმარპ-ებთან კომბინაციაში და 288 პაციენტი ღებულობდა 8 მგ/კგ ტოცილიზუმამს მონოთერაპიის სახით.

all exposure(მთელი საკვლევი, ექსპოზიციის) პოპულაცია მოიცავს ყველა იმ პაციენტს, რომელმაც კვლევებში მიიღო ტოცილიზუმამის 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 2წლის განმავლობაში და 1222 პაციენტი 3წლის 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 რეგმატოიდული ართრიტის მქონე იმ პაციენტებში, რომლებიც ტოცილიზუმამით მკურნალობას იტარებდნენ მონოთერაპიის სახით ან მეთოტრექსატთან ან სხვა დმარპ-ებთან კომბინაციაში

| ორგანოთასისტემის კლასი | ძალიან ხშირი | ხშირი | იშვიათი |
|---|-------------------------------|--|-----------------------------|
| ინფექციები და ინფესტაციები | ზედა სასუნთქი გზების ინფექცია | ცელულიტი (კანის ანთებითი დაავადება), პირის მარტივი ჰერპესი, ჰერპეს ზოსტერი | დივერტიკულიტი |
| დარღვევები საჭმლის მომნელებელი სისტემის მხრივ | | ტკივილი მუცელში, პირის ლორწოვანის დაწყლულება, გასტრიტი | სტომატიტი, კუჭის წყლული |
| დარღვევები კანის და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ | | გამონაყარი, ქავილი, ჭინჭრის ციება, ურტიკრია | |
| დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ | | თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა | |
| გამოკვლევები | | ღვიძლის ტრანსამინაზების მომატება, წონაში მომატება | საერთო ბილირუბინის მომატება |
| სისხლძარღვოვანი | | ჰიპერტენზია | |

| | | | |
|--|--|--|----------------------|
| დარღვევები | | | |
| დარღვევები სისხლის და ლიმფური სისტემის მხრივ | | ლეიკოპენია, ნეიტროპენია | |
| მეტაბოლიზმის და კვებითი დარღვევები | | ჰიპერქოლესტერინემია | ჰიპერტრიგლიცერიდემია |
| ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის მდგომარეობა | | პერიფერიული შეშუპება, ზემგრძობელობის რეაქცია | |
| დარღვევები სასუნთქი სისტემის, გულმკერდის და შუასაყრის ორგანოების მხრივ | | ხველა, ქოშინი | |
| დარღვევები მხედვლობის 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, flegrona, celuliti (კანის ანთებითი დაავადება), ჰერპეს ზოსტერი, გასტროენტერიტი, დივერტიკულიტი, სეფსისი, ბაქტერიული ართრიტი, ზოგი მათგანი ფატალური გამოსავლით. აღინიშნა აგრეთვე ოპორტუნისტული ინფექციების შემთხვევები.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პერფორაცია

6 თვიანი კონტროლირებადკლინიკურკვლევებში 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 კონტროლირებადკვლევებში ინფუზიასთან ასოცირებული გვერდითი მოვლენები (ცალკეული 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 ტოცილიზუმაბთან და მკურნალობის შეწყვეტას მოითხოვდა, აღინიშნა სულ 13 პაციენტში კონტროლირებად და ღია კლინიკურ კვლევებში ტოცილიზუმაბით ნამკურნალები 3778 პაციენტიდან (0.3%). ეს რეაქციები ძირითადად ვლინდებოდა ტოცილიზუმაბის მეორედან მეხუთე ინფუზიების ჩათვლით (*იხ. თავი 2.4 ზოგადი გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები; 2.4.1 ზოგადი*).

იმუნოგენობა

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

მონოთერაპია: ტოცილიზუმაბი და ადალიმუმაბი

24 კვირიან ორმაგ-ბრმა კონტროლირებად კვლევაში შედარდა ორი პარალელური საკვლევი ჯგუფი. ერთ ჯგუფში მიმდინარეობდა მონოთერაპია ტოცილიზუმაბით 8 მგ/კგ ინტრავენურად ოთხ კვირაში ერთხელ [N=162], მეორე ჯგუფში პაციენტები იღებდნენ ადალიმუმაბს 40 მგ კანქვეშ ორ კვირაში ერთხელ. კლინიკურად გამოვლენილი გვერდითი მოვლენების საერთო პროფილი ტოცილიზუმაბის და ადალიმუმაბის ჯგუფებში იყო მსგავსი. სერიოზული გვერდითი მოვლენების მქონე პაციენტების წილი გაწონასწორებული იყო ორივე სამკურნალო ჯგუფში (ტოცილიზუმაბი 11.7% vs. ადალიმუმაბი 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*).

პაციენტები, რომლებიც ტოცილიზუმაბს იღებენ კანქვეშა ინექციის სახით

კანქვეშ შესაყვანი ტოცილიზუმაბის უსაფრთხოება RA დროს შესწავლილი იქნა კ/ქ-I-ში. ეს კვლევა რევმატოიდული ართრიტის მქონე 1262 ზრდასრულ პაციენტში დეკემბერი 2012

ადარებდა ერთმანეთს 162 მგ ტოცილიზუმაბის ყოველკვირეულ კანქვეშა ინექციას და 8 მგ.კგ ინტრავენურ ინფუზიასთან. კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტი იღებდა საბაზისო მკურნალობას არაბიოლოგიური DMARD(s)-ით. კანქვეშ მიღებული ტოცილიზუმაბის უსაფრთხოება და იმუნოგენურობა ისეთივე აღმოჩნდა, როგორც ივ ტოცილიზუმაბის უკვე ცნობილი უსაფრთხოების პროფილი; ახალი ან მოულოდნელი გვერდითი წამლისმიერი რეაქციები არ დაფიქსირებულა (იხ. ცხრილი 1) ინექციის ადგილის რეაქციები უფრო ხშირი იყო კ/ქ ჯგუფებში ვიდრე პლაცებოს კ/ქ ინექციებისას ივ ჯგუფებში (იხ. ნაწილი 3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები).

ინექციის ადგილის რეაქციები

6-თვიანი კონტროლირებული პერიოდის განმავლობაში SC-I კვლევაში, ინექციის ადგილის რეაქციების სიხშირე იყო შესაბამისად 10.1% (64/631) და 2.4% (15/631) კ/ქ ტოცილიზუმაბისა და კ/ქ პლაცებოს (ივ ჯგუფი) ყოველკვირეული ინექციებისას. ინექციის ადგილის ეს რეაქციები (ერითემის, ქავილის, ტკივილის და ჰემატომის ჩათვლით) სიმძიმის მიხედვით იყო საშუალო სიმძიმის ან მსუბუქი. მათი უმეტესი ნაწილი ალაგდა დამატებითი მკურნალობის გარეშე და ისინი არ გამხდარა წამლის მიღების შეწყვეტის საბაზი.

იმუნოგენობა

კვლევაში კ/ქ-I, სულ ტოცილიზუმაბით ნამკურნალევ 625 პაციენტს, რომლებიც იღებდნენ მას დოზით 162 მგ კვირაში, ჩაუტარდა ტოცილიზუმაბის საწინააღმდეგო ანტისხეულებზე გამოკვლევა 6 თვიანი კონტროლირებული პერიოდის განმავლობაში. ხუთ პაციენტს (0.8%) აღმოაჩნდა დადებითი ტესტი ტოცილიზუმაბის საწინააღმდეგო ანტისხეულებზე; მათგან ყველას ყველას ჰქონდა ტოცილიზუმის საწინააღმდეგო გამანეიტრალებელი ანტისხეულები.

სულ 1454 კ/ქ ტოცილიზუმაბით ნამკურნალევი პაციენტი შემოწმდა ტოცილიზუმაბის საწინააღმდეგო ანტისხეულებზე; ცამეტ პაციენტს (0.9%) აღმოაჩნდა დადებითი ტესტი ტოცილიზუმაბის საწინააღმდეგო ანტისხეულებზე და მათგან 12 პაციენტს (0.8%) განუვითარდა ტოცილიზუმაბის საწინააღმდეგო გამანეიტრალებელი ანტისხეულაბი.

კლინიკურ პასუხსა ან გვერდით მოვლენებს და ანტისხეულების გამომუშავებას შორის არანაირი კორელაცია არ აღნიშნულა.

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).

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

იმუნოგენობა

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

სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი

ტოცილიზუმბის უსაფრთხოება სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის დროს შესწავლილია 2-დან 17 წლამდე ასაკის 112 პედიატრიულ პაციენტში. კლინიკური კვლევის 12 კვირიან ორმაგად ბრმა, კონტროლირებად მონაკვეთში 75 პაციენტს ჩატარდა მკურნალობა ტოცილიზუმბით (8 ან 12 მგ/კგ სხეულის წონის მიხედვით). 12 კვირის შემდეგ ან დაავადების გაუარესებიდან გამომდინარე *პრეპარატის თერაპიული ეფექტის დაქვეითების („e3/jape“ 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 2.6 არასასურველი ეფექტები).

ინფექციები

12 კვირიან კონტროლირებად კვლევაში ყველა ინფექციის სიხშირე ტოცილიზუმბის 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 ტოცილიზუმბის 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 ზემოქმედებითი 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 ზემოქმედებითი რეაქცია, რამაც წამლის მოხსნა გამოიწვია.

2.6.1.1 ლაბორატორიული ცვლილებები

ჰემატოლოგიური ცვლილებები

ნეიტროფილები

რევმატოიდული ართრიტი

ინტრავენური მიღება

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 (იხთავები 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) ჰოპულაციებში ნეიტროფილების რაოდენობის კლების ტენდენცია და სიხშირე 6 თვიანი კონტროლირებადი კლინიკური კვლევების დროს გამოვლენილის შესაბამისი დარჩა.

კანქვეშა მიღება

რუტინული ლაბორატორიული მონიტორინგის განმავლობაში კვლევის კ/ქ-I 6-თვიანი კონტროლირებული პერიოდის მანძილზე, 2.9% პაციენტს მათგან, რომლებიც იღებდნენ 162 მგ კ/ქ ტოცილიზუმაბს ყოველკვირეულად, აღინიშნა ნეიტროფილთა რიცხვის შემცირება $1 \times 10^9/\text{ლ}$ -ზე ქვემოთ.

ამკარა ურთიერთკავშირი $1 \times 10^9/\text{ლ}$ -ზე ქვემოთ ნეიტროფილთა რიცხვის შემცირებასა და სერიოზული ინფექციების განვითარებას შორის არ დაფიქსირებულა.

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

დეკემბერი 2012

რევმატოიდული ართრიტი

ინტრავენური მიღება

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, 2.4.4 ლაბორატორიული გამოკვლევები).

მთელ კონტროლირებად და 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

ინტრავენური მიღება

6 თვიანი კონტროლირებადი კლინიკური კვლევების განმავლობაში ალტ/ასტ-ს ნორმის ზედა ზღვარზე 3-ჯერ უფრო მაღალი ტრანზიტორული მომატება ($\text{ALT/AST} > 3 \times \text{ULN}$) აღინიშნა 8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბის ჯგუფის პაციენტების 2.1%-ში, შედარებით მეთოტრექსატის 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 ჰეპატოტოქსიური 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, 2.4.4 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

ინტრავენური მიღება:

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 ≥ 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.

კანქვეშ მიღება :

რუტინული ლაბორატორიული მონიტორინგის განმავლობაში კვლევის კ/ქ-I 6-თვიანი კონტროლირებული პერიოდის მანძილზე, ყოველკვირეულ კ/ქ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტთა 19% აღენიშნა საერთო ბილირუბინის მყარი მომატება > 6.2 მმოლ/ლ (240 მგ/დლ), ხოლო 9% LDL to ≥ 4.1 მმოლ/ლ (160 მგ/დლ) მყარი მომატება.

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 კვირიან კონტროლირებად კვლევაში რუტინული ლაბორატორიული მონიტორინგის განმავლობაში საერთო ქოლესტერინის მომატება $> 1.5 \times$ ULN-დან $2 \times$ 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 კვირიანი კონტროლირებადი კვლევის მონაცემების შესაბამისი დარჩა.

2.6.2 პოსტმარკეტინგული გამოცდილება

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

2.7 დოზის გადაჭარბება

ტოცილიზუმაბის დოზის გადაჭარბების შესახებ მწირი 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 შემზღვეველი ნეიტროპენია.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ტოცილიზუმაბის კლინიკურ კვლევებში აღინიშნა C რეაქტიული ცილის, ერითროციტების დალექვის რეაქციის (ედს-ის) და შრატის A ამილოიდის სწრაფი შემცირება. ამასთანავე, აღინიშნა ჰემოგლობინის დონის მატება, რასაც იწვევს ჰეპსიდინის გამომუშავებაზე IL-6-ით განპირობებული ეფექტების შემცირება ტოცილიზუმაბის მიერ, რაც ზრდის რკინის 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 ართრტის 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 გამომუშავდება 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 შემუშპებული სახსარი.

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

ტოცილიზუმაბის კანქვეშა ინექციების შეფასება მოხდა ორმაგ-ბრმა, კონტროლირებად, მულტიცენტრულ კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდნენ აქტიური RA მქონე პაციენტები. კვლევაში (კ/ქ-I) ჩართული იყვნენ პაციენტები 18 წელზე უფროსი ასაკის, რომლებსაც დიაგნოსტირებული ჰქონდათ დაავადება ACR კრიტერიუმების თანახმად და რომლებსაც ჰქონდათ სულ მცირე 4 მტკივნეული და 4

შემუპყრელი სახსარი საწყისი შეფასებისას. ყველა პაციენტი იღებდა საბაზისო მკურნალობას არაბიოლოგიური DMARD(s)-ით.

კვლევაში კ/ქ-I მოხდა შეფასება პაციენტებისა, რომლებსაც ქონდათ საშუალო სიმძიმის ან მძიმე რევმატოიდული ართრიტი და აღენიშნებოდათ არაადეკვატური პასუხი არსებულ რევმატოლოგიურ მკურნალობაზე ერთი ან მეტი DMARD(s)-ის ჩათვლით. დაახლოებით 20% აღენიშნებოდათ არაადეკვატური პასუხი ერთ TNF-ინჰიბიტორზე მაინც. კვლევაში კ/ქ-I, 1262 პაციენტი იყო რანდომიზებული 1:1 162მგ ტოცილიზუმაბის კ/ქ მისაღებად ყოველკვირეულად ან ივ ტოცილიზუმაბის 8 მგ/კგ მისაღებად ყოველ ოთხ კვირაში ერთჯერ, არაბიოლოგიურ DMARD(s)-თან კომბინაციაში. მოცემული კვლევის პირველადი საბოლოო წერტილი იყო განსხვავება იმ პაციენტთა პროპორციული რიცხვისა, რომლებმაც მიაღწიეს ACR20 პასუხს 24-ე კვირისათვის. კ/ქ-I კვლევის შედეგები მოყვანილია ცხრილში 4 .

ცხრილი 2. ACR პასუხები MTX/პლაცებოთი კონტროლებად 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 N=286 | MTX N=284 | TCZ 8მგ/კგ +MTX N= 398 | პლაცებო + MTX N=393 | TCZ8მგ/ კგ+MTX N= 205 | პლაცებო + MTX N=204 | TCZ8 მგ/კგ +DMARD N=803 | პლაცებო + DMARD N=413 | TCZ 8 მგ/კგ +MTX N=170 | პლაცებო + MTX 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 ბოლოსყველა 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 კვლევაარაადექვატური პასუხი MTX-ზე | | III კვლევაარაადექვატური პასუხი MTX-ზე | | IV კვლევაარაადექვატური პასუხი DMARD-ზე | | V კვლევაარაადექვატური 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 |

ცვლილებაDAS28-ში [საშუალო (კორექტირებული საშუალო (სტანდარტული ცდომილება))]

| | | | | | | | | | | |
|---------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------|------------------------|--------------|--------------------|--------------|------------------------|-----------------|
| 24-ე კვირა | -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) |
|---------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------|------------------------|--------------|--------------------|--------------|------------------------|-----------------|

DASპასუხი<2.6 (%)

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

EULAR პასუხი (%)

| | | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|
| arcerT i | 18% | 35% | 26% | 65% | 20% | 65% | 20% | 62% | 32% | 84% |
| saSual o | 42% | 48% | 34% | 29% | 41% | 32% | 40% | 33% | 31% | 15% |
| kargi† | 40% | 17% | 41%*** | 6% | 38%*** | 3% | 40%*** | 4% | 37%*** | 2% |

TCZ = ტოცილიზუმაბი

† p მაჩვენებელი ასახავს 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 მიაღწიაპაციენტების 47%-მა, ხოლო 24-ე კვირას პაციენტების 33%-მა.

**ცხრილი 4 კნქვემ გამოყენების კვლევის კლინიკური პასუხი 24-ე კვირაზე
(პაციენტთა პროცენტული წილი)**

| | | კ/ქ-I ^a | |
|---|---|--|---------------------------------------|
| | | TCZ კ/ქ 162 მგ ყოველ ვირას + DMARD(s) N=558 | TCZ ივ 8 მგ/კგ + DMARD(s) N=537 |
| ACR20 | | | |
| | კვირა 24 | 69.4% | 73.4% |
| | შეწონილი სხვაობა (95% CI) | -4.0 (-9.2, 1.2) | |
| ACR50 | | | |
| | კვირა 24 | 47.0% | 48.6% |
| | შეწონილი სხვაობა (95% CI) | -1.8 (-7.5, 4.0) | |
| ACR70 | | | |
| | Week 24 | 24.0% | 27.9% |
| | შეწონილი სხვაობა (95% CI) | -3.8 (-9.0, 1.3) | |
| ცვლილება DAS28 [დაზუსტებული საშუალო] | | | |
| | Week 24 | 3.5 | 3.5 |
| | დაზუსტებული საშუალო სხვაობა (95% CI) | 0 (-0.2, 0.1) | |
| DAS28 < 2.6 | | | |
| | Week 24 | 38.4% | 36.9% |
| | შეწონილი სხვაობა (95% CI) | 0.9 (-5.0, 6.8) | |
| EULAR პასუხი (%) | | | |
| | არა | 3.3% | 4.8% |
| | საშუალო | 41.7% | 42.7% |
| | კარგი | 55.0% | 52.4% |

TCZ = ტოცილიზუმაზი

a = პოპულაცია პროტოკოლის თანახმად

დიდი კლინიკური პასუხი

ტოცილიზუმაზი/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 დეკემბერი 2012

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.

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

ცხრილი 5 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 (სასახსრე ნაპრალის შევიწროება)

ყველა წარმოდგენილი მონაცემი ერთად იქნა წაკითხული მე-2 კამპანიისდროს, 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“ ფენომენი) შემთხვევაში.

ტოცილიზუმაბი/მეთოტრექსატით 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/მეთოტრექსატით 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%).

რადიოგრაფიული პასუხი - კანქვეშა მიღება

ტოცილიზუმაბის კანქვეშა ინექციებისას რადიოგრაფიული პასუხი შეფასდა ორმაგ-ბრმა, კონტროლირებად, მულტიცენტრულ კვლევაში რევმატოიდული ართრიტის (RA) მქონე პაციენტების მონაწილეობით. ეს კვლევა (SC-II) შეისწავლიდა პაციენტებს საშუალო სიმძიმის ან მძიმე აქტივობის რევმატოიდული ართრიტით, რომლებსაც აღენიშნებოდათ არაადექვატური კლინიკური პასუხი არსებულ რევმატოლოგიურ მკურნალობაზე ერთი ან მეტი DMARD(s)-ის ჩათვლით, ხოლო დაახლოებით 20% ანამნეზში ქონდათ არაადექვატური პასუხი ერთ TNF- ინჰიბიტორზე მაინც. კვლევაში (SC-I) ჩართული იყვნენ პაციენტები 18 წელზე უფროსი ასაკის, რომლებსაც დიაგნოსტირებული ქონდათ აქტიური რევმატოიდული ართრიტი ACR კრიტერიუმების თანახმად და რომლებსაც ქონდათ სულ მცირე 8 მტკივნეული და 6 შემუპებელი სახსარი საწყისი შეფასებისას. კვლევაში SC-II, 656 პაციენტი იქნა რანდომიზებული 2:1 ტოცილიზუმაბი კ/ქ-ს 162 მგ ან პლაცებოს მისღებად კომბინაციაში არაბიოლოგიურ DMARD(s)-თან.

კვლევაში SC-II, სახსრების სტრუქტურული დაზიანების ინჰიბიცია შეფასდა რადიოგრაფიულად და გამოისახა როგორც საწყისი დონიდან ცვლილება van der Heijde-ს მოდიფიცირებული საშუალო საერთო Sharp ინდექსი (mTSS). 24-ე კვირისათვის სახსრების სტრუქტურული დაზიანების ინჰიბიცია გამოვლინდა პლაცებოსთან შედარებით ბევრად ნაკლები რადიოგრაფიულ პროგრესირებით პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ტოცილიზუმაბკ/ქ-ს (mTSS 0.62 vs. 1.23, p=0.0149 (van Elteren). ეს მონაცემები ემთხვევა იმ მონაცემებს, რომლებიც აღინიშნა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ინტრავენური ტოცილიზუმაბით.

გამოსავალი ცხოვრების ხარისხის თვალსაზრისით

8 მგ/კგ ტოცილიზუმაბით ნამკურნალებ პაციენტებში (მონოთერაპია ან კომბინაცია დმარპ-ებთან), მეთოტრექსატი/დმარპ-ებით ნამკურნალებ პაციენტებთან შედარებით გამოვლინდა კლინიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება შრომის უუნარობის ინდექსის (HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index, ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარის შრომისუუნარობის ინდექსი), დაღლილობის (FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue, ქრონიკული დაავადების თერაპიის ფუნქციური შეფასება, დაღლილობა) მხრივ და გაუმჯობესება კითხვარის მოკლე ფორმის SF-36 (Short Form 36) როგორც ფიზიკური (PCS, Physical Component Summary), ისე ფსიქიკური ჯანმრთელობის (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 ლებულობდნენ პლაცებო + მეთოტრექსატი/დმარპ-ებს. II კვლევის ღია პერიოდში ფიზიკური ფუნქციის გაუმჯობესება შენარჩუნდა 2 წლამდე პერიოდში.

cxrili 5. SF-36, HAQ და FACIT-დაღლილობის 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-დაღლილობაში [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-დაღლილობის 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).

გამოსავალი ცხოვრების ხარისხის თვალსაზრისით - კანქვეშ მიღება

კვლევაში SC-I, HAQ-DI საშუალო დაქვეითება საწყისი დონიდან from baseline to week 24-ე კვირაზე იყო 0.6 როგორც ტოცილიზუმაბი კ/ქ 162 მგ ყოველკვირეული იღებისას, ასევე ტოცილიზუმაბი ივ 8 მგ/კგ ყოველ 4 კვირაში მიღებისას. იმ პაციენტთა წილი, რომლებმაც მიაღწიეს HAQ-DI-ს კლინიკურად მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას 24-ე კვირაზე (ცვლილება საწყისი დონიდან ≥ 0.3 ერთეული) იყო მსგავსი ტოცილიზუმაბი კ/ქ ყოველკვირეული მიღების ჯგუფსა (65.2%) და ტოცილიზუმაბი ივ 8 მგ/კგ მიღების ჯგუფში (67.4%), წილებს შრის შეწონილი სხვაობით -2.3% (95% CI -8.1, 3.4). SF-36 ჯამი ნაშლილი იქნა გონებრივ და ფიზიკურ კომპონენტებად. გონებრივი კომპონენტი ჯგუფებსი ერთნაირი იყო, 24-ე კვირაზე საწყისი დონიდან საშუალო ცვლილებით, რომელიც შეადგენდა 6.22-ს კ/ქ ჯგუფში და 6.54-ს ივ ჯგუფში. ფიზიკური კომპონენტების მაჩვენებელი ასევე მსგავსი იყო ორივე ჯგუფში, 24-ე კვირაზე საწყისი დონიდან საშუალო ცვლილებით, რომელიც შეადგენდა 9.49 -ს კ/ქ ჯგუფში და 9.65-ს ივ ჯგუფში.

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.

მონოთერაპია: ტოცილიზუმაბი versus ადალიმუმაბი

კვლევაში WA19924 მონაწილეობდა რევმატოიდული ართრიტის მქონე 326 პაციენტი, რომელთაც აღენიშნათ 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 კანქვეშ 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 რევმატოიდული ართრიტის ხანგრძლივობის მიხედვით და, დამატებით, ყველა განგრძობითი სამიზნისათვის საწყისი მაჩვენებლის მიხედვით.

ზონაცემებისთვის, რომლებზეც 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 კონტროლირებადკვლევაში, ორ პარალელურ ჯგუფში. პაციენტები (მეტოტრექსატთან 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 („ეკ/ჯაპე“)* 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 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 ტატიკურად სარწმუნო მნიშვნელოვანი შემცირება, პლაცებოს ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით. ტოცილიზუმაბით მკურნალობის დაწყებიდან 12 კვირის შემდეგ ტკივილის ცვლილების საშუალო კორექტირებული მაჩვენებელი VAS შკალის მიხედვით (Visual Analogue ვ/ქალე, 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, შემლო 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 დებულობდნენ 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 ორმოცდათხუთს პაციენტს (88%) მე-6 კვირას აღენიშნა 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 რეაქტივების, 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.

კანკეშ შეყვანა

ტოცილიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა განისაზღვრა პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზით მონაცემთა ბაზისა, რომელშიც შედიოდა 1759 პაციენტი რევმატოიდული ართრიტით, რომლებიც იღებდნენ 162 მგ კ/ქ ყოველ კვირაში, 162 მგ კ/ქ ყოველ მეორე კვირას და 8 მგ/კგ ყოველ 4 კვირაში ერთჯერ 24 კვირის მანძილზე.

ტოცილიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები დროში არ შეიცვალა. დოზირებისას 162 მგ ყოველ კვირაში, ტოცილიზუმაბის სავარაუდო საშუალო (\pm SD) სტაბილური კონცენტრაცია AUC_{1week}, C_{min} და C_{max} იყო 8200 ± 3600 მკგ•სთ/მლ, 44.6 ± 20.6 მკგ/მლ, და 50.9 ± 21.8 მკგ/მლ, შესაბამისად. აკუმულაციის ხარისხი AUC, C_{min}, და C_{max}-სათვის იყო 6.83, 6.37, და 5.47, შესაბამისად. AUC, C_{min}, და C_{max}-სათვის სტაბილური კონცენტრაციის მიღწევა მოხდა 12 კვირის შემდეგ.

დოზირებისას 162 მგ ყოველ მეორე კვირას, ტოცილიზუმაბის სავარაუდო საშუალო (\pm SD) სტაბილური კონცენტრაცია AUC_{2week}, C_{min} და C_{max} იყო 3200 ± 2700 მკგ•სთ/მლ, 5.6 ± 7.0 მკგ/მლ, და 12.3 ± 8.7 მკგ/მლ, შესაბამისად. აკუმულაციის ხარისხი AUC, C_{min}, და C_{max}-სათვის იყო 2.67, 5.6, და 2.12, შესაბამისად. AUC, და C_{min} -სათვის სტაბილური კონცენტრაციის მიღწევა მოხდა 12 კვირის შემდეგ, ხოლო C_{max}-სათვის 10 კვირის შემდეგ.

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) $AUC_{4330რა}$, 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 $AUC_{4330რა}$ 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. შეწოვა (აბსორბცია)

რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში კ/ქ შეყვანის შემდეგ ნახევრადდაშლის პერიოდი იყო დახლოებით 4 დღე. კ/ქ ფორმის ბიოშელწევადობა იყო 0.8.

3.2.2. განაწილება

ინტრავენური შეყვანის შემდეგ ტოცილიზუმაბი გადის ორფაზიან ელიმინაციას სისტემური სისხლის მიმოქცევიდან. რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში განაწილების ცენტრალური მოცულობა იყო 3.5.ლ, 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.

3.2.3 გამოყოფა

ტოცილიზუმაბის ტოტალური კლირენსი დამოკიდებულია კონცენტრაციაზე და სწორხაზოვანი და არასწორხაზოვანი კლირენსების ჯამს წარმოადგენს. სწორხაზოვანი კლირენსის გამოთვლა 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).

3.2.4 ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

ტოცილიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითების გავლენის შემსწავლელი კვლევა არ ჩატარებულა.

თირკმლების ფუნქციის დაქვეითება

ტოცილიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე თირკმლების ფუნქციის დაქვეითებისგავლენის შემსწავლელი კვლევა არ ჩატარებულა.

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკის ანალიზის საფუძველზე, რეკომენდებული ართრიტის მქონე პაციენტების უმრავლესობას თირკმლების ფუნქცია ნორმის ფარგლებში ჰქონდა ან მისი მსუბუქი დაქვეითება აღნიშნებოდა. თირკმლების ფუნქციის მსუბუქი დაქვეითება (კრეატინინის კლირენსი კოკროფტ-გოლტის (Cockcroft-Gault) ფორმულით < 80 მლ/წთ და ≥ 50 მლ/წთ) შემოქმედებას არ ახდენს ტოცილიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე. პაციენტები 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

3.3.1 კანცეროგენობა

რიტუქსიმაბის კანცეროგენობის შემსწავლელი კვლევა არ ჩატარებულა. არსებული კლინიკური მონაცემებით, პლეიოტროპული 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 კობორჩხალაჭამია (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 კობორჩხალაჭამია (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 უფლებელყოფა არ შეიძლება.

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

თაგვის ანალოგით მკურნალობა არ იწვევს ტოქსიკურობას ახალგაზრდა თაგვებში. 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 დატოვებთ 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. შენახვის ხანგრძლივობა არ უნდა აღემატებოდეს 24 სთ-ს 2°C-8°C ტემპერატურის პირობებში, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ხსნარი გაკონტროლებულ და ვალიდურ ასეპტიკურ პირობებშიარის მომზადებული.

კანქვეშ მისაღები ტოცილიზუმაბი:

მედიკამენტის გამოყენება არ შეიძლება PFSზე ან წინასწარ შევსებულ კალამზე და კოლოფზე მითითებული ვარგისიანობის ვადის გასვლის შემდეგ. შეინახეთ PFS ან წინასწარ შევსებული კალამი მაცივარში 2-8°C (36-46°F) ტემპერატურაზე. არ გაყინოთ, შეინახეთ მშრალად და კოლოფის შიგნით, რათა დაცული იყოს სინათლისაგან.

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.

რეკომენდებული 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, აპიროგენული 0.9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარის შემცველ 100 მლ-იან საინფუზიო პაკეტში. ხსნარების

ერთმანეთთან შესარევადაა აქაფების თავიდან ასაცილებლად ფრთხილად გადააბრუნეთ პაკეტი.

პოლიარტიკულური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი და სისტემური იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტები \geq 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 შესარევადაა 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, ასეპტიკური პირობების დაცვით. ხსნარების შესარევადაა 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, ასეპტიკური პირობების დაცვით. ხსნარების შესარევადაა და აქაფების თავიდან ასაცილებლად ფრთხილად გადმოაბრუნეთ პაკეტი.

კანქვეშ მისაღები ტოცილიზუმაბი:

არ გამოიყენოთ თუ მედიკამენტი შემღვრეულია ან შეიცავს ნაწილაკებს და არის რაიმე სხვა ფერის მოყვითალოს ან უფეროს გარდა, ან თუ PFS+NSD ან წინასწარ შევსებული კალმის რომელიმე ნაწილი დაზიანებულია. *შპრიცების/ნემსების განადგურება*

აუცილებელია მკაცრად იქნას დაცული შემდეგი წესები PFS+NSD და წინასწარ შევსებული კალმის გამოყენებს და განადგურების შესახებ :

- შპრიცების და წინასწარ შევსებული კალმების ხელმეორედ გამოყენება დაუშვებელია.
- მოათავსეთ ყველა გამოყენებული შპრიცი და წინასწარ შევსებული კალამი ბასრი საგნებისათვის განკუთვნილ კონტეინერში (გაჩხვლეტისადმი მდგრადი ერთჯერადი კონტეინერი).
- ეს კონტეინერი შეინახეთ ბავშვებისათვის მიუწვდომელ ადგილას
- ნუ მოათავსებთ ბასრი საგნების კონტეინერს სახლის საერთო ნაგავში.
- გადაადგეთ (გაანადგურეთ) სავსე კონტეინერი ადგილობრივი მოთხოვნების შესაბამისად ან თქვენი ჯანდაცვის მუშაკის ინსტრუქციების თანახმად.

საშინაო გამოყენებისათვის პაციენტები უზრუნველყოფილი უნდა იყვნენ გაჩხვლეტისადმი მდგრადი კონტეინერით, რომელშიც მოათავსებენ გამოყენებულ შპრიცებს და წინასწარ შევსებულ კალმებს.

გამოყენებული/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

წინასწარ შევსებული კალმები 162 მგ/0.9 მლ

4

წინასწარ შევსებული შპრიცები 162 მგ /0.9 მლ

4

| |
|---|
| მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისთვის ხელმიუწვდომელ ადგილზე |
|---|

დეკემბერი 2012 წელი

დეკემბერი 2012

სამედიცინო გამოყენების ინსტრუქცია

მწარმოებელი კომპანია:

ფალოკნები:

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

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

ხსნარი მზა შპრიცში :

დამზადებულია

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG , Ravensburg, Germany

F. Hoffmann-La Roche Ltd - თვის ბაზელიშვეიცარია

რა უნდა ვიცოდეთ იმისათვის, რომ უსაფრთხოდ გამოვიყენო აქტემრას წინასწარ შევსებული შპრიცი ?

იმისათვის, რომ თქვენ ან თქვენზე მზრუნველმა პირმა აქტემრას შპრიცი უსაფრთხოდ გამოიყენოთ აუცილებელია ეს ინსტრუქცია წაკითხოთ, გაიგოთ და მისდიოთ მას. ეს ინსტრუქცია არ არის ჯანდაცვის მუშაკის მიერ თქვენთვის ჩატარებული წვრთნის მაგიერი. თქვენს მიერ აქტემრას შპრიცის პირველ გამოყენებამდე თქვენმა ჯანდაცვის მუშაკმა უნდა გაჩვენოთ როგორ მოამზადოთ და ჩაატაროთ ინექცია სწორად. დაუსვით თქვენს ჯანდაცვის მუშაკს ნებისმიერი სეკითხვა, რომელიც გაქვთ. არ სცადოთ ინექციის ჩატარება მანამ, სანამ დარწმუნებული არ იქნებით რომ გაიგეთ როგორ მოიხმართ აქტემრას შპრიცი. მნიშვნელოვანია, რომ აქტემრას გამოყენების პერიოდში ჯანდაცვის მუშაკის მეთვალყურეობის ქვეშ იყოთ.

რეკომენდებული გამოყენება

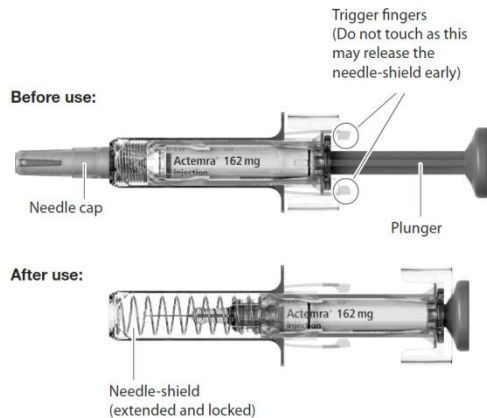
რეკომენდებულია, რომ აქტემრას შპრიცი გამოიყენონ იმ პაციენტებმა ან მათზე მზრუნველმა იმ პირებმა, რომლებმაც სათანადო წვრთნა გაიარეს. შპრიცი აღჭურვილია უსაფრთხოების მექანიზმით, რომელიც ინექციის შემდეგ ავტომატურად ფარავს ნემსს და გიცავთ შემთხვევითი ჩხვლეტით დაზიანებისაგან. გთხოვთ, შპრიცს ნურასოდეს დაშლით. შპრიცი განკუთვნილია ერთჯერადი გამოყენებისათვის და მოხმარების შემდეგ უნდა გადააგდოთ. თქვენ მედიკამენტს გაიკეთებთ კვირაში ერთჯერ, ან ორ კვირაში ერთჯერ, თქვენი ექიმის რჩევის შესაბამისად.

მნიშვნელოვანი ინფორმაცია:

დეკემბერი 2012

- არ გამოიყენოთ შპრიცი თუ იგი დაზიანებულია
- არ გამოიყენოთ მედიკამენტი თუ იგი შემღვრეულია, ფერშეცვლილია ან შეიცავს თვალით ხილულ ნაწილაკებს
- არასოდეს ეცადოთ შპრიცის დაშლას
- არ მოხადოთ ნემსს თავსახური მანამ, სანამ არ იქნებით მზად ინექციისათვის
- ინექციის წინ მოამზადეთ ინექციის ადგილი (გაანთავისუფლეთ ტანსაცმლისგან).
- ერთი და იგივე შპრიცი არასოდეს გამოიყენოთ ორჯერ არ შეეხოთ შპრიცის გამშვებ თითებს, რადგამ ამით შესაძლოა დააზიანოთ შპრიცი

წინასწარ შევსებული შპრიცი



გამოყენებამდე: ნემსის თავსახური დგუში გამშვები თითები(არ შეეხოთ, რადგან ამან შესაძლოა ნემსის საფარის ნაადრევი გამოშვება გამოიწვიოს)

გამოყენების შემდეგ: ნემსის საფარი (გამოწეული და დახშული)

ინექციისათვის თქვენ დაგჭირდებათ შემდეგი:

კოლოფში არსებული:

- წინასწარ შევსებული შპრიცი

კოლოფში არსებულის გარდა:

- სპირტიანი ტამპონი
- სტერილური ბამბის ან ბინტის ბურთულა
- გაჩხვლეთისადმი მდგრადი კონტეინერი ან კონტეინერი ბასრი საგნებისათვის ნემსის თავსახურის და გამოყენებული შპრიცების უსაფრთხო განთავსებისათვის

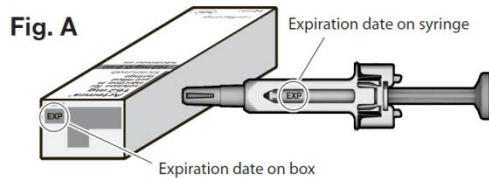
ადგილი ინექციისათვის მოსამზადებლად:

- მოძებნეთ კარგად განათებული, სუფთა, ბრტყელი ზედაპირი, მაგალითად მაგიდა

ეტაპი 1 დაათვალიერეთ შპრიცი

- გამოიღეთ კოლოფი, რომელშიც შპრიცი დევს, მაცივრიდან და გახსენით იგი. არ შეეხოთ გამშვებ თითებს, რადგამ ამით შეიძლება დააზიანოთ შპრიცი

- ამოიღეთ შპრიცი კოლოფიდან და დაათვალიერეთ იგი და მასში არსებული მედიკამენტი. მნიშვნელოვანია დარწმუნდეთ, რომ შპრიცი და მედიკამენტი გამოყენებისათვის უსაფრთხოა.
- შეამოწმეთ ვარგისიანობის ვადის გასვლის თარიღი, რომელიც მითითებულია კოლოფსა და შპრიცზე (იხ. სურათი A) და დარწმუნდით რომ მას არ ჩაუვლია (ანუ წამალი ვადაგსული არ არის). არ გამოიყენოთ შპრიცი თუ იგი ვადაგასულია. მნიშვნელოვანია დარწმუნდეთ, რომ შპრიცი და მედიკამენტი გამოყენებისათვის უსაფრთხოა.



სურათი A ვარგისიანობის ვადის გასვლის თარიღი შპრიცზე

ვარგისიანობის ვადის გასვლის თარიღი კოლოფზე

გადაადეთ შპრიცი და არ გამოიყენოთ ის, თუ:

- მედიკამენტი ამღვრეულია მედიკამენტი შეიცავს ნაწილაკებს
- მედიკამენტი არის სხვა ფერის და არა უფერო ან მოყვითალო
- შპრიცის რომელიმე ნაწილი დაზიანებულია

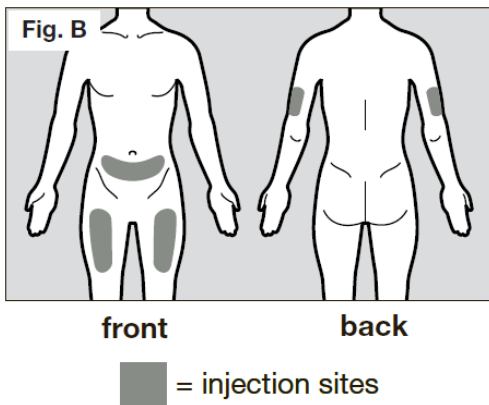
ნაბიჯი 2 დაადეთ შპრიცს რომ გათბეს ოთახის ტემპერატურამდე

- არ მოაძროთ შპრიცს ნემსის თავსახური მე-5 ეტაპამდე
- მოათავსეთ შპრიცი ბრტყელ, სუფთა ზედაპირზე და აცადეთ მას რომ გათბეს ოთახის ტემპერატურამდე 25-30 წუთის განმავლობაში. თუ შპრიცს ოთახის ტემპერატურამდე გათბობის საშუალებას არ მისცემთ, ეს გამოიწვევს დისკომფორტს ინექციის დროს, ხოლო დღეუმის მოძრაობა შესაძლოა გაძნელდეს.
- არ გაათბოთ შპრიცი არანაირი სხვა მეთოდით.

ეტაპი 3 გაისუფთავეთ ხელები დაიბანეთ ხელები საპნით და წყლით

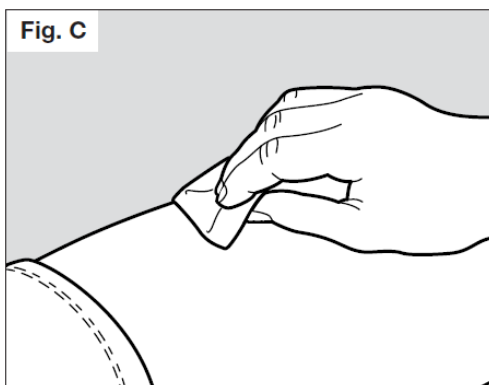
ეტაპი 4 ამოირჩიეთ და მოამზადეთ ინექციის ადგილი

- ინექციისათვის რეკომენდებული ადგილები არის: ბარძაყის წინა ზედაპირის შუა ნაწილები და მუცლის ქვედა ნაწილი, ჭიპის ქვეშ (იხ. სურათი B) თუ ინექციას სხვა პირი გიკეთებთ, შესაძლოა გამოიყენოთ აგრეთვე ხელების მკლავების ზედა ნაწილის უკანა ზედაპირები (იხ. სურათი B).



სურათი B წინა მხარე უკანა მხარე ინექციის ადგილები

- ყოველი ინექციის გაკეთებისას უნდა აირჩიოთ სხვადასხვა ადგილი. ყოველი ინექცია უნდა გაკეთდეს წინა ინექციის ადგილიდან სამი სანტიმეტრით დაშორებულ წერტილში მაინც.
- არ გაიკეთოთ ინექცია იმ ადგილებში, სადაც შეიძლება მოგიჭიროთ ქამარმა ან წელის ბანდაჟმა . არ გაიკეთოთ ინექცია ხალებსა და მეჭეჭებში, ნაწიბურებში და სისხლნაჟღენთებში, ასევე იმ ადგილებში სადაც კანი მტკივნეული, გაწითლებული ან გამაგრებულია, ან მასზე რაიმე სხვა დაზიანება აღინიშნება.
- გაწმინდეთ ინექციისათვის შერჩეული ადგილი სპირტიანი ტამპონით (იხ. სურათი C) რათა შეამციროთ ინფიცირების რისკი.

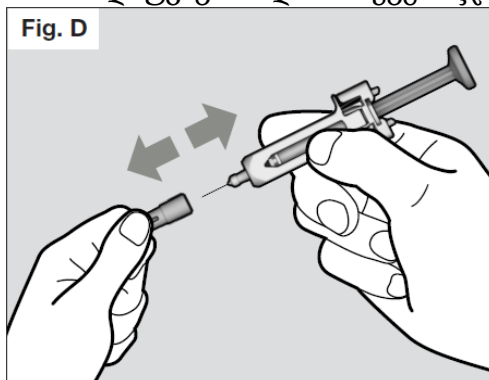


სურათი C

- აცადეთ კანს გაშრობა 10 წამის მანძილზე
- ინექციამდე არ შეეხოთ გაწმენდილ ადგილს. არ დაუნიავოთ და არ შეუბეროთ სული გაწმენდილ ადგილს.

ეტაპი 5 მოამდვრეთ ნემსს თავსახური

- ნემსის თავსახურის მოძრობისას შპრიცი დგუშით არ დაიჭიროთ
- მყარად დაიკავეთ ერთი ხელით შპრიცის ნემსის საფარი, ხოლო მეორე ხელით მოქაჩეთ ნემსის თავსახური (იხ. სურათი . D). თუ ვერ აძრობთ ნემსის თავსახურს სთხოვეთ ამის გაკეთება თქვენზე მზრუნველ პირს ან დაუკავშირდით თქვენს ჯანდაცვის მუშაკს.



სურათიD

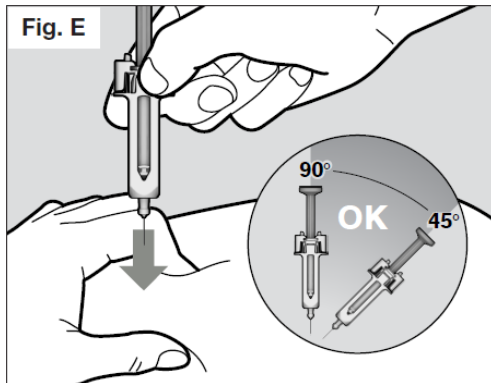
- არ შეეხოთ ნემსს და არ შეახოთ იგი არანაირ ზედაპირს.
- შესაძლოა ნემსის ბოლოზე სითხის წვეთი შენიშნოთ. ეს ნორმალურია.
- ჩააგდეთ ნემსის თავსახური გაჩხვლეტისადმი მდგრად ან ბასრი საგნების კონტეინერში.

შენიშვნა: ნემსის თავსახურის მოშორების შემდეგ შპრიცის გამოყენება დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს..

- თუ 5 წუთის მანძილზე მისი გამოყენება არ მოხდა შპრიცი უნდა მოათავსოთ გაჩხვლეტისადმი მდგრად ან ბასრი საგნების კონტეინერში და გამოიყენოთ ახალი შპრიცი.
- მოშორების შემდეგ ნემსს თავსახური ისევ არასოდეს დაახუროთ.

ეტაპი 6 ინექციის ჩატარება მოხერხებულად დაიჭირეთ ხელში შპრიცი.

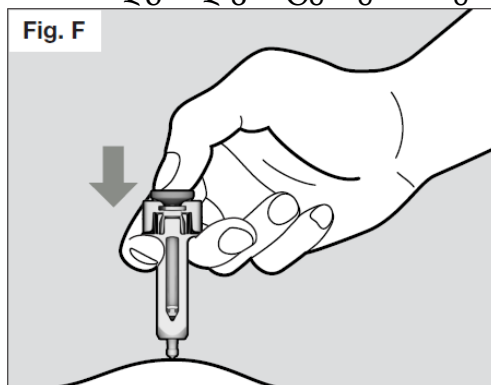
- იმისთვის, რომ ნემსი ზუსტად კანქვეშ შეიყვანოთ, თავისუფალი ხელით, გაწმენდილ ინექციის ადგილას მსუბუქად უჩქმიტეთ კანს და გააკეთეთ ნაკეცი. ნაკეცის გაკეთება მნიშვნელოვანია, რათა დარწმუნებული იყოთ, რომ ინექციას კანქვეშ აკეთებთ (ცხიმოვან ქსოვილში) და არა უფრო ღრმად (კუნთში). კუნთში ინექციის შეშვება მსუბუქად დისკომფორტი გამოიწვიოს.
- ნემსის კანში შეყვანის დროს არ შეეხოთ დგუშს.
- ნემსისწრაფი, მტკიცე მოძრაობით ბოლომდე შეიყვანეთ კანის ნაკეცში 45° - დან 90°-მდე კუთხით (იხ. სურათი E).



სურათი E

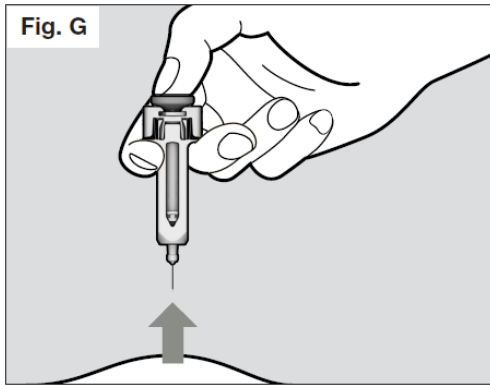
მნიშვნელოვანია სწორად შეირჩეს ნემსის დახრილობის კუთხე იმისთვის, რომ მედიკამენტი კანის ქვეშ მოხვდეს (ცხიმოვან ქსოვილში); სხვა შემთხვევაში ინექცია მტკივნეული იქნება, ხოლო მედიკამენტი არ იმუშავებს.

- დატოვეთ შპრიცი ადგილზე და კანს ხელი გაუშვით. ნელა შეიყვანეთ მედიკამენტი მთლიანად დგუშზე ფრთხილად ბოლომდე დაწოლით(იხ. სურათი F). თქვენ დგუშს ბოლომდე უნდა დააწვეთ რათა მედიკამენტი მთლიანად შევიდეს კანქვეშ და დარწმუნდეთ, რომ გამშვები თითები სრულად გადაწეულია გარეთ. თუ დგუში ბოლომდე ჩაწეული არ არის, ნემსის კანიდან ამოღებისას ნემსის ფარი არ გამოიწევს ნემსის დასაფარად. თუ ნემსი არ არის დაფარული, იმოქმედეთ ფრთხილად და მოათავსეთ იგი გაჩხვლეტისადმი მდგრად კონტეინერში ნემსით ტრავმირების თავიდან ასაცილებლად.



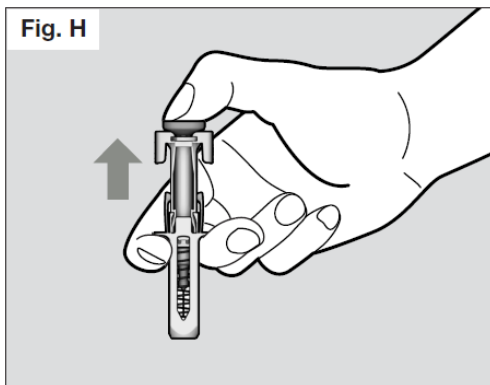
სურათი F

- მას შემდეგ რაც დგუშს ბოლომდე ჩაიყვანთ, გააგრძელეთ მასზე ზეწოლა რათა დარწმუნდეთ, რომ ნემსის კანიდან ამოღებამდე მედიკამენტი მთლიანად ჩავიდა კანქვეშ.
- ნემსის კანიდან ამოღება მოახდინეთ იმავე კუთხით, როგორც მოხდა მისი კანქვეშ შეყვანა. ნემსის ამოღებისას გააგრძელეთ დგუშზე ზეწოლა (იხ. სურათი G)



სურათი G

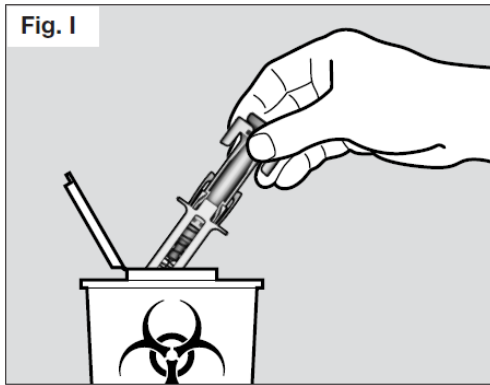
- მას შემდეგ, რაც ნემსი კანიდან მთლიანადაა ამოღებული, შეგიძლიათ ხელი გაუშვათ დეჟუს. ამით ნემსის საფარს ნემსის დაფარვის საშუალება ეძლევა (იხ. სურათი H)



- თუ ინექციის ადგილზე სისხლის წვეთს შენიშნავთ, შეგიძლიათ დაახლოებით 10 წამის განმავლობაში ინექციის ადგილს სტერილური ბამბის ან მარლის ტამპონით დააწვეთ.
- არ დასრისოთ ინექციის ადგილი.

ეტაპი 7 შპრიცის გადაგდება

- არ ეცადოთ შპრიცის ხელახლა გამოყენებას
- მოათავსეთ გამოყენებული შპრიცები გაჩხვლეტისადმი მდგრად კონტეინერში. თუ თქვენ ამგვარი კონტეინერი არ გაქვთ, ჰკითხეთ თქვენს ჯანდაცვის მუშაკს ან ფარმაცევტს სად შეგიძლიათ მოიპოვოთ „ზასრი საგნების კონტეინერი“ ან რა სხვა გაჩხვლეტისადმი მდგრადი კონტეინერი შეგიძლიათ გამოიყენოთ ნახმარი შპრიცების მოსათავსებლად (იხ. სურათი I)



სურათი I

თქვენს ჯანდაცვის მუშაკთან ერთად განიხილეთ გამოყენებული შპრიცების სწორად გადაგდების ხერხი. შესაძლოა არსებობდეს სახელმწიფო ან ლოკალური კანონი ნახმარი შპრიცების გადაგდების წესის შესახებ.

არ გადაადგოთ გამოყენებული შპრიცი ან გაჩხვლეტისადმი მდგრადი კონტეინერი საოჯახო ნაგვის ურნაში და გადამუშავებისადმი განკუთვნილ ურნაში.

- გადაადგეთ (გაანადგურეთ) გავსებული კონტეინერი ისე, როგორც აგიხსნათ თქვენმა ჯანდაცვის მუშაკმა ან ფარმაცევტმა
- ყოველთვის შეინახეთ გაჩხვლეტისადმი მდგრადი კონტეინერი ბავშვებისათვის მიუწვდომელ ადგილას

რჩევა პაციენტს მომატებული მგრძობელობის რეაქციებთან დაკავშირებით (მძიმე ფორმა ცნობილია ანაფილაქსიის სახელით)

თუ აქტემრას ინექციის შემდეგ ნებისმიერ დროს აღენიშნათ ქვემოთჩამოთვლილი სიმპტომებიდან ერთერთი მაინც ან რაიმე სხვა სიმპტომი, დაუყოვნებლივ უნდა მიმართოთ გადაუდებელ სამედიცინო დახმარებას. ეს სიმპტომებია: გამონაყარი კანზე, ქავილი, შემცივნება, სახის ტუჩების, ენის ან ყელის შეშუპება, ტკივილი გულმკერდში, მსტვინავი სუნთქვა, სუნთქვის ან ყლაპვის გაძნელება, თავბრუ ან გულისწასვლის შეგრძნება.

რჩევები პაციენტს თუ დროულად როგორ ამოიციოს დაიმკურნალოს სერიოზული ინფექციის რისკის შმცირებისათვის

ყურადღებით იყავით და არ გამოგეპაროთ ინფექციის პირველი ნიშნები, როგორიცაა:

- სხეულის ტკივილი, ცხელება, შემცივნება
- ხველა, დისკომფორტი/შეზოჭილობა გულმკერდში, სუნთქვის გაძნელება
- კანის ან სახსრის გაწითლება, გახურება ან უჩვეულო შეშუპება
- ტკივილი მუცელში/მგრძობიარობა/ან ნაწლავთა მოქმედების ცვლილება

დაუკავშირდით ექიმს და მიმართეთ სამედიცინო დაწესებულებას დაუყოვნებლივ, თუ მიგაჩნით, რომ შესაძლოა ინფექციური პროცესი აღგენიშნებათ

თუ შპრიცდანი დაკავშირებით რაიმე შეკითხვა ან ეჭვი გაქვთ, მიმართეთ თქვენს ჯანდაცვის მუშაკს ან ფარმაცევტს.