

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
Қауіпсіздігін бақылау комитеті»
РММ төрағасының
2020 ж. 17 маусымда
№ N029745, N029746 бұйрықтарымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ЗАТТЫҢ АТАУЫ

Актемра, инфузиялық ерітінді дайындауға арналған концентрат 80 мг/4 мл, 200 мг/10 мл

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Белсенді зат: тоцилизумаб

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат – тоцилизумаб, 80 мг немесе 200 мг

Дәрілік препараттың құрамында бар екендігі ескерілуі керек қосымша заттар

80 мг/4 мл бір құтының ішінде 0.10 ммоль (2.21 мг) натрий бар.

200 мг/10 мл бір құтының ішінде 0.20 ммоль (4.43 мг) натрий бар.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инфузиялық ерітінді дайындауға арналған концентрат.

Түссізден ақшыл-сары түске дейінгі мөлдір немесе бозаңданатын сұйықтық.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Актемра препараты метотрексатпен (МТ) біріктіріліп келесілерді:

- бұрын МТ емін қабылдамаған ересек пациенттерде белсенділік дәрежесі жоғары, үдемелі белсенді ревматоидтық артритті (РА),
- осының алдында ауруды модификациялайтын, ревматизмге қарсы препараттармен (АМРҚП) емге клиникалық жауабы жеткіліксіз болған немесе бір немесе бірнеше АМРҚП немесе ісік некрозы факторының (ИФ) антагонистері жақпайтын ересек пациенттерде белсенділік дәрежесі орташа немесе жоғары ревматоидтық артритті (РА) емдеуге арналған.

Метотрексат жақпайтын немесе метотрексатты тағайындау ұсынылмаған жағдайларда, Актемра препаратын монотерапия ретінде тағайындауға болады.

Буындардың рентгенологиялық тұрғыдан расталған деструкциясының үдеуін болдырмауда және пациенттердің функционалдық статусын жақсартуда Актемра препаратымен және метотрексатпен біріктіріп емдеудің тиімділігі дәлелденді.

Актемра препараты 2 жас шамасындағы және одан үлкен, осының алдындағы қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен (КҚСП) және жүйелі кортикостероидтармен емдеуге клиникалық жауабы жеткіліксіз пациенттердегі

жүйелі ювенильді идиопатиялық артриттің (жЮИА) белсенді формасын емдеуге арналған. Актетра препаратын монотерапия (метотрексатпен ары қарай емдеу жақпайтын немесе мүмкін болмаған жағдайда) ретінде немесе метотрексатпен біріктіріп тағайындауға болады.

Актетра препараты метотрексатпен (МТ) біріктіріліп, ювенильді идиопатиялық полиартритті (ревматоидтық фактордың бар-жоқтығына жүргізілген талдаудың нәтижесі оң немесе теріс болған жағдайда, сондай-ақ, таралған олигоартрит кезінде) (пЮИА) 2 жастан бастап және одан үлкен, осының алдында метотрексатпен емдеуге клиникалық жауабы жеткіліксіз болған пациенттерді емдеуге арналған. Метотрексатпен ары қарай емдеу жақпайтын немесе мүмкін болмаған жағдайда, Актетра препаратын монотерапия ретінде тағайындауға болады.

Актетра препараты ересектер мен 2 жастан асқан және одан үлкен балалардағы химерлік антигендік рецепторлары (САР-ХАР) бар Т-жасушалар индукциялаған ауыр немесе өмірге қауіп төндіретін цитокиндердің босап шығуы синдромын (ЦБС) емдеуге арналған.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Актетра препаратымен емдеуді РА, жЮИА, пЮИА немесе ЦБС диагностикасы мен емдеуде тәжірибесі бар дәрігер жүргізуі тиіс.

Актетра препараты тағайындалған пациенттердің барлығына арнайы жадынама берілуі тиіс.

Дозалары

РА бар пациенттер

Ұсынылатын дозасы төрт аптада бір рет, дене салмағына 8 мг/кг құрайды.

Дене салмағы 100 кг асатын пациенттерге бір инфузияда 800 мг жоғары дозада қолдану ұсынылмайды (5.2 тармағын қараңыз).

1.2 г асатын дозалары қолданылған клиникалық зерттеулер жүргізілмеген (5.1 тармағын қараңыз).

Зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары жағдайында дозасын түзету (4.4 тармағын қараңыз).

- Бауыр ферменттері белсенділігінің өзгеруі

Көрсеткіш мәні	Шаралар
Қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) >1-3 есе жоғары	Қажет болса, бір мезгілде тағайындалған метотрексаттың дозасын түзету керек Трансаминазалар белсенділігі аталған ауқымда тұрақты түрде жоғарылаған жағдайда, дозасын 4 мг/кг дейін төмендету немесе препаратпен емдеуді аланинаминотрансфераза (АЛТ) немесе аспаратаминотрансфераза (АСТ) көрсеткіштері қалыпқа түскенге дейін тоқтата тұру керек Препаратпен емдеуді клиникалық қажеттілігіне сәйкес 4 мг/кг немесе 8 мг/кг дозада қайта бастау керек.

ҚЖШ >3-5 есе жоғарылауы (қайтадан талдау деректер бойынша расталған – 4.4 тармағын қараңыз)	<3 x ҚЖШ деңгейі қалпына келгенге дейін Актемра препаратымен емдеуді тоқтата тұру және >1-ден 3 x ҚЖШ дейінгі деңгей үшін берілген нұсқауларды басшылыққа алу керек. Деңгейі тұрақты түрде >3 x ҚЖШ жоғарылаған жағдайда, Актемра препаратымен емдеуді тоқтату керек
ҚЖШ 5 еседен артық жоғарылауы	Актемра препаратын қабылдауды тоқтату керек

- Нейтрофилдердің абсолюттік санының (НАС) аздығы

НАС көрсеткішінің деңгейі $<2 \times 10^9/\text{л}$ болған жағдайда, бұрын Актемра препаратын қабылдамаған пациенттерде емдеуді бастау ұсынылмайды.

Көрсеткіш мәні (жасушалар саны x $10^9/\text{л}$)	Шаралар
НАС >1	Емдеуді препараттың дозасын өзгертпей жалғастыру керек
НАС 0.5 - 1	Препаратпен емдеуді тоқтата тұру керек НАС көрсеткіші $>1 \times 10^9/\text{л}$ дейін жоғарылаған жағдайда, препаратпен емдеуді 4 мг/кг дозада қайта бастап, клиникалық қажеттілігіне сәйкес дозасын 8 мг/кг дейін арттыру керек
НАС <0.5	Актемра препаратын қабылдауды тоқтату керек

- Тромбоциттер деңгейінің төмендігі

Көрсеткіш мәні (жасушалар саны x $10^3/\text{мкл}$)	Шаралар
50 - 100	Препаратпен емдеуді тоқтату керек Тромбоциттер саны $>100 \times 10^3/\text{мкл}$ дейін артқан жағдайда, препаратпен емдеуді 4 мг/кг дозада қайта бастап, дозасын клиникалық қажеттілігіне сәйкес 8 мг/кг дейін арттыру керек
<50	Актемра препаратын қабылдауды тоқтату керек

Цитокиндердің босап шығуы синдромы (ЦБС) (ересектер және балалар)

Препараттың ЦБС емдеу үшін ұсынылатын, 60 минутқа созылатын венаішілік инфузиясы түрінде енгізілетін дозасы дене салмағы ≥ 30 кг пациенттерде 8 мг/кг құрайды немесе дене салмағы 30 кг аз пациенттерде 12 мг/кг құрайды. Актемра

препаратын монотерапияда немесе кортикостероидтармен біріктіріп тағайындауға болады.

Алғашқы дозасын енгізгеннен кейін клиникалық жақсару болмаған жағдайда, Актемра препаратының қосымша 3 дозасына дейін енгізуге болады. Дозаларын бірінен соң бірін енгізулердің аралығы 8 сағаттан кем болмауы тиіс. ЦБС бар пациенттерге бір инфузиясында 800 мг асатын дозаларын енгізу ұсынылмайды.

Ауыр немесе өмірге қауіп төндіретін ЦБС бар пациенттерде, лимфодеплециялайтын химиотерапияға жол ашатын негізгі қатерлі жаңа түзілім немесе ЦБС салдарынан, цитопения немесе АЛТ немесе АСТ белсенділігінің жоғарылауы жиі байқалады.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

жЮИА бар пациенттер

2 жастан асқан, дене салмағы 30 кг және одан жоғары пациенттер үшін ұсынылатын дозасы 2 аптада бір рет 8 мг/кг, ал салмағы 30 кг аз пациенттер үшін – 2 аптада бір рет 12 мг/кг құрайды. Препаратты пациенттің дене салмағына байланысты әрбір енгізер алдында, дозасын есептеп отыру қажет. Дозасын тек, пациенттің дене салмағы тұрақты түрде өзгерген жағдайда ғана түзетуге болады.

Актемра препаратының 2 жасқа толмаған балаларда вена ішіне енгізу үшін қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Төмендегі кестелерде зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары жағдайында, жЮИА бар пациенттерде дозасын түзету жөніндегі нұсқаулар келтірілген. Қажет болған жағдайда, метотрексаттың және/немесе бір мезгілде тағайындалған басқа препараттардың дозасын өзгерту немесе қабылдауды тоқтату, және ауруды клиникалық тұрғыдан бағалау жүргізілгенге дейін тоцилизумабпен емдеуді тоқтата тұру керек. жЮИА бар пациенттерде зертханалық көрсеткіштердің мәндеріне ықпал етуі ықтимал қатарлас жағдайлар санының көптігін ескерсек, зертханалық көрсеткіштердегі ауытқулардың салдарынан тоцилизумабпен емдеуді тоқтату туралы шешім дербес клиникалық жағдайға байланысты қабылдануы тиіс.

- Бауыр ферменттері белсенділігінің өзгеруі

Көрсеткіш мәні	Шаралар
>1 - 3 x ҚЖШ	Қажет болған жағдайда, бірге қабылданатын метотрексаттың дозасын түзету керек Трансаминазалар деңгейі аталған ауқымда тұрақты түрде жоғарылаған жағдайда, препаратпен емдеуді АЛТ/АСТ көрсеткіштері қалыпқа түскенге дейін тоқтата тұру керек.

>3 - 5 x ҚЖШ	<p>Қажет болған жағдайда, бірге қабылданатын метотрексаттың дозасын түзету керек</p> <p>Көрсеткіштер <3 x ҚЖШ дейін қалпына келгенше, Актэтра препаратымен емдеуді тоқтата тұру және жоғарыда келтірілген, белсенділігі бауыр ферменттері белсенділігінің >1-ден 3 x ҚЖШ дейінгі деңгейі жағдайында дозасын түзету жөніндегі нұсқауларды басшылыққа алу керек.</p>
>5 x ҚЖШ	<p>Актэтра препаратын қабылдауды тоқтату керек</p> <p>жЮИА бар пациенттерде зертханалық көрсеткіштердегі ауытқулардың салдарынан тоцилизумабпен емдеуді тоқтату туралы шешім дербес клиникалық жағдайға байланысты қабылдануы тиіс.</p>

- Нейтрофилдердің абсолюттік санының (НАС) аздығы

Көрсеткіш мәні (жасушалар саны x 10⁹/л)	Шаралар
НАС >1	Емдеуді препараттың дозасын өзгертпей жалғастыру керек
НАС 0.5 - 1	<p>Препаратпен емдеуді тоқтату керек</p> <p>НАС >1 x 10⁹/л дейін жоғарылаған жағдайда, препаратпен емдеуді қайта бастау керек</p>
НАС <0.5	<p>Актэтра препаратын қабылдауды тоқтату керек</p> <p>жЮИА бар пациенттерде зертханалық көрсеткіштердегі ауытқулардың салдарынан тоцилизумабпен емдеуді тоқтату туралы шешім дербес клиникалық жағдайға байланысты қабылдануы тиіс.</p>

- Тромбоциттер деңгейінің төмендігі

Көрсеткіш мәні (жасушалар саны x 10³/мкл)	Шаралар
50 - 100	<p>Қажет болған жағдайда, бірге қабылданатын метотрексаттың дозасын өзгерту керек</p> <p>Актэтра препаратымен емдеуді тоқтату керек</p> <p>Тромбоциттер саны >100 x 10³/мкл дейін жоғарылаған жағдайда, Актэтра препаратымен емдеуді қайта бастау керек</p>

<50	<p>Актемра препаратын қабылдауды тоқтату керек</p> <p>жЮИА бар пациенттерде зертханалық көрсеткіштердегі ауытқулардың салдарынан тоцилизумабпен емдеуді тоқтату туралы шешім дербес клиникалық жағдайға байланысты қабылдануы тиіс.</p>
-----	---

жЮИА бар пациенттерде зертханалық көрсеткіштерде ауытқулар болуына байланысты тоцилизумаб дозасының төмендетілуін зерттеу мақсатындағы зерттеулер жүргізілмеген.

Зерттеулердің деректері, клиникалық жақсару Актемра препаратымен емдеудің алғашқы 6 аптасы ішінде басталатындығын көрсетеді. Аталған мерзім ішінде жағдайлары жақсармаған пациенттерде емдеуді жалғастыру туралы шешім қабылдағанда ерекше сақтық таныту керек.

пЮИА бар пациенттер

2 жастан асқан, дене салмағы 30 кг және одан жоғары пациенттер үшін ұсынылатын дозасы 4 аптада бір рет 8 мг/кг, ал салмағы 30 кг аз пациенттер үшін – 4 аптада бір рет 12 мг/кг құрайды. Препаратты пациенттің дене салмағына байланысты әрбір енгізер алдында, дозасын есептеп отыру қажет. Дозасын тек, пациенттің дене салмағы тұрақты түрде өзгерген жағдайда ғана түзетуге болады.

Актемра препаратының 2 жасқа толмаған балаларда вена ішіне енгізу үшін қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Төмендегі кестелерде пЮИА бар пациенттерде зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары анықталған жағдайда, дозасын түзету жөніндегі нұсқаулар келтірілген. Қажет болған жағдайда, метотрексаттың және/немесе бір мезгілде тағайындалған басқа препараттардың дозасын өзгерту немесе қабылдауды тоқтату, және ауруды клиникалық тұрғыдан бағалау жүргізілгенге дейін тоцилизумабпен емдеуді тоқтата тұру керек. пЮИА бар пациенттерде зертханалық көрсеткіштердің мәндеріне ықпал етуі ықтимал қатарлас жағдайлар санының көптігін ескерсек, зертханалық көрсеткіштердегі ауытқулардың салдарынан тоцилизумабпен емдеуді тоқтату туралы шешім дербес клиникалық жағдайға байланысты қабылдануы тиіс.

- Бауыр ферменттері белсенділігінің өзгеруі

Көрсеткіш мәні	Шаралар
>1 - 3 x ҚЖШ	<p>Қажет болған жағдайда, бірге қабылданатын метотрексаттың дозасын өзгерту керек</p> <p>Трансаминазалар деңгейі аталған ауқымыда тұрақты түрде жоғарылаған жағдайда, препаратпен емдеуді АЛТ/АСТ көрсеткіштері қалыпқа түскенге дейін тоқтата тұру керек.</p>

>3 - 5 x ҚЖШ	<p>Қажет болған жағдайда, бірге қабылданатын метотрексаттың дозасын өзгерту керек</p> <p>Актемра препаратымен емдеуді көрсеткіштер <3 x ҚЖШ дейін қалпына келгенге дейін тоқтата тұру және бауыр ферменттерінің белсенділігі >1-ден 3 x ҚЖШ дейін болған жағдайда, жоғарыда келтірілген, дозасын түзету жөніндегі нұсқауларды басшылыққа алу керек</p>
>5 x ҚЖШ	<p>Актемра препаратын қабылдауды тоқтату керек</p> <p>пЮИА бар пациенттерде зертханалық көрсеткіштердегі ауытқулардың салдарынан тоцилизумабпен емдеуді тоқтату туралы шешім дербес клиникалық жағдайға байланысты қабылдануы тиіс</p>

- Нейтрофилдердің абсолюттік санының (НАС) аздығы

Көрсеткіш мәні (жасушалар саны x 10⁹/л)	Шаралар
НАС >1	Емдеуді препараттың дозасын өзгертпей жалғастыру керек
НАС 0.5 - 1	<p>Препаратпен емдеуді тоқтату керек</p> <p>НАС >1 x 10⁹/л дейін жоғарылаған жағдайда, препаратпен емдеуді қайта бастау керек</p>
НАС <0.5	<p>Актемра препаратын қабылдауды тоқтату керек</p> <p>пЮИА бар пациенттерде зертханалық көрсеткіштердегі ауытқулардың салдарынан тоцилизумабпен емдеуді тоқтату туралы шешім дербес клиникалық жағдайға байланысты қабылдануы тиіс.</p>

- Тромбоциттер деңгейінің төмендігі

Көрсеткіш мәні (жасушалар саны x 10³/мкл)	Шаралар
50 - 100	<p>Қажет болған жағдайда, бірге қабылданатын метотрексаттың дозасын өзгерту керек</p> <p>Актемра препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек</p> <p>Тромбоциттер саны >100 x 10³/мкл дейін артқан жағдайда, Актемра препаратымен емдеуді қайта бастау керек</p>

<50	<p>Актемра препаратын қабылдауды тоқтату керек</p> <p>пЮИА бар пациенттерде зертханалық көрсеткіштердегі ауытқулардың салдарынан тоцилизумабпен емдеуді тоқтату туралы шешім дербес клиникалық жағдайға байланысты қабылдануы тиіс.</p>
-----	---

пЮИА бар пациенттерде зертханалық көрсеткіштерде ауытқулар болуына байланысты тоцилизумаб дозасының төмендетілуін зерттеу мақсатындағы зерттеулер жүргізілмеген.

Зерттеулердің деректері, клиникалық жақсару Актемра препаратымен емдеудің алғашқы 12 аптасы ішінде басталатындығын көрсетеді. Аталған мерзім ішінде жағдайлары жақсармаған пациенттерде емдеуді жалғастыру туралы шешім қабылдағанда ерекше сақтық таныту керек.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

65 жас шамасындағы және одан үлкен пациенттер үшін дозасын түзету қажет емес.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйректің ауырлығы жеңіл және орташа дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін дозасын түзету қажет емес. Бүйректің ауырлығы орташа және ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде Актемра препаратының қолданылуы зерттелмеген (5.2 тармағын қараңыз). Ондай пациенттерде бүйрек функциясын мұқият бақылау қажет.

Бауыр жеткіліксіздігі

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде Актемра препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген. Препаратты мұндай пациенттерде пайдалану жөнінде белгілі бір нұсқаулар жоқ.

Қолдану тәсілі

РА, жЮИА, пЮИА және ЦБС бар пациенттерге Актемра препараты сұйылтылғаннан кейін, 60 минутқа созылатын венашілік инфузиясы түрінде енгізіледі.

РА, жЮИА, пЮИА және ЦБС бар, дене салмағы ≥ 30 кг пациенттер

Актемра препаратын асептика шараларын сақтай отырып, натрий хлоридінің инъекцияға арналған (0.9%, 9 мг/мл) стерильді апирогенді ерітіндісінде, 100 мл көлемге дейін сұйылтады.

Ерітіндіні енгізер алдында оны сұйылту жөніндегі нұсқаулар 6.6 тармақта келтірілген.

жЮИА, пЮИА және ЦБС бар, дене салмағы < 30 кг пациенттер

Актемра препаратын асептика жағдайларында, стерильді натрий хлоридінің инъекцияға арналған (0.9%, 9 мг/мл) апирогенді ерітіндісінде 50 мл көлемге дейін сұйылтады.

Ерітіндіні енгізер алдында оны сұйылту жөніндегі нұсқаулар 6.6 тармақта келтірілген.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затына немесе 6.1 тармағында атап келтірілген қосымша заттарының кез келгеніне жоғары сезімталдық.
- жедел инфекциялық аурулар және өршу сатысындағы созылмалы инфекциялар (4.4 тармағын қараңыз).

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Қадағалау

Биологиялық препараттардың қолданылуын қадағалауды жақсарту мақсатында, пациенттің медициналық құжатына препараттың саудалық атауы мен серия нөмірін жазып қою керек.

Инфекциялар

Иммуносупрессанттарды (соның ішінде, Актенра препаратын) қабылдап жүрген пациенттерде кейде өлімге соқтырған инфекциялық аурулар дамыған ауыр жағдайлар байқалған (4.8 тармағын, Жағымсыз реакцияларды қараңыз). Белсенді инфекциялық үдеріс кезінде препаратпен емдеуді бастамаған дұрыс (4.3 тармағын қараңыз). Инфекциялық аурудың ауыр түрі дамыған жағдайда, ол емделіп жазылғанға дейін Актенра препаратымен емдеуді тоқтату керек (4.3 тармағын қараңыз). Препаратты анамнезінде қайталанатын инфекциялық аурулар болған пациенттерде, сондай-ақ, инфекциялардың дамуына бейімдейтін қатарлас аурулар (мысалы, дивертикулит, қант диабеті, өкпенің интерстициальді ауруы кезінде) кезінде қолданғанда сақтық таныту керек.

Ауыр инфекциялық ауруларды ерте анықтау мақсатында ревматоидтық артриті бар, жЮИА немесе пЮИА орташа ауыр немесе ауыр дәрежесі бар, биологиялық препараттарды қабылдап жүрген пациенттерді мұқият қадағалау ұсынылады, өйткені, аталған препараттардың, қабынудың жедел фазасын бәсеңдетуі салдарынан жедел қабынудың симптомдары әлсіреуі мүмкін. Пациентте инфекция болуы ықтималдығын бағалаған кезде, тоцилизумабтың С-реактивті ақуызға (СРА) әсерін, нейтрофилдер саны, инфекциялардың белгілері мен симптомдарын анықтау үшін тест жүргізу қажет. Жағдайды дер кезінде бағалау және сәйкесінше емін тағайындау үшін, пациенттерді (соның ішінде, жЮИА/пЮИА бар, жасы кішілігіне байланысты симптомдар туралы айта алмауы мүмкін жасы кіші пациенттерді) және жЮИА/пЮИА бар балалардың ата-аналарын/қамқоршыларын, инфекциялық аурудың кез келген симптомдары жағдайында дереу дәрігерге жүгінудің маңыздылығынан хабардар ету қажет.

Туберкулез

РА, жЮИА немесе пЮИА емдеуге арналған басқа биологиялық препараттарды тағайындағандағы сияқты, Актенра препаратын тағайындағанға дейін, туберкулездің жасырын түрін анықтау үшін, пациенттерге алдын ала тексеру жүргізу керек. Туберкулездің жасырын түрі анықталған жағдайда, препаратпен емдеуді бастар алдында туберкулезге қарсы емнің стандартты курсы жүргізген дұрыс. Дәрігерлер, әсіресе, аурудың ауыр түрлері бар немесе иммундық функциясы төмендеген пациенттерде терішілік туберкулин сынамасы мен интерферон-гамма деңгейін анықтауға арналған қан талдауының нәтижесі жалған теріс болуы мүмкіндігін есте ұстауы тиіс.

Пациенттерге тоцилизумабпен емдеу кезінде немесе емдеуден кейін туберкулезге тән белгілер/симптомдар (тыйылмайтын жөтел, салмақ жоғалту, субфебрильді қызба) пайда болған жағдайда, дәрігерге жүгінуге кеңес беру қажет.

Вирустық инфекциялардың реактивациясы

РА бар, биологиялық препараттармен ем қабылдаған пациенттерде, вирустық инфекцияның реактивациясы жағдайлары (мысалы, вирустық В гепатиті) байқалған. Гепатитті скринингтік тексеру кезінде нәтижесі оң болған пациенттер тоцилизумаб қолданылатын клиникалық зерттеулерге қатыстырылмады.

Дивертикулиттің асқынулары

РА бар, Актетра препаратын қабылдаған пациенттерде, дивертикулит асқынуының тесілген жарық түріндегі бірен-саран жағдайлары туралы хабарланды (4.8 тармағын қараңыз). Ойық жара үдерістері бар немесе анамнезінде аш ішектің тесілулері болған пациенттерде Актетра препаратын қолданғанда сақтық таныту керек. Дивертикулит асқынуларын білдіруі мүмкін (іш ауыруы, қан кету және/немесе үлкен дәреттің түсініксіз өзгерістері және қызба) белгілері бар пациенттер, асқазан-ішек тесілуімен байланысты болуы мүмкін дивертикулитті ертерек анықтау мақсатында дереу тексерілуі тиіс.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Актетра препаратының инфузиясымен байланысты аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары туралы хабарланды (4.8 тармағын қараңыз). Ондай реакциялар аса жоғары сезімталдық реакциялары бар пациенттерде стероидтармен және антигистаминдік препараттармен премедикация жүргізілгендігіне қарамастан, келесі инфузиялары кезінде ауырлау және өмірге қауіп төндіретін болуы мүмкін. Актетра препаратымен инфузия кезінде ықтимал анафилаксиялық реакцияны басу үшін қажетті тиісінше дәрі-дәрмектердің болуын қамтамасыз ету керек. Анафилаксиялық реакция немесе басқа ауыр, аса жоғары сезімталдық реакциясы дамыған жағдайда, препаратты енгізуді дереу тоқтату және ары қарай препаратпен емдеуді қайта бастамау керек.

Бауырдың белсенді ауруы және бауыр жеткіліксіздігі

Актетра препаратымен, әсіресе, метотрексатпен емдеу, бауыр трансминазалары белсенділігінің жоғарылауымен астасуы мүмкін. Осыған байланысты, препаратты бауырдың белсенді ауруы немесе бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге тағайындағанда сақтықтаныту керек (4.2 және 4.8 тармақтарын қараңыз).

Гепатоуыттылық

Актетра препаратымен емдеген кезде бауыр трансминазалары белсенділігінің жеңіл немесе орташа дәрежелі, транзиторлық немесе мезгіл-мезгіл жоғарылаған жағдайлары туралы жиі хабарланды (4.8 тармағын қараңыз). Ондай жағдайлардың жиілігі гепатоуыттылық әсер ету ықтималдығы бар препараттармен (мысалы, метотрексатпен) бірге қолданғанда жоғары болды.

Клиникалық көрсеткіштері болған жағдайда, бауырдың басқа функционалдық тестілерін, соның ішінде, билирубин деңгейін анықтауды жүргізу ұсынылады.

Актетра препаратымен емдеген кезде бауырдың дәріден зақымдануының ауыр жағдайлары, соның ішінде, бауырдың жедел жеткіліксіздігі, гепатит және сарғау туралы хабарланған (4.8 тармағын қараңыз). Бауырдың дәріден зақымдануының ауыр жағдайлары Актетра препаратымен емдеуді бастағаннан 2 аптадан 5 жылдан астамға дейінгі мерзімде байқалды. Ағза трансплантациясын қажет ететін бауыр жеткіліксіздігі жағдайлары туралы хабарланды. Пациенттерге, бауыр функциясы бұзылуының белгілері мен симптомдары пайда болған жағдайда, тез арада дәрігерге жүгіну қажеттігі туралы ескерту керек.

АЛТ немесе АСТ деңгейі $>1.5 \times \text{ҚЖШ}$ пациенттерде Актемра препаратымен емдеуді бастау туралы шешім қабылдағанда сақтық таныту қажет. Егер АЛТ немесе АСТ деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 5 еседен артық жоғарылаған жағдайда, Актемра препаратымен емдеу ұсынылмайды.

РА, жЮИА және пЮИА бар пациенттерде АЛТ және АСТ деңгейі емдеудің алғашқы 6 айы бойына әр 4-8 апта сайын, содан соң – әр 12 апта сайын бақылануы тиіс. Тансаминазалар деңгейіне байланысты түзету жөніндегі нұсқаулар 4.2 тармақта келтірілген. АЛТ немесе АСТ деңгейі $>3-5 \times \text{ҚЖШ}$ жоғарылаған жағдайда, Актемра препаратымен емдеуді тоқтату қажет.

Гематологиялық бұзылулар

Тоцилизумабты (8 мг/кг) метотрексатпен біріктіріп қолдану нейтрофилдер мен тромбоциттер санының азаюына алып келуі мүмкін (4.8 тармағын қараңыз). Бұрын ИФ антагонистерімен ем қабылдаған пациенттерде нейтропенияның даму қаупі жоғары.

Бұрын Актемра препаратымен ем қабылдамаған пациенттерге, егер нейтрофилдердің абсолюттік саны (НАС) $2 \times 10^9/\text{л}$ азды құраса, емделуді бастау ұсынылмайды. Тромбоциттер деңгейі төмен (тромбоциттер саны $<100 \times 10^3/\text{мкл}$) пациенттерді емдегенде сақтық таныту керек. Егер нейтрофилдердің немесе тромбоциттерді саны сәйкесінше $0.5 \times 10^9/\text{л}$ немесе $50 \times 10^3/\text{мкл}$ деңгейінен түсіп кетсе, емдеуді жалғастыру ұсынылмайды.

Қазіргі кезде Актемра препараты қолданылатын клиникалық зерттеулерде нейтрофилдер санының азаюы мен ауыр инфекциялар дамуы арасында айқын байланыс бары анықталмағандығына қарамастан, ауыр нейтропения ауыр инфекциялар қаупінің жоғарылауына алып келуі мүмкін.

РА бар пациенттерде нейтрофилдер мен тромбоциттер деңгейі емдеу бастағаннан кейін әр 4-8 апта сайын, содан соң – стандартты клиникалық нұсқауларға сәйкес бақылануы тиіс. Дозасын нейтрофилдер мен тромбоциттер деңгейіне байланысты түзету жөніндегі нұсқаулар 4.2 тармағында келтірілген.

жЮИА және пЮИА бар пациенттерде нейтрофилдер мен тромбоциттер деңгейін бақылауды екінші инфузиясы кезінде және ары қарай клиникалық хаттамаларға сәйкес жүргізу қажет (4.2 тармағын қараңыз).

Липидтер алмасуының көрсеткіштері

Тоцилизумабты қабылдаған пациенттерде, липидтер алмасуы көрсеткіштерінің: жалпы холестериннің, тығыздығы төмен липопротеиндердің (ТТЛП), тығыздығы жоғары липопротеиндердің (ТЖЛП), триглицеридтердің жоғарылағаны байқалды (4.8 тармағын қараңыз). Пациенттердің көпшілігінде атерогенділік коэффициентінің жоғарылауы байқалмаған, ал жалпы холестерин деңгейінің жоғарылауы гиполлипидемиялық еммен басылған.

РА, жЮИА және пЮИА бар пациенттерде липид алмасуының көрсеткіштері емдеу бастағаннан кейін әр 4-8 апта сайын бақылануы тиіс. Емдеу гиперлипидемияны емдеу жөніндегі клиникалық хаттамаларға сәйкес жүргізілуі тиіс.

Неврологиялық бұзылыстар

Орталық жүйке жүйесінің миелинсіздендіретін ауруларының дамуы мүмкіндігін көрсетуі ықтимал симптомдарға қатысты қырағылық таныту керек. Қазіргі кезде Актемра препаратының орталық жүйке жүйесінің миелинсізденуін туғызуға қабілеттілігі белгісіз.

Қатерлі жаңа түзілімдер

РА бар пациенттерде қатерлі жаңа түзілім қаупі жоғарылай түседі. Иммуномодуляциялайтын дәрілік препараттар қатерлі жаңа түзілімнің даму қаупін арттыруы мүмкін.

Вакцинация

Тірі және әлсіретілген тірі вакциналармен иммунизациялауды тоцилизумабпен емдеумен бір мезгілде жүргізбеу керек, өйткені, мұндай біріктірілімнің қауіпсіздігі анықталмаған. Рандомизацияланған ашық зерттеуде РА бар, Актемра препаратын метотрексатпен біріктіріп қабылдаған ересек пациенттердегі 23-валентті полисахаридтік вакцинаға мен сіреспе анатоксині вакцинасына иммундық жауап, тек метотрексатты қабылдаған пациенттерде байқалған жауаппен салыстырымды болды. Пациенттердің барлығына, әсіресе, жЮИА және пЮИА бар пациенттерге, Актемра препаратымен емдеуді бастағанға дейін, екпелердің ұлттық кестесіне сәйкес вакцинациялаудан өту ұсынылады. Иммуносупрессивтік препараттармен ем қабылдап жүрген пациенттерде тірі вакциналармен иммунизациялау мен препарат емі арасындағы, иммунизациялау жөніндегі қолданыстағы нұсқауларға сәйкес аралықты сақтау керек.

Жүрек-қантамыр ауруларының қаупі

РА бар пациенттерде жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылулардың даму қаупі жоғары. Қауіп факторы болып табылатын патологияларды емдеу (артериялық гипертензия, гиперлипидемия) стандартты емдеу тәжірибесінің шеңберінде жүргізіледі.

ИНФ антагонистерімен біріктіріп емдеу

Актемра препараты мен ИНФ антагонистерін немесе РА, жЮИА және пЮИА емдеуге арналған басқа биологиялық препараттарды бірге қолдану жөнінде деректер жоқ. Актемра препаратын басқа биологиялық препараттармен бірге қолдану ұсынылмайды.

Натрий

Актемра препаратының ең жоғарғы 1200 мг дозасының құрамында 1.17 ммоль (немесе 26.55 мг) натрий бар. Бұл факт натрий мөлшері бақыланатын диета ұстап жүрген пациенттерде ескерілуі тиіс. Актемра препаратының 1025 мг төмен дозаларының құрамында 1 ммольден аз (23 мг) натрий бар, яғни, іс жүзінде натрийсіз.

Балаларда қолданылуы

жЮИА бар пациенттер

Макрофагтардың белсенуі синдромы (МБС) ауыр және өмірге қауіп төндіретін жағдай болып табылады, ол жЮИА бар пациенттерде дамуы мүмкін. Клиникалық зерттеулерде тоцилизумабтың пациенттердегі белсенді МБС кезінде қолданылуы зерттелмеген.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесуінің басқа түрлері

Актемра препаратының басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесулерін зерттеулер тек ересек пациенттердің қатысуымен жүргізілді.

10 мг/кг дозадағы тоцилизумаб пен аптасына 1 (бір) рет 10-25 мг дозадағы метотрексатты бір мезгілде бір рет енгізу метотрексат экспозициясына клиникалық тұрғыдан маңызды әсер етпеген.

Популяциялық фармакокинетикалық талдаудан метотрексаттың, қабынуға қарсы стероидты емес препараттардың (ҚҚСП) немесе кортикостероидтардың тоцилизумаб клиренсіне қандай-да бір әсері анықталған жоқ.

Цитокиндердің (мысалы, созылмалы қабынуды стимуляциялайтын ИЛ-6) әсерінен бауырдың СҮР450 изоферменттерінің экспрессиясы бәсеңдейтіндіктен, цитокиндердің әсерін тежейтін дәрілермен (мысалы, тоцилизумаб) ем жүргізгенде, СҮР450 изоферменттерінің экспрессиясы бұзылуы мүмкін.

Адам гепатоциттерінің өсіріндісі пайдаланылған *in vitro* зерттеулерде, ИЛ-6 СҮР1А2, СҮР2С9, СҮР2С19 және СҮР3А4 изоферменттерінің экспрессиясын бәсеңдететіндігі көрсетілді. Тоцилизумабды қолдану аталған изоферменттердің экспрессиясын қалыпқа түсіреді.

РА бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеуде тоцилизумабты бір рет қабылдағаннан кейін бір аптадан соң симвастатин деңгейлері (СҮР3А4) 57%-ға, дені сау адамдардағы осындайға ұқсас немесе боллар-болмас жоғары деңгейге дейін төмендеген.

Тоцилизумабпен емдеу курсының басында немесе емдеуді тоқтатқаннан кейін, СҮР450 3А4, 1А2 немесе 2С9 изоферменттерінің қатысуымен метаболизденетін дәрілік заттардың (мысалы, метилпреднизолон, дексаметазон [глюкокортикоидтарды тоқтату синдромының дамуы қаупімен]), аторвастатин, кальций өзекшелерінің блокаторлары, теofilлин, варфарин, фенитоин, циклоспорин немесе бензодиазепиндер) жекелей таңдалған дозаларын қабылдап жүрген пациенттерді мұқият қадағалау керек. Аталған препараттардың емдік әсерін қамтамасыз ету үшін, ол препараттардың дозаларын түзету қажет болуы мүмкін. Тоцилизумабтың жартылай шығарылуы кезеңінің ($T_{1/2}$) ұзақтығын ескерсек, оның СҮР450 изоферменттері белсенділігіне әсері емдеу тоқтатылғаннан кейін бірнеше апта бойы сақталуы мүмкін.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Ұрпақ өрбітетін жастағы әйелдер

Ұрпақ өрбітетін жастағы әйелдер Актемра препаратымен емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін 3 ай бойы контрацепцияның тиімді құралдарын пайдалануы тиіс.

Жүктілік

Тоцилизумабты жүктілік кезінде қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі жеткіліксіз зерттелген. Жануарларға жүргізілген зерттеу, препаратты жоғары дозаларда енгізгенде өздігінен басталған түсік/шарананың құрсақішілік өлімі қаупінің жоғарылағанын көрсетті (5.3 тармағын қараңыз). Адамдар үшін қауіптілік ықтималдылығы анықталмаған.

Негізді түрдегі клиникалық қажеттілігі жағдайларында болмаса, Актемра препаратын жүктілік кезінде қолданбаған дұрыс.

Бала емізу

Тоцилизумабтың адамда емшек сүтімен шығарылатын-шығарылмайтындығы белгісіз. Тоцилизумабтың жануарларда сүтпен бөлініп шығуын зерттеу жүргізілмеген. Емшек емізуді жалғастыру/тоқтату немесе тоцилизумабпен емдеуді жалғастыру/тоқтату туралы шешім қабылдаған кезде, емшек емудің бала үшін пайдасы мен емдеуді жалғастырудың анасы үшін пайдасын ескеру керек

Фертильділік

Клиникаға дейінгі зерттеулердің деректері бойынша, тоцилизумабпен емдеудің нәтижесінде фертильділікке ықпал ететіндігі туралы болжам жоқ.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Актемра препараты автомобиль басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне болар-болмас әсер береді (4.8 тармағын қараңыз, бас айналу).

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Актемра препаратына анағұрлым жиі байқалған (тоцилизумабты монотерапия ретінде немесе РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған пациенттердің кемінде 5%-ында туындаған) жағымсыз реакцияларға (ЖР) жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, назофарингит, бас ауыруы, артериялық гипертензия және АЛТ деңгейінің жоғарылауы жатқызылды.

Анағұрлым ауыр ЖР ауыр инфекциялар, дивертикулит асқынулары және аса жоғары сезімталдық реакциялары болды.

РА бар пациенттер

Тоцилизумабтың қауіпсіздігі плацебо-бақыланатын төрт зерттеу (II, III, IV және V зерттеулері) және бақылау тобында метотрексат қолданылған бір зерттеу (I зерттеу) барысында, сондай-ақ, аталған зерттеулердің жүргізілуі ұзартылған кезеңде де бағаланды (5.1 тармағын қараңыз).

Төрт зерттеуде (I, III, IV және V зерттеулер) бақыланатын «салыстырмалы жасырын» кезең 6 айды құрады, ал II зерттеуінде ол 2 жылға жуықтады. Ол кезде 774 пациент тоцилизумабты 4 мг/кг дозада, метотрексатпен біріктіріп, 1870 пациент – 8 мг дозада, метотрексатпен/басқа РҚБП-мен біріктіріп және 288 пациент – тоцилизумабпен 8 мг/кг дозада монотерапия қабылдады.

Препаратты ұзақ уақыт бойы қабылдаған пациенттер популяциясы аталған зерттеулердің салыстырмалы жасырын кезеңінде де, кеңейтілген ашық кезеңінде де препараттың кемінде бір дозасын қабылдаған барлық пациенттерді қамтыды. 4009 пациенттің ішінен 3577 пациент кемінде 6 ай, 3296 пациент – кемінде 1 жыл, 2806 пациент – кемінде 2 жыл және 1222 пациент – 3 жыл бойы ем қабылдаған.

I кестеде клиникалық зерттеулер барысында және/немесе Актемра препаратын тіркеуден кейінгі кезеңде қолдану барысында өздігінен келіп түскен хабарламаларға, әдебиеттердегі деректерге және интервенциялық емес зерттеулер

бағдарламаларындағы жағдайларға сәйкес хабарланған жағымсыз реакциялар атап келтірілген. Жағымсыз реакциялар MedDRA сәйкес ағзалар жүйелерінің кластары бойынша бөлінген. Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000 - < 1/100$), сирек ($\geq 1/10000 - < 1/1000$) және өте сирек ($< 1/10000$). Әрбір жиілік санаты үшін жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежелерінің азаю тәртібімен атап көрсетілген.

1 кесте. Зерттеулердің салыстырмалы жасырын кезеңі мен тіркеуден кейінгі қадағалау кезінде РА бар, тоцилизумабты монотерапия ретінде немесе метотрексатпен немесе басқа РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған пациенттерде тіркелген жағымсыз реакциялар

MedDRA сәйкес ағзалар жүйесінің класы	Пайдалануға қолайлы терминдермен берілген жиілік санаттары			
	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек
Инфекциялар және инвазиялар	Жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары	Целлюлит, пневмония, ауыз қуысының <i>Herpes simplex</i> , <i>Herpes zoster</i> туғызған инфекциялары	Дивертикулит	
Асқазан-ішек бұзылулары		Іш ауыруы, ойық жаралы стоматит, гастрит	Стоматит, Асқазанның ойық жарасы	
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар		Бөртпе, қышыну, есекжем		Стивенс-Джонсон синдромы ³
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар		Бас ауыруы, бас айналуы		
Зертханалық және аспаптық зерттеу деректері		Бауыр трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауы, дене салмағының артуы, жалпы билирубин деңгейінің жоғарылауы*		
Қантамырлар тарапынан бұзылулар		Артериялық гипертензия		
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар		Лейкопения, нейтропения, гипофибриногенемия		

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар				Анафилаксия реакциялары (өлімге соқтырған) ^{1,2,3}
Метаболизм және тамақтану бұзылулары	Гиперхолестеринемия*		Гипертриглицеридемия	
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар		Шеткері ісіну, аса жоғары сезімталдық реакциялары		
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар		Конъюнктивит		
Тыныс ау жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірекорта тарапынан бұзылулар		Жөтел, енгігу		
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар			Нефролитиаз	
Эндокриндік бұзылулар			Гипотиреоз	
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар				Бауырдың дәріден зақымдануы, гепатит, сарғаю, өте сирек: бауыр жеткіліксіздігі

* дағдылы зертханалық мониторингілеу барысында анықталған, концентрацияларының жоғарылауларын қоса (төменнен қараңыз)

¹ 4.3 тармағын қараңыз

² 4.4 тармағын қараңыз

³ жағымсыз реакция туралы тіркеуден кейін қадағалау кезеңінде хабарланған, бірақ бұл реакция бақыланатын клиникалық зерттеулер кезінде байқалмаған. Жиілік санаты зерттеулерде тоцилизумабты қабылдаған пациенттердің жалпы санына қарай, 95% сенімді аралықтың жоғарғы шегі ретінде бағаланған.

Инфекциялар

Бақыланатын 6 айлық зерттеулердің деректері бойынша, плацебонь РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған пациенттер тобындағы 100 пациент-жыл үшін 112 жағдаймен салыстырғанда, тоцилизумабты 8 мг/кг дозада РҚБП-мен біріктіріп енгізген кездегі барлық инфекциялардың жиілігі 100 пациент-жыл үшін 127 жағдайды құрады. Препаратты ұзақ уақыт бойы қабылдаған пациенттер популяциясында инфекциялардың жалпы жиілігі 100 пациент-жыл үшін 108 жағдайды құрады.

Бақыланатын 6 айлық зерттеулердің деректері бойынша, ауыр инфекциялардың жиілігі плацебонь РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған пациенттер тобындағы 100 пациент-жыл үшін 3.9 жағдаймен салыстырғанда, тоцилизумабты 8 мг/кг дозада, РҚБП мен біріктіріп қабылдаған пациенттерде 100 пациент-жыл үшін 5.3 жағдайды құрады. Тоцилизумабпен монотерапия кезінде ауыр инфекциялардың жиілігі метотрексатпен монотерапиямен (100 пациент-жыл үшін 1.5 жағдай) салыстырғанда, 100 пациент-жыл үшін 3.6 жағдайды құрады.

Препаратты ұзақ уақыт бойы қабылдаған пациенттер популяциясында ауыр инфекциялардың (бактериялық, вирустық және зендік) жалпы жиілігі 100 пациент-жыл үшін 4.7 жағдайды құрады. Ауыр, кей жағдайларда өлімге соқтырған инфекциялар туралы хабарламалар келесілерді қамтыды: белсенді туберкулез (өкпеішілік және өкпеден тыс), өкпенің инвазивтік инфекциялары (кандидоз, аспергиллез, кокцидиоидомикоз, пневмоцистік пневмония), пневмония, целлюлит, *Herpes zoster* туғызған инфекциялар, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис, бактериялық артрит. Сонымен қатар, *оппортунистік инфекциялар дамыған жағдайлар туралы хабарланды.*

Өкпенің интерстициальді ауруы

Өкпе функциясы бұзылған жағдайда, инфекциялардың даму қаупі арта түседі. Препаратты тіркеуден кейін қолдану кезінде өкпенің интерстициальді ауруы (пневмонитті және өкпе фиброзын қоса), соның ішінде, өлімге соқтырған жағдайлары туралы хабарланды.

Асқазан-ішек жолының тесілуі

Бақыланатын 6 айлық зерттеулерді жүргізу кезінде тоцилизумабты қабылдаған пациенттер тобында АДЖ тесілуінің жалпы жиілігі 100 пациент-жыл үшін 0.26 жағдайды, ал препаратты ұзақ уақыт қабылдаған пациенттер популяциясында - 100 пациент-жыл үшін 0.28 жағдайды құрады. Негізінен, АДЖ тесілуінің іріңді перитонитті, АДЖ төменгі бөліктерінің тесілуін, жыланкөз бен абсцесті қоса, дивертикулит асқынулары түріндегі жағдайлары туралы хабарланды.

Инфузиялық реакциялар

Бақыланатын 6 айлық зерттеулерді жүргізу кезінде инфузиямен байланысты жағымсыз реакциялар (инфузия кезінде немесе инфузиядан кейінгі 24 сағат ішінде туындайтын белгілі бір реакциялар), тоцилизумабты 8 мг/кг дозада, РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған 6.9% пациентте және РҚБП-мен біріктіріп плацебо қабылдаған 5.1% пациентте анықталды. Препаратты енгізу кезінде білінген жағымсыз реакциялар, негізінен, артериялық қысым жоғарылауының көріністері болды. Препаратты енгізу аяқталғаннан кейін 24 сағат ішінде білінген жағымсыз реакциялар: бас ауыруы және тері жабындары тарапынан реакциялар (бөртпе, есекжем). Байқалған реакциялар емнің шектелуіне алып келмеген.

Анафилаксия реакциялары дамыған жағдайлардың жиілігі (жалпы саны 4009 пациенттің 8-інде, 0.2%) препараты 8 мг/кг дозада қабылдаған пациенттердегіге қарағанда, препаратты 4 мг/кг дозада қабылдаған пациенттерде бірнеше есе жоғары болды. Бақыланатын және ашық клиникалық зерттеулерде тоцилизумабты енгізу түрткі болған және емдеуді тоқтатуды қажет еткен, клиникалық тұрғыдан елеулі аса жоғары сезімталдық реакциялары 1.4% пациентте (56/4009) білінген. Негізінен, бұл реакциялар тоцилизумабтың 2-нші және 5-інші инфузиясы арасындағы кезеңде байқалған (4.4 тармағын қараңыз). Препаратты тіркеуден кейін қолдану кезеңінде

тоцилизумабты қолданумен байланысты, өлімге соқтырған анафилаксия реакциялары туралы хабарланды (4.4 тармағын қараңыз).

Иммунногенділік

Бақыланатын 6 айлық зерттеулерде тоцилизумабқа антиденелерді анықтау мақсатында жалпы саны 2876 пациент тексерілді. 46 (1.6%) пациентте антинелер анықталды, олардың 6-ауында клиникалық тұрғыдан елеулі аса жоғары сезімталдық реакциялары орын алған; 6 пациенттің 5-еуі препаратты қабылдауды тоқтатқан. 30 пациентте (1.1%) бейтараптандыратын антиденелер анықталды.

Гематологиялық бұзылулар:

Нейтрофилдер

Бақыланатын 6 айлық зерттеулерде нейтрофилдер санының 1×10^9 /л-ден азаюы плацебоны РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған 0.1%-дан аз пациентпен салыстырғанда, тоцилизумабты 8 мг/кг дозада, РҚБП-мен біріктіріп енгізілген 3.4% пациентте білінді. НАС 1×10^9 /л-ден төмендеуі жағдайларының шамамен жартысы емдеу басталғаннан кейін 8 апта ішінде туындаған. Нейтрофилдер санының 0.5×10^9 /л-ден төмендеуі тоцилизумабты 8 мг/кг дозада, РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған 0.3% пациентте байқалды. Нейтропения аясындағы инфекциялық аурулар жағдайлары туралы хабарланды.

Бақыланатын «салыстырмалы жасырын» кезең ішінде, сондай-ақ, препаратты ұзақ уақыт қолданған кезде, нейтрофилдер саны азаюының көрінісі мен жиілігі, бақыланатын 6 айлық клиникалық зерттеулерде тіркелген осындайларға сәйкес келген.

Тромбоциттер

Бақыланатын 6 айлық зерттеуде тромбоциттер санының 100×10^3 /мкл-ден төмендеуі плацебоны РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған 1% пациенттен азбен салыстырғанда, тоцилизумабты 8 мг/кг дозада, РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған 1.7% пациентте білінді. Ондай өзгерістер қан кету көріністерінің дамуымен қатар жүрмеген.

Бақыланатын «салыстырмалы жасырын» кезең ішінде, сондай-ақ, препаратты ұзақ уақыт қолданған кезде, тромбоциттер саны азаюының көрінісі мен жиілігі, бақыланатын 6 айлық клиникалық зерттеулерде тіркелген осындайларға сәйкес келген.

Препаратты тіркеуден кейін қолдану кезінде панцитопения жағдайлары туралы хабарламалар өте сирек түскен.

Бауыр трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауы

6 айлық клиникалық зерттеулерді жүргізу кезінде АЛТ/АСТ белсенділігінің транзиторлық (ҚЖШ-дан 3 еседен артық) жоғарылауы тоцилизумабты 8 мг/кг дозада қабылдаған 2.1% пациентте, және метотрексатты қабылдаған 4.9% пациентте, сондай-ақ, тоцилизумабты 8 мг/кг дозада, РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған 6.5% пациентте, және плацебоны РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған 1.5% пациентте байқалды.

Тоцилизумабпен монотерапияға гепатоуытты әсері болуы ықтимал препараттарды (мысалы, метотрексат) қосу трансаминазалар белсенділігі жоғарылаған жағдайлар жиілігінің артуына алып келді. АЛТ/АСТ белсенділігінің ҚЖШ 5 еседен артық жоғарылауы тоцилизумабпен монотерапияны қабылдаған 0.7% пациентте, және тоцилизумабты РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған 1.4% пациентте байқалды. Бұл кезде

пациенттердің көпшілігі препаратпен емделуді тоқтатқан. Зертханалық көрсеткіштерді дағдылы мониторингілеу кезіндегі бақыланатын «салыстырмалы жасырын» кезеңде, тоцилизумабты 8 мг/кг дозада РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған пациенттерде, тікелей емес билирубиннің қалыптың жоғарғы шегінен арту жиілігі 6.2% құрады. Жалпы саны 5.8% пациентте тікелей емес билирубин деңгейінің >1-2 x ҚЖШ жоғарылағаны байқалды, 0.4% пациентте тікелей емес билирубин деңгейі 2 x ҚЖШ артық болды.

Бақыланатын «салыстырмалы жасырын» кезең ішінде, сондай-ақ, препаратты ұзақ уақыт қолданған кезде, АЛТ/АСТ деңгейлері жоғарылауының көрінісі мен жиілігі, бақыланатын 6 айлық клиникалық зерттеулерде тіркелген осындайларға сәйкес келген.

Липидтер алмасуының көрсеткіштері

Бақыланатын 6 айлық зерттеулер кезінде пациенттерде липид алмасуы көрсеткіштерінің (жалпы холестерин, триглицеридтер, ТЖЛП, ТТЛП) жоғарылауы жиі байқалды. Жалпы холестериннің >6.2 ммоль/л көрсеткішінің тұрақты түрде жоғарылауы шамамен 24% пациентте, ал ТТЛП ≥ 4.1 ммоль/л көрсеткішінің тұрақты түрде жоғарылауы – 15% пациентте байқалған. Липидтер деңгейінің жоғарылауы гипополипидемиялық дәрілермен емдеумен басылған.

Бақыланатын «салыстырмалы жасырын» кезең ішінде, сондай-ақ, препаратты ұзақ уақыт қолданған кезде, липидтер алмасуы көрсеткіштерінің жоғарылауы көрінісі мен жиілігі, бақыланатын 6 айлық клиникалық зерттеулерде тіркелген осындайларға сәйкес келген.

Қатерлі жаңа түзілімдер

Қазіргі кезде тоцилизумабты қолданғаннан кейінгі қатерлі ісіктердің туындау жиілігін бағалау үшін клиникалық деректер жеткіліксіз. Қазіргі кезде препараттың ұзақмерзімді қауіпсіздігін зерттеулер жалғасып жатыр.

Тері реакциялары

Тіркеуден кейін қолдану кезінде Стивенс-Джонсон синдромы туралы хабарламалар өте сирек алынды.

жЮИА және пЮИА пациенттер

Төменде тоцилизумабтың пЮИА және жЮИА бар балалардағы қауіпсіздігі туралы ақпарат келтірілген. Жалпы алғанда, пациенттердің аталған санатындағы жағымсыз реакциялардың бейіні тоцилизумабтың РА бар пациенттердегі қауіпсіздік бейініне ұқсас (4.8 тармағын қараңыз).

2 кестеде пЮИА және жЮИА бар пациенттердегі препаратқа жағымсыз реакциялар MedDRA сәйкес ағзалар жүйелерінің кластары бойынша атап келтірілген. Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$).

2 кесте. жЮИА және пЮИА бар, тоцилизумабты монотерапия ретінде немесе метотрексатпен біріктіріп қабылдап жүрген пациенттердегі жағымсыз реакциялар

Ағзалар жүйесінің класы	Пайдалануға қолайлы термин	Жиілігі		
		Өте жиі	Жиі	Жиі емес
<i>Инфекциялар және инвазиялар</i>				
	Жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары	пЮИА, жЮИА		
	Назофарингит	пЮИА, жЮИА		
<i>Асқазан-ішек бұзылулары</i>				
	Жүрек айнуы		пЮИА	
	Диарея		пЮИА, жЮИА	
<i>Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар</i>				
	Инфузиялық реакциялар		пЮИА ¹ , жЮИА ²	
<i>Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар</i>				
	Бас ауыруы	пЮИА	жЮИА	
<i>Зертханалық және аспаптық зерттеу деректері</i>				
	Бауыр трансминазалары деңгейлерінің жоғарылауы		пЮИА	
	Нейтрофилдер санының азаюы	жЮИА	пЮИА	
	Тромбоциттер санының азаюы		жЮИА	пЮИА
	Холестерин деңгейінің жоғарылауы		жЮИА	пЮИА

1. пЮИА бар пациенттердегі инфузиялық реакциялар жағдайлары бас ауыруын, жүрек айнуын, гипотензияны қамтыды, бірақ осы ЖР-мен шектелмеді

2. жЮИА бар пациенттердегі инфузиялық реакциялар жағдайлары бөртпені, есекжемді, диареяны, эпигастрий аймағындағы жайсыздықты сезіну, артралгияны және бас ауыруын қамтыды, бірақ осы ЖР-мен шектелмеді

пЮИА бар пациенттер

Тоцилизумабтың вена ішіне енгізілгендегі қауіпсіздігі балалар жасындағы (2-17 жас), пЮИА бар 188 пациентте зерттелді. Бұл дәрілік затты қабылдаған пациенттердің жалпы саны 184.4 пациент-жылды құрады. 2 кестеде пЮИА бар пациенттердегі жағымсыз реакциялар жиілігі туралы деректер келтірілген. Жалпы алғанда, пЮИА бар пациенттердегі жағымсыз реакциялардың типтері РА және жЮИА бар пациенттерде байқалған реакциялардың типтерімен сәйкес келді, 4.8 тармағын қараңыз. РА бар ересек пациенттермен салыстырғанда, пЮИА бар балаларда бас ауыруы, жүрек айнуы және нейтрофилдер санының азаюы сияқты реакциялар жиірек байқалған. Холестерин деңгейінің жоғарылауы РА бар ересек пациенттердегіге қарағанда сирегірек байқалған.

Инфекциялар

Тоцилизумабты қабылдаған пациенттер популяциясының барлығында инфекциялардың туындау жиілігі 100 пациент-жыл үшін 163.7 жағдайды құрады. Анағұрлым кең таралған жағымсыз құбылыстарға назофарингит және жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары жатқызылды. Ауыр инфекциялардың даму жиілігі саны жағынан, дене салмағы 30 кг және одан үлкен, препаратты 8 мг/кг дозада қабылдаған пациенттермен (100 пациент-жыл үшін 4.0 жағдай) салыстырғанда, дене салмағы 30

кг аз, тоцилизумабты 10 мг/кг дозада қабылдаған пациенттерде жоғары (100 пациент-жыл үшін 12.2 жағдай) болды. Емдеудің тоқтатылу қажеттілігіне әкеп соқтырған инфекция жағдайларының жиілігі де саны жағынан, дене салмағы 30 кг және одан үлкен, препаратты 8 мг/кг дозада қабылдаған пациенттермен (7.6%) салыстырғанда дене салмағы 30 кг аз, тоцилизумабты 10 мг/кг дозада қабылдаған пациенттерде жоғары (21.4%) болды.

Инфузиялық реакциялар

пЮИА бар пациенттердегі инфузиялық реакция ретінде инфузия кезінде немесе одан кейін 24 сағат ішінде орын алған барлық құбылыстар анықталды. Тоцилизумабты қабылдаған пациенттердің барлық популяцияларында 11 пациентте (5.9%) реакциялар инфузия кезінде, ал 38 пациентте (20.3%) – инфузиядан кейінгі 24 сағат ішінде туындаған. Инфузия кезінде орын алған, анағұрлым кең таралған реакцияларға, бас ауыруы, жүрек айнуы және артериялық қысымның төмендеуі жатқызылды; Инфузиядан кейін 24 сағат ішінде туындаған, ең кең таралған реакциялар бас айналуы және артериялық қысымның төмендеуі болды. Жалпы алғанда, инфузия кезінде және одан кейінгі 24 сағат ішінде байқалған реакциялар РА және жЮИА бар пациенттерде орын алған реакцияларға ұқсас болды (4.8 тармағын қараңыз).

Тоцилизумабты пайдаланумен байланысты және емдеуді тоқтатуды қажет еткен аса жоғары сезімталдық реакцияларының клиникалық тұрғыдан маңызды жағдайлары туралы хабарланған жоқ.

Иммуногенділік

Дене салмағы 30 кг аз, препаратты 10 мг/кг дозада қабылдаған пациенттер тобындағы бір пациентте, аса жоғары сезімталдық реакциясының дамуынсыз, тоцилизумабқа оң антиденелер анықталды. Соның салдары ретінде, ол пациент зерттеуден шығарылып тасталды.

Нейтрофилдер

Зерттеудегі популяциялардың барлығының зертханалық көрсеткіштеріне дағдылы мониторинг жүргізген кезде, нейтрофилдер санының 1×10^9 /л-ден төмен азаюы 3.7% пациентте орын алған.

Тромбоциттер

Зерттеудегі популяциялардың барлығының зертханалық көрсеткіштеріне дағдылы мониторинг жүргізген кезде, тромбоциттер санының $\leq 50 \times 10^3$ /мкл деңгейге дейін төмендеуі 1% пациентте байқалды. Ондай өзгерістер қан кету көріністерінің дамуымен қатар жүрмеген.

Бауыр трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауы

Зерттеудегі популяциялардың барлығының зертханалық көрсеткіштеріне дағдылы мониторинг жүргізген кезде, АЛТ/АСТ белсенділігінің жоғарылауы (ҚЖШ 3 еседен артық) сәйкесінше 3.7% және <1% пациентте орын алған.

Липид алмасуының көрсеткіштері

Актепра препаратын вена ішіне енгізумен жүргізілген зерттеу (WA19977) кезінде зертханалық көрсеткіштерге дағдылы мониторинг жүргізгенде 3.4% және 10.4% пациентте ТТЛП холестерині деңгейінің бастапқы деңгейінен ≥ 130 мг/дл дейін және жалпы холестерин деңгейінің бастапқы деңгейінен ≥ 200 мг/дл дейін жоғарылағаны байқалды.

жЮИА бар пациенттер

Актемра препаратын вена ішіне енгізгендегі қауіпсіздік бейіні жЮИА бар, 2 жастан 17 жасқа дейінгі 112 пациентте зерттелді. Бақыланатын салыстырмалы жасырын клиникалық зерттеуде 75 пациент 12 апта бойы дене салмағына байланысты 8 мг/кг немесе 12 мг/кг дозадағы тоцилизумабпен ем қабылдаған. 12 апта емдеуден соң немесе Актемра еміне көшкен сәтте, ауру ағымының ушығуына байланысты, пациенттер қосымша емнің ашық фазасында ем қабылдаған.

Жалпы алғанда, жЮИА бар пациенттердегі жағымсыз реакциялар РА бар пациенттерде байқалған реакцияларға ұқсас болды (4.8 тармағын қараңыз). 2 кестеде жЮИА бар пациенттердегі препаратқа жағымсыз реакциялардың жиілігі туралы деректер келтірілген. РА бар ересек пациенттермен салыстырғанда, балаларда жЮИА кезінде назофарингит, нейтрофилдер санының азаюы, трансминазалар белсенділігінің жоғарылауы және диарея сияқты реакциялар жиірек байқалған. жЮИА бар пациенттерде холестерин деңгейінің жоғарылауы РА бар пациенттердегіге қарағанда сирегірек байқалды.

Инфекциялар

Зерттеудің 12 аптаға созылатын бақыланатын фазасында тоцилизумабпен ем қабылдаған пациенттер тобындағы барлық инфекциялардың жиілігі 100 пациент-жыл үшін плацебо қабылдаған пациенттердегі 287 жағдаймен салыстырғанда, 100 пациент-жыл үшін 344.7 жағдайды құрады. Қосымша емдеудің ашық фазасында (II бөлімі) инфекциялардың жалпы жиілігі 100 пациент-жыл үшін 306.6 жағдай деңгейінде қалған.

Зерттеудің 12 аптаға созылатын бақыланатын фазасында ауыр инфекциялардың жиілігі тоцилизумабты қабылдаған пациенттер тобында 100 пациент-жыл үшін 11.5 жағдайды құрады.

Зерттеудің кеңейтілген ашық кезеңінде бір жыл ішінде ауыр инфекциялардың жалпы деңгейі 100 пациент-жыл үшін 11,3 деңгейінде тұрақтап қалды. Желшешек пен ортаңғы отитті қоспағанда, ауыр инфекциялар РА бар пациенттердегі осындайдан өзгешеленбеген.

Инфузиялық реакциялар

жЮИА бар пациенттердегі инфузиялық реакция ретінде инфузия кезінде немесе инфузиядан кейін 24 сағат ішінде туындаған кез келген құбылыс анықталды. Зерттеудің 12 аптаға созылған бақыланатын фазасында тоцилизумабпен ем қабылдаған 4% пациентте, инфузия кезінде жағымсыз құбылыстар тіркелген. Бір пациентте тоцилизумабпен емдеу ауыр, өмірге қауіп төндіретін ангионевроздық ісінудің дамуына байланысты тоқтатылды.

Зерттеудің 12 аптаға созылатын бақыланатын фазасында тоцилизумабты қабылдаған 16% пациентте және плацебо қабылдаған 5.4% пациентте, инфузиялық реакция инфузиядан кейінгі 24 сағат ішінде дамыған. Инфузиялық реакция жағдайлары бөртпені, есекжемді (соның ішінде, ауыр реакцияның бір жағдайы), диареяны, эпигастрийдегі жайсыздықты, артралгияны, бас ауыруын қамтыған, бірақ сол реакциялармен шектелмеген.

Зерттеудің бақыланатын және ашық фазасында тоцилизумабты қабылдаған 112 пациенттің біреуінде (<1%) клиникалық тұрғыдан елеулі, тоцилизумабпен емдеумен астасқан және оны тоқтатуды қажет еткен аса жоғары сезімталдық реакциясы тіркелген.

Иммуногенділік

Зерттеудің басында 112 пациенттің барлығында тоцилизумабқа антиденелердің бар-жоқтығы тексерілді. Тоцилизумабқа антиденелер 2 пациентте анықталды, ол пациенттердің біреуінде аса жоғары сезімталдық реакциясы дамыған, ол емнің тоқтатылуына алып келген. Тоцилизумабқа антиденелер түзілген жағдайлардың жиілігі, талдау нәтижелеріне тоцилизумабтың болуы әсер ететіндігіне байланысты, сондай-ақ, ересек пациенттермен салыстырғанда, балаларда препараттың қандағы жоғарырақ концентрациялары байқалуы себепті, төмендеуі мүмкін.

Нейтрофилдер

Зерттеудің 12 аптаға созылған бақыланатын фазасы кезінде зертханалық көрсеткіштерге дағдылы мониторинг жүргізген кезде, нейтрофилдер санының 1×10^9 /л-ден төмен азаюы тоцилизумабты қабылдаған 7% пациентте орын алған, және плацебо қабылдаған пациенттерде байқалмаған.

Зерттеудің жалғасып жатқан ашық фазасында нейтрофилдер санының 1×10^9 /л-ден төмен азаюы тоцилизумабты қабылдап жүрген 15% пациентте тіркелген.

Тромбоциттер

Зерттеудің 12 аптаға созылған бақыланатын фазасы барысында зертханалық көрсеткіштерге дағдылы мониторинг жүргізген кезде, тромбоциттер санының $\leq 100 \times 10^3$ /мкл азаюы тоцилизумабты қабылдаған 1% пациентте, және плацебо қабылдаған 3% пациентте байқалған.

Зерттеудің жалғасып жатқан ашық фазасында тромбоциттер санының 100×10^3 /мкл-ден төмен азаюы тоцилизумабты қабылдаған 3% пациентте тіркелген. Аталған өзгерістер қан кету көріністерінің дамуымен қатар жүрмеген.

Бауыр трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауы

Зерттеудің 12 аптаға созылған бақыланатын фазасы барысында зертханалық көрсеткіштерге дағдылы мониторинг жүргізген кезде, АЛТ/АСТ белсенділігінің жоғарылауы (ҚЖШ 3 еседен артық жоғары) тоцилизумаб тобында сәйкесінше 5% және 3% пациентте, және плацебо тобында 0% пациентте орын алған.

Зерттеудің жалғасып жатқан ашық фазасында АЛТ/АСТ белсенділігінің жоғарылауы (ҚЖШ 3 еседен артық жоғары) тоцилизумаб тобында сәйкесінше 12% және 4% пациентте орын алған.

Иммуноглобулин G (IgG)

Емдеу кезінде IgG деңгейі төмендеген. Зерттеудің белгілі бір нүктелерінде 15 пациентте IgG концентрациясы қалыптың төменгі шегіне дейін төмендегені байқалған.

Липидтер алмасуының көрсеткіштері

Зерттеудің 12 аптаға созылған бақыланатын фазасы (WA18221 зерттеуі) барысында зертханалық көрсеткіштерге дағдылы мониторинг жүргізген кезде сәйкесінше 13.4% және 33.3% пациентте, емдеу үдерісінде кез келген уақытта ТТЛП холестерині деңгейінің бастапқы деңгейінен ≥ 130 мг/дл дейін және жалпы холестерин деңгейінің ≥ 200 мг/дл дейін жоғарылағаны байқалған.

Зерттеудің жалғасып жатқан ашық фазасында (WA18221) сәйкесінше 13.2% және 27.7% пациентте, емдеу үдерісінде кез келген уақытта ТТЛП холестерині деңгейінің

бастапқы деңгейінен ≥ 130 мг/дл дейін және жалпы холестерин деңгейінің ≥ 200 мг/дл дейін жоғарылағаны байқалды.

ЦБС бар пациенттер:

ЦБС кезінде тоцилизумабты қолданудың қауіпсіздігі клиникалық зерттеулердің деректерін ретроспективтік талдауда бағаланды, ол талдауда 51 пациент тоцилизумабты 8 мг/кг дозада вена ішіне (дене салмағы 30 кг аз пациенттерде 12 мг/кг), химерлік антигендік рецепторлары (ХАР) бар Т-жасушалар индукциялаған ауыр немесе өмірге қауіп төндіретін ЦБС кезінде кортикостероидтардың жоғары дозаларын қосымша қолданумен немесе оларсыз қабылдаған. Орташа алғанда тоцилизумабтың 1 дозасы енгізілген (1-4 дозасы аралығы).

Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайдасы – қауіпі» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізілуін қамтамасыз ету мақсатында, ДП тіркеуден кейін күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың маңызы зор. Медицина қызметкерлеріне ДП күдік тудырған кез келген жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың ұлттық жүйесі арқылы хабарлап отыру ұсынылады.

«Дәрілік заттарды және медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

Тіркеу куәлігін ұстаушысының Қазақстан Республикасындағы өкілі:

«Рош Қазақстан» ЖШС

050020, Алматы қ., Луганский к-сі, 137,

«Керуен» бизнес орталығы

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com

4.9 Артық дозалануы

Актетра препаратымен артық дозалану жөніндегі қолжетімді деректер шектеулі. Көптеген миеломасы бар пациентте 40 мг/кг дозадағы препараттың байқаусызда артық дозалануының бір жағдайында жағымсыз реакциялар білінбеген.

Сонымен қатар, тоцилизумабты 28 мг/кг дейінгі дозада бір рет қабылдаған дені сау еріктілерде ауыр жағымсыз реакциялар білінбеген, бірақ ондай жағдайда дозасын төмендетуді қажет ететін нейтропения байқалған.

Балалар

Балаларда артық дозаланған жағдайлары байқалған жоқ.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Иммунодепрессанттар. Интерлейкин тежегіштері. Тоцилизумаб.

АТХ коды L04AC07

Әсер ету механизмі

Тоцилизумаб еріген және жарғақшамен байланысқан ІІ-6 рецепторларымен (sІІ-6R және mІІ-6R) спецификалық түрде байланысады. Тоцилизумаб sІІ-6R және mІІ-6R түрткі болған сигналдар берілісін тежейтіні көрсетілді. ІІ-6 Т- және В-жасушаларды, моноциттер мен фибробласттарды қоса жасушалардың алуан түрлі типтерінен өндірілетін қабынуға қарсы плейотропты цитокин болып табылады. ІІ-6 Т-жасушалардың белсенуі, иммуноглобулин секрециясының индукциясы, бауырдың

жедел қабыну ферменттерінің өндірілуі және гемопоз стимуляциясы сияқты алуан түрлі физиологиялық үдерістерге қатысады. IL-6 қабыну ауруларын, остеопороз және жаңа түзілімдерді қоса, аурулардың патогенезіне қатысады.

РА бар пациенттер

Фармакодинамикалық әсерлері

Тоцилизумаб қолданылған клиникалық зерттеулерде С-реактивті ақуыз (CRA), эритроциттердің шөгу жылдамдығы (ЭСЖ), сарысудағы амилоида А (САА) және фибриноген деңгейлерінің күрт төмендегені байқалды. Жедел фаза реактанттарына ықпалына сәйкес, тоцилизумабпен емдеу тромбоциттер санының қалыпты мәндер шегінде азаюымен байланысты болды. Тоцилизумабтың ИЛ-6 түрткі болған гепсидин өндірісін тежеуі және сәйкесінше, темір жетімділігінің жоғарылауы нәтижесінде гемоглобин деңгейлерінің жоғарылағаны байқалды. Тоцилизумабты қабылдаған пациенттерде CRA деңгейінің қалыпты деңгейге дейін төмендеуі 2-нші аптада-ақ байқалған, сонымен қатар ол барлық емдеу курсы бойына бір деңгейде сақталған.

Тоцилизумабты 2-ден 28 мг/кг дейінгі дозаларда қабылдаған дені сау еріктілерде, нейтрофилдердің абсолюттік саны препаратты енгізгеннен кейін 3-5 күннен соң ең төменгі деңгейіне дейін төмендеді. Содан кейін, нейтрофилдер саны бастапқы деңгейіне дозаға тәуелді түрде қалпына келген. РА бар, тоцилизумабты қабылдаған пациенттерде нейтрофилдердің абсолюттік санының тоцилизумабты енгізгеннен кейінгіге ұқсас клиникалық көрінісі байқалды (4.8 тармағын қараңыз).

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Тоцилизумабтың РА белгілері мен симптомдарын басуға қатысты тиімділігі рандомизацияланған салыстырмалы жасырын, көп орталықтық клиникалық 5 зерттеуде бағаланды. I-V зерттеулерге ≥ 18 жас шамасындағы, Американдық Ревматологтар Коллегиясының (ACR) критерийлеріне сәйкес белсенді РА бар, зерттеу басталған сәтте буынның кемінде 8 ауыруы және 6 ісінуі болған пациенттер қатыстырылды.

I зерттеуде тоцилизумаб монотерапия ретінде әр 4 апта сайын вена ішіне енгізілді. I, III және V зерттеулерде тоцилизумаб әр 4 апта сайын вена ішіне, метотрексатпен біріктіріп енгізілді немесе пациенттер плацебо мен метотрексатты қабылдаған. IV зерттеуде тоцилизумаб әр 4 апта сайын вена ішіне, ревматизмге қарсы басқа базистік препараттармен (РҚБП) плацебо бойынша бақылаумен және басқа РҚБП-мен енгізілген. Бес зерттеудің барлығында да бастапқы ақырғы нүкте 24-інші аптада емге ACR20 жауап болған пациенттердің пайыздық арақатынасы болды (Американың Ревматологтар Коллегиясының жіктелуіне сәйкес, РА симптомдары төмендеуінің 20%-шы деңгейі).

I зерттеуге рандомизациялауға дейінгі 6 ай ішінде метотрексатты қабылдамаған, клиникалық тұрғыдан елеулі уытты реакцияларының немесе емге жауабының болмауы салдарынан метотрексатпен осының алдындағы емін тоқтатпаған 673 пациент қатысты. Пациенттердің көпшілігі (67%) бұрын метотрексатпен ем қабылдамаған. Тоцилизумаб монотерапия ретінде әр 4 апта сайын 8 мг/кг дозада енгізілген. Салыстыру тобында метотрексатты аптасына бір рет қабылдаған пациенттер болды (дозасы 8 апталық кезең бойына аптасына 7.5-тен 20 мг дейін (ең жоғарысы) жоғарылаған).

II зерттеуде, 24-інші, 52-нші және 104-інші апталарда талдау жоспарланған 2 жылдық зерттеуге метотрексатпен емге клиникалық жауабы толық болмаған 1196 пациент

қатысты. Әр төрт апта сайын пациенттер тоцилизумабты 4 немесе 8 мг/кг дозада немесе плацебонь жасырын режимде 52 апта бойы метотрексаттың бекітілген дозасымен біріктіріп (аптасына 1 рет 10-25 мг) қабылдады. 52-нші аптадан кейін пациенттердің барлығы тоцилизумабпен 8 мг/кг дозада емделуді ашық режимде қабылдауына мүмкіндік болды. Зерттеуді аяқтап шыққан пациенттердің 86%-ы бастапқыда тобына плацебо+метотрексат рандомизацияланып, тоцилизумабты 8 мг/кг дозада, зерттеудің 2-нші жылы ішінде қабылдаған. 24-інші аптадағы бастапқы ақырғы нүкте ACR20 жауабы болған пациенттердің пайыздық арақатынасы болды. 52-нші және 104-нші апталарында қосымша бастапқы нүктелер буындардың зақымдануын болдырмау және пациенттің функционалдық статусының жақсаруы болды.

III зерттеуде метотрексатпен емдеуге клиникалық жауабы толық болмаған 623 пациент бағаланды. Әр төрт апта сайын пациенттер 4 немесе 8 мг/кг дозадағы тоцилизумабты немесе плацебонь метотрексаттың бекітілген (аптасына бір рет 10-25 мг) дозасымен біріктіріп қабылдады.

IV зерттеуде өздері қабылдап жүрген, бір немесе бірнеше РҚБП қамтитын ревматизмге қарсы емге клиникалық жауабы толық болмаған 1220 пациент бағаланды. Әр төрт апта сайын пациенттер 8 мг/кг дозадағы тоцилизумабты немесе плацебонь РҚБП бекітілген дозасымен біріктіріп қабылдады.

V зерттеуде клиникалық жауабы толық емес немесе анти-ИФФ препараттардың біреуі немесе бірнешеуі жақпайтын 499 пациент бағаланды Рандомизациялаудың алдында анти-ИФФ препараттармен емдеу тоқтатылған. Әр төрт апта сайын пациенттер 4 немесе 8 мг/кг дозадағы тоцилизумабты немесе плацебонь метотрексаттың бекітілген (аптасына бір рет 10-25 мг) дозасымен біріктіріп қабылдады.

Клиникалық жауап

Зерттеулердің барлығында бақылау тобымен салыстырғанда, тоцилизумабты 8 мг/кг дозада қабылдаған пациенттерде 6 айдан соң, статистикалық тұрғыдан елеулі айқын ACR20, 50 немесе 70 жауабы болды (3 кесте). I зерттеуде белсенді салыстыру препараты – метотрексатпен салыстырғанда, 8 мг/кг дозадағы тоцилизумабтың тиімділігі жоғарырақ екендігі көрсетілді.

Емнің тиімділігі пациенттер арасында салыстырымды болды және ревматоидтық фактор деңгейіне, жас шамасына, жынысқа, нәсілдік ерекшелікке, осының алдындағы емдеу курстарының санына немесе аурудың сатысына тәуелді болмады. Емге жауап жылдам (2-нші аптада-ақ) дамыған және емдеу кезіндегі жауап айқындығы жақсара түскен. Емнің ұзартылған I-V ашық зерттеулерінде ұзаққа созылған ұзақмерзімді жауап 3 жылдан астам уақыт бойы сақталды.

Зерттеулердің барлығында тоцилизумабты 8 мг/кг дозада қабылдаған пациенттерде ауырған және ісінген буындардың санын, жалпы денсаулық жағдайын дәрігер мен пациенттің бағалауын, мүгедектік индекcін, ауыруды бағалауды, қабылдаған плацебо+MT немесе РҚБП қабылдаған пациенттермен салыстырғандағы CРА деңгейін қоса, ACR көрсеткішінің барлық жекелеген компоненттерінің едәуір жақсарғаны білінген.

I-V зерттеулерге қатысқан пациенттерде, индекcінің ауру белсенділігінің бастапқы көрсеткіші DAS28 6.5-6.8 құрады. Бақылау тобындағы пациенттердегімен (1.3-2.1) салыстырғанда, тоцилизумабты қабылдаған пациенттерде DAS28 көрсеткішінің бастапқы деңгейіне қатысты едәуір төмендегені (орташа жақсаруы) байқалған (3.1-

3.4). DAS28 жіктемесі бойынша 24 аптадан соң клиникалық ремиссияға қол жеткізген пациенттердің пайыздық арақатынасы (DAS28 <2.6), тоцилизумаб тобында бақылау тобындағыға (1-12%) қарағанда едәуір жоғары (28-34%) болды. II зерттеуінде 52-ші аптадағы 48%-бен және 24-інші аптадағы - 33%-бен салыстырғанда, 104-ші аптада 65% пациент DAS28 <2.6 көрсеткішіне қол жеткізген.

II, III және IV зерттеулердің қорытынды талдауының деректері бойынша, ACR20, 50 және 70 жауаптары болған пациенттердің пайыздық арақатынасы 4 мг/кг тоцилизумаб + РҚБП тобындағыға қарағанда, 8 мг/кг + РҚБП тоцилизумаб тобында едәуір жоғары болды (сәйкесінше 50%-ға қарсы 59%, 27%-ға қарсы 37%, 11%-ға қарсы 18%) (p <0.03). Осы сияқты, DAS28 ремиссиясына (DAS28 <2.6) қол жеткізген пациенттердің үлесі, 4 мг/кг тоцилизумаб + РҚБП қабылдаған пациенттердегіге қарағанда, 8 мг/кг тоцилизумаб + РҚБП қабылдаған пациенттерде едәуір жоғары (сәйкесінше 16%-ға қарсы 31%) болды (p <0.0001).

3 кесте. Бақыланатын зерттеулердегі ACR жауаптары (плацебо/MT/РҚБП бойынша бақылау), (пациенттердің %)

Апта	I AMBITION зерттеуі		II LITHE зерттеуі		III OPTION зерттеуі		IV TOWARD зерттеуі		V RADIATE зерттеуі	
	ТЦЗ 8 мг/кг	MT	ТЦЗ 8 мг/кг + MT	ПБО + MT	ТЦЗ 8 мг/кг + MT	ПБО + MT	ТЦЗ 8 мг/кг + ҚҚБП	ПБО+ ҚҚБП	ТЦЗ 8 мг/кг + MT	ПБ+ MT
	N=286	N=284	N=398	N=393	N=205	N=204	N=803	N=413	N=170	N=158
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

ТЦЗ - Тоцилизумаб

MT - Метотрексат

ПБО - Плацебо

ҚҚБП - Қабынуға қарсы базистік препарат

** - p <0.01, ТЦЗ vs. ПБО + MT/ ҚҚБП

*** - p <0.0001, ТЦЗ vs. ПБО + MT/ ҚҚБП

Жақсы клиникалық жауап

Тоцилизумаб+метотрексат 2 жыл емінен соң 14% пациентте елеулі клиникалық жауап байқалды (ACR70 24 апта және одан да ұзақ уақыт бойы сақталған).

Рентгенологиялық жауап

II зерттеуде метотрексатпен емдеуге жауабы толық болмаған пациенттерде, буындар деструкциясының тежелуін рентгенологиялық бағалау жүргізілді, ол модификацияланған Шарп индексі мен оның компоненттерінің, буындар эрозиясы индексінің және буын саңылауының тарылуы индексінің өзгерісі ретінде көрсетілді.

Рентгенологиялық бағалау бақылау тобындағы пациенттермен салыстырғанда, тоцилизумабты қабылдаған пациенттерде буындар деструкциясының едәуір төменірек деңгейін көрсетті (4 кесте).

Емнің ұзартылған II зерттеуінің ашық фазасы кезінде тоцилизумаб+метотрексатты қабылдаған пациенттерде буындар деструкциясы үдеуінің тежелуі, емнің екінші жылы бойына сақталған. 104-інші аптада Шарп-Гено жиынтық индексінің бастапқы мәнімен салыстырғандағы орташа өзгерісі плацебо+МТ тобындағыға қарағанда, 8 мг/кг тоцилизумаб +МТ ($p < 0.0001$) қабылдаған пациенттер тобында едәуір төмен болды.

4 кесте. II зерттеудің 52-інші аптасындағы рентгенологиялық өзгерістердің орташа мәндері

	ПБО + МТ (+ 24-інші аптадан бастап ТЦЗ) N = 393	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ N = 398
Шарп-Гено жиынтық индексі	1.13	0.29*
Эрозия индексі	0.71	0.17*
Буын саңылауының тарылу индексі	0.42	0.12*

ПБО - Плацебо

МТ - Метотрексат

ТЦЗ - Тоцилизумаб

* - $p \leq 0.0001$, ТЦЗ vs. ПБО + МТ

** - $p < 0.005$, ТЦЗ vs. ПБО + МТ

Плацебо+метотрексатты (n=290) қабылдаған 67% пациенттермен салыстырғанда, бір жыл бойы метотрексатпен біріктіріп тоцилизумабпен ем қабылдаған 85% пациентте (n=348) буындар деструкциясының үдеуі (Шарптың жиынтық индексінің өзгерісі нөлге тең немесе одан аз) тіркелмеген ($p \leq 0.0001$). Бұл нәтиже емдеудің 2 жыл бойына сақталған (83%; n=353). 93% пациентте (n=271) емнің 52 және 104 апталары арасында буындар деструкциясының үдеуі болмаған.

Өмір сапасы мен денсаулық жағдайының көрсеткіштері

Тоцилизумабты қабылдаған пациенттер Өмір сапасы мен денсаулық жағдайын бағалау үшін пайдаланылатын сауалнамалардың (Денсаулық жағдайын бағалау сауалнамасы – мүгедектік индексі [HAQ-DI], қысқаша сауалнама-36 [SF-36], Созылмалы аурулардың емін функционалдық бағалау сауалнамасы [FACIT]) барлығын толтыру кезінде жақсарулары туралы мәлімдеген. РҚБП тағайындалған пациенттермен салыстырғанда, Актемра препаратын қабылдаған пациенттерде HAQ-DI индексі көрсеткіштерінің статистикалық тұрғыдан елеулі жақсарулары байқалды. II зерттеудің ашық фазасы кезінде функционалдық статустың жақсаруы 2 жылға дейін сақталды. 52-нші аптада HAQ-DI индексінің орташа өзгерісі плацебо+МТ тобындағы -0.39-бен салыстырғанда, 8 мг/кг тоцилизумаб +МТ тобында -0.58 құрады. Бұл топта HAQ-DI индексінің өзгеруі зерттеудің 104-ші аптасында да сақталған (-0.61).

Гемоглобин деңгейлері

РҚБП емімен салыстырғанда, тоцилизумабпен емдеу 24-інші аптада гемоглобин деңгейінің статистикалық тұрғыдан елеулі түрде жоғарылауына алып келді ($p < 0.0001$). Гемоглобин деңгейі көрсеткішінің орташа мәні емдеудің 2-ші аптасына қарай жоғарылаған және емдеудің барлық 24 аптасы бойына қалып шегінде қалған.

Тоцилизумабпен және адалимумабпен монотерапияны салыстыру

VI зерттеуде (WA19924), 24 апталық салыстырмалы жасырын зерттеуде тоцилизумабпен және адалимумабпен монотерапия режимдерін салыстыруға, РА бар, метотрексат жақпайтын 326 пациент, сондай-ақ, метотрексатпен емдеу клиникалық тұрғыдан қолайсыз деп танылған пациенттер (метотрексатқа жауабы жеткіліксіз пациенттерді қоса) қатысты. тоцилизумаб тобындағы пациенттер препаратты төрт аптада бір рет 8 мг/кг дозада вена ішіне және 2 аптада бір рет теріастылық плацебо инъекциясын қабылдады. Адалимумаб тобындағы пациенттер 40 мг препаратты 2 аптада бір рет тері астына және 4 аптада 1 рет венаішілік плацебо инфузиясын қабылдаған. Емнің статистикалық тұрғыдан елеулі жоғары әсері, DAS28 өзгеруінің бастапқы ақырғы нүктесі үшін және барлық екінші ақырғы нүктелер үшін 24-інші аптада аурудың бастапқы деңгейінен белсенділігін бақылауда адалимумабпен салыстырғанда, тоцилизумабтың пайдасына білінді (5 кесте).

5 кесте: WA19924 зерттеуіндегі тиімділік көрсеткіштері

	АДЛ + РВО (в/в)	ТЦЗ + РВО (п/к)	p-мәні ^(a)
	N = 162	N = 163	
Бастапқы ақырғы нүкте – 24-інші аптада бастапқы мәніне қатысты орташа өзгерісі			
DAS28 (түзетілген орташа мәні)	-1.8	-3.3	
Түзетілген орташа мәндерінің әр түрлілігі (95% СА)	-1.5 (-1.8, -1.1)		<0.0001
Екінші ақырғы нүктелер - 24-інші аптада жауап болған % пациент ^(b)			
DAS28 <2.6, n (%)	17 (10.5)	65 (39.9)	<0.0001
DAS28 ≤3.2, n (%)	32 (19.8)	84 (51.5)	<0.0001
ACR20 жауабы, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
ACR50 жауабы, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
ACR70 жауабы, n (%)	29 (17.9)	53 (32.5)	0.0023

^a p-мәні РА орнығуы мен ұзақтығына қарай барлық ақырғы нүктелер үшін және барлық келесі ақырғы нүктелер үшін бастапқы мәнінен түзетіледі.

^b Деректер болмаған жағдайда, жауапқа қол жеткізілмеген болып есептеледі. Көпшілігі Бонферрони-Холм емишарасының көмегімен бақыланады

Жағымсыз реакциялардың жалпы клиникалық бейіні тоцилизумаб пен адалимумаб үшін ұқсас болды. ауыр жағымсыз құбылыстары бар пациенттердің пайыздық арақатынасы екі емдеу тобында да ұқсас (тоцилизумаб 11.7% және адалимумаб 9.9%) болды. Тоцилизумаб тобында жағымсыз реакциялардың типтері препарат қауіпсіздігінің белгілі бейінімен сәйкес келген, ал реакциялардың туындау жиілігі 1 кестеде көрсетілген мәндерге сәйкес келген. Инфекциялар мен паразиттік аурулар жиілігінің жоғарырақ болуы адалимумаб тобымен (42%) салыстырғанда, тоцилизумаб тобында (48%) тіркелген, ал ауыр инфекциялардың туындау жиілігінде өзгешелік болмаған (екі топта да 3.1%). Екі препарат та зертханалық көрсеткіштердің сипаты ұқсас өзгерістерін туғызған (нейтрофилдер мен тромбоциттер деңгейлерінің төмендеуі, АСТ, АЛТ және липидтер деңгейлерінің жоғарылауы), алайда, айқындалған ауытқулардың өзгеру шамасы мен жиілігі тоцилизумаб тобында жоғары болды. Тоцилизумаб тобындағы төрт (2.5%) пациентте және адалимумаб тобындағы екі (1.2%) пациентте нейтрофилдер санының СТС (Common Toxicity Criteria – Жалпы Уыттылық

Критерийлері) салыстырғанда 3 немесе 4 дәрежелі азаюы білінген. Тоцилизумаб тобындағы 11 (6.8%) пациентте және адалимумаб тобындағы 5 (3.1%) пациентте АЛТ деңгейінің 2 дәрежелі және одан да жоғары (СТС) жоғарылағаны байқалды. ТТЛП деңгейінің бастапқы мәнімен салыстырғандағы орташа жоғарылауы 0.64 ммоль/л (25 мг/дл) тоцилизумаб қабылдаған пациенттерде, және адалимумабты қабылдаған пациенттерде 0.19 ммоль/л (7 мг/дл) құрады. Тоцилизумаб тобында байқалған қауіпсіздік бейіні препараттың белгілі қауіпсіздік бейінімен сәйкес келді; препаратқа қарсы жаңа немесе күтілмеген жағымсыз реакциялар анықталмады (*1 кестені қараңыз*).

MT қабылдамаған пациенттер, бастапқы PA

VII зерттеуде (WA19926), 52-нші аптада бастапқы талдау жоспарланған 2 жылдық зерттеуде ауруы орташадан ауыр дәрежеге дейінгі белсенді бастапқы PA бар (арудың орташа ұзақтығы ≤6 ай), бұрын MT қабылдамаған 1162 ересек пациент бағаланды. Шамамен 20% пациент бұрын MT басқа РҚБП емін қабылдаған. Бұл зерттеуде тоцилизумабты әр 4 апта сайын 4 немесе 8 мг/кг дозада MT-мен біріктіріп вена ішіне енгізудің; тоцилизумабпен 8 мг/кг дозадағы венаішілік монотерапияның және MT монотерапияның белгілері мен симптомдарды басудағы тиімділігі, сондай-ақ, 104 апта ішінде буындар зақымдануының үдеу жылдамдықтары бағаланды. Бастапқы ақырғы нүкте, емнің 24-інші аптасында DAS28 ремиссиясына (DAS28 <2.6) қол жеткізген пациенттердің үлесі болды. Тек MT тобындағымен салыстырғанда, 8 мг/кг тоцилизумаб +MT емі және тоцилизумабпен монотерапия топтарындағы пациенттердің едәуір жоғарырақ үлесі бастапқы ақырғы нүктеге қол жеткізген. 8 мг/кг тоцилизумаб +MT тобы да шешуші екінші ақырғы нүктелер бойынша статистикалық тұрғыдан елеулі нәтижелерді көрсетті. MT монотерапиясымен салыстырғанда, емге саны жағынан жоғарырақ жауап рентгенологиялық ақырғы нүктелерді қоса, барлық екінші ақырғы нүктелерде 8 мг/кг тоцилизумабпен монотерапия тобында байқалды. Бұл зерттеуде ACR/EULAR (Boolean & Index) ремиссиясы зерттеудің бастапқыда анықталған, тоцилизумаб топтарында емге жауап жоғарылығы байқалған ақырғы нүктелері ретінде де талданды. VII зерттеудің нәтижелері *6 кестеде* келтірілген.

6 кесте: VII зерттеу (WA19926) үшін тиімділік нәтижелері: MT қабылдаған пациенттер, бастапқы PA

		ТЦЗ 8 мг/кг + MT	ТЦЗ 8 мг/кг + ПБО	ТЦЗ 4 мг/кг + MT	ПБО + MT
		N=290	N=292	N=288	N=287
Бастапқы ақырғы нүкте					
DAS28 ремиссиясы					
24 апта	n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)
Негізгі екіншілік ақырғы нүктелер					
DAS28 ремиссиясы					
52 апта	n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
ACR					
24 апта	ACR20, n (%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	212 (73.6)	187 (65.2)
	ACR50, n (%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	138 (47.9)	124 (43.2)
	ACR70, n (%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	100 (34.7)	73 (25.4)
52 апта	ACR20, n (%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	181 (62.8)	164 (57.1)
	ACR50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	151 (52.4)	117 (40.8)

	ACR70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	107 (37.2)	83 (28.9)
HAQ-DI (бастапқы мәндеріне қатысты түзетілген орташа өзгерісі)					
52 апта		-0.81*	-0.67	-0.75	-0.64
Рентгенологиялық ақырғы нүктелер (бастапқы деректердің орташа өзгерісі)					
52 апта	mTSS	0.08***	0.26	0.42	1.14
	Эрозияны бағалау	0.05**	0.15	0.25	0.63
	JSN	0.03	0.11	0.17	0.51
Рентгенологиялық тұрғыдан үдеудің болмауы n (%) (mTSS бойынша бастапқы деректерден өзгеруі ≤0)		226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	211 (79)	194 (73)
Эксплоративтік ақырғы нүкте					
24 апта:	ACR бойынша ремиссия /EULAR Boolean критерийлері бойынша ремиссияны бағалау, n (%)	47 (18.4) [‡]	38 (14.2)	43 (16.7) [‡]	25 (10.0)
	ACR бойынша ремиссия / EULAR анықтауы бойынша бағалау критерийі, n (%)	73 (28.5) [‡]	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)
52 апта:	ACR бойынша ремиссия /EULAR Boolean критерийлері бойынша ремиссияны бағалау, n (%)	59 (25.7) [‡]	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)
	ACR бойынша ремиссия / EULAR анықтауы бойынша бағалау критерийі, n (%)	83 (36.1) [‡]	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)

mTSS - Шарптың модификацияланған жалпы бағасы

EULAR – Еуропаның ревматизммен күрес жөніндегі лигасы

JSN - Буын саңылауының тарылуы индексі

ПБО - Плацебо

Плацебо+MT қарағанда тиімділігінің барлық салыстырулары. ***p ≤0.0001; **p <0.001; *p <0.05;

[‡] p-мәні <0.05 vs. плацебо+MT, бірақ ақырғы нүктесі эксплоративтік болған (статистикалық тестілеу иерархиясына кірістірілмеген және сондықтан да, көптігі бақыланбаған)

Балалар

жЮИА бар пациенттер

Клиникалық тиімділігі

Тоцилизумабтың белсенді жЮИА емдеу үшін тиімділігі 12 апталық рандомизацияланған салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын зерттеуде екі

параллель топта бағаланды. Зерттеуге кірістірілген пациенттер ауруының жалпы ұзақтығы белсенді фазада, бірақ кортикостероидтарды 0.5 мг/кг асатын дозаларда, преднизолонды немесе баламалы препаратты қолдануды қажет ететін өршулерсіз кемінде 6 айды құраған. Макрофагтардың белсенуі синдромына қатысты емнің тиімділігі зерттелмеген.

Пациенттер (метотрексатты қабылдағандар да, метотрексаты қабылдамағандар да) екі топқа (тоцилизумаб : плацебо = 2 : 1) рандомизацияланды: 75 пациент тоцилизумаб инфузиясын екі аптада бір рет 8 мг/кг (дене салмағы ≥ 30 кг балалар) немесе 12 мг/кг (дене салмағы < 30 кг балалар) дозада қабылдаған және 37 пациентке плацебо инфузиялары (екі аптада 1 рет) тағайындалған. ЮИА ACR70 жауабы болған пациенттерде кортикостероидтардың дозасын 6-ншы аптадан бастап төмендетуге жол берілген. 12 аптадан соң немесе препаратты қабылдауды тоқтатқаннан кейін ауру ағымының ушығуы нәтижесінде, пациенттер зерттеудің ашық фазасында, салмағының негізінде есептеп шығарылған дозасында ем қабылдаған.

Клиникалық жауап

Зерттеудің бастапқы ақырғы нүктесі пациенттердің пайыздық арақатынасы болды, 12-нші аптада қызба болмаған (келесі 7 күн бойына ≥ 37.5 °C температураның болмауы) жағдайда, ЮИА ACR базалық көрсеткішінің (ЮИА ACR30 жауап) кемінде 30% жақсаруы болған. Тоцилизумаб тобындағы 85% (64/75) пациент пен плацебо тобындағы 24.3% (9/37) пациент ақырғы нүктеге қол жеткізген. Айырмашылығы статистикалық тұрғыдан елеулі болды ($p < 0.0001$).

7 кестеде ЮИА ACR30, 50, 70 және 90 жауаптары болған пациенттер саны (%) көрсетілген

7 кесте. ACR 12-інші аптасындағы ЮИА жауаптар деңгейі (пациенттердің %)

Жауап жиілігі	Тоцилизумаб N = 75	Плацебо N = 37
ЮИА ACR 30	90.7% ¹	24.3%
ЮИА ACR 50	85.3% ¹	10.8%
ЮИА ACR 70	70.7% ¹	8.1%
ЮИА ACR 90	37.3% ¹	5.4%

¹ $p < 0.0001$, тоцилизумаб vs. плацебо

Жүйелі әсерлері

Емдеудің бастапқы сатысында плацебо қабылдаған 21% пациентпен салыстырғанда, ЮИА салдарынан болған қызбасы бар 85% пациентте тоцилизумабпен 12 апта емдеуден кейін қызба байқалмаған (келесі 14 күн бойына ≥ 37.5 °C температураның болмауы) ($p < 0.0001$).

Тоцилизумабпен емдеудің 12 аптасынан кейін визуальді аналогтық шкаласы (ВАШ) бойынша ауыруды бағалаудың түзетілген орташа өзгерісі плацебо қабылдаған пациенттерде 1 тармаққа төмендеуімен салыстырғанда, 41 тармаққа дейін төмендеді (0-ден 100 тармаққа дейін) ($p < 0.0001$).

Кортикостероидтардың дозасын төмендету

ЮИА ACR70 жауабымен пациенттерде кортикостероидтардың дозаларын төмендетуге жол берілді. Плацебо қабылдаған 1 (3%) пациентпен салыстырғанда, тоцилизумабты қабылдаған он жеті (24%) пациентте кортикостероидтардың дозасын кемінде 20%-ға,

кейіннен ЮИА ACR30 өршуінсіз немесе 12-нші аптада жүйелі симптомдардың пайда болуынсыз төмендетуге мүмкіндік болған ($p=0.028$). Кортикостероидтардың дозасын төмендету жалғаса берді: 44 пациент пероральді кортикостероидтарды қабылдауды 44 аптада тоқтатқан, сонда да ЮИА ACR жауаптары сақталған.

Өмір сапасы мен денсаулық жағдайының көріністері

Емдеудің 12-нші аптасында тоцилизумаб тобындағы пациенттердің үлесі, балалардың денсаулығы мен мүгедектік индексі бағалау CHAQ-DI (Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index) бойынша жалпы балдың жекелей ≥ 0.13 төмендеуі ретінде анықталатын клиникалық тұрғыдан маңызды ең төменгі жақсаруы плацебо тобындағы пациенттердің үлесіне қарағанда едәуір жоғары, 19%-ға қарсы 77% болғанын көрсетті ($p < 0.0001$).

Зертханалық көрсеткіштер

Зерттеудің басында тоцилизумаб тобындағы 75 пациенттің 50-інде (67%) гемоглобин деңгейі қалыптың төменгі шегінен (ҚТШ) төмен болған. Ол пациенттердің 40-ында (80%) емнің 12-нші аптасында гемоглобин деңгейінің плацебо тобындағы 7%-бен (2/29) салыстырғанда, қалыпты мәндерге дейін жоғарылағаны байқалған ($p < 0.0001$).

nЮИА бар пациенттер

Клиникалық тиімділігі

Тоцилизумабтың тиімділігі белсенді пЮИА бар балаларда үш бөлімнен тұратын WA19977 зерттеуінде соның ішінде, ұзартылған ашық фазасында бағаланды. I бөлімі тоцилизумабпен белсенді емдеу үшін 16 апталық дайындық кезеңінен басталып ($n=188$); оның артынан II бөлімі, 24 апталық рандомизацияланған салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын тоқтату кезеңі жүргізілді ($n=163$); одан кейін III бөлімі, 64 апталық ашық зерттеу кезеңі жүргізілген. I бөлімінде, дене салмағы ≥ 30 кг пациенттер тоцилизумабты әр 4 апта сайын вена ішіне 8 мг/кг дозада, барлығы 4 дозасын қабылдаған. Дене салмағы < 30 кг пациенттер 8 мг/кг немесе 10 мг/кг тоцилизумабты 4 дозасы үшін, әр 4 апта сайын вена ішіне қабылдайтын топтарға 1:1 арақатынаста рандомизацияланды. Зерттеудің бірінші сатысынан өткен және 16-ншы аптаға қарай емге кемінде ACR30 (бастапқы мәнімен салыстырғанда) жауабы болған, пациенттер зерттеудің «жасырын» кезеңіне қатыстырылды (II бөлім, күту кезеңі, яғни, препаратты қабылдаусыз). Зерттеудің II бөлімінде, пациенттер тоцилизумабты (I бөлімдегідей дозада) немесе плацебо қабылдау үшін 1:1 арақатынаста рандомизацияланды; екі топта да пациенттер метотрексатты немесе кортикостероидтарды параллель қабылдауға стратификацияланды. Әрбір пациент зерттеудің екінші бөліміне қатысуды 40-ыншы аптасына дейін немесе пациенттің жағдайы ЮИА ACR30 өршуі (16-ншы аптаға қарағанда) критерийлеріне сәйкес келгенге дейін жалғастырды және пациенттің тоцилизумабпен (I бөлімде алынғандай дозасында) емделуді қайта бастауға мүмкіндігі болмады.

Клиникалық жауап

Зерттеудің бастапқы ақырғы нүктесі пациенттердің 16-ншы аптадағы жағдайымен салыстырғанда, ACR30 40-ыншы аптасында ЮИА өршуі болған пациенттердің пайыздық арақатынасы болды. Плацебо тобындағы 48.1% (39/81) пациентте және тоцилизумабты қабылдаған 25.6% (21/82) пациентте аурудың өршігені байқалды. Бұл айырмашылық статистикалық тұрғыдан елеулі болды ($p=0.0024$).

Зерттеудің I бөлімі аяқталғанда ACR 30/50/70/90 жауаптары сәйкесінше 89.4%, 83.0%, 62.2%, және 26.1% құрады.

8 кестеде ACR 30, 50, және 70 зерттеуінің 40-ыншы аптасында бастапқы мәндеріне қатысты жауап байқалған пациенттер саны (%) көрсетілген (II бөлімі – күту мерзімі). Бұл статистикалық талдауда өршуі бар және екінші бөлімде тоцилизумабты қабылдауға көшпеген пациенттер, сондай-ақ, зерттеуден шығып қалған пациенттер емге жауабы болмаған субъектілер ретінде жіктелді. ACR ЮИА жауаптарының, аурудың өршуінің бар-жоқтығына қарамастан 40-ыншы аптада алынған деректер ескерілген қосымша талдаулары 40-ыншы аптада қабылдаған тоцилизумабпен үздіксіз ем қабылдаған 95.1% пациентте ACR30 немесе одан жоғары жауап болғанын көрсетті.

8 кесте. ACR на 40-ыншы аптасында бастапқы мәндеріне қатысты ЮИА жауаптары (пациенттердің %)

Жауап жиілігі	Тоцилизумаб N=82	Плацебо N=81
ACR 30	74.4%*	54.3%*
ACR 50	73.2%*	51.9%*
ACR 70	64.6%*	42.0%*

* $p < 0.01$, тоцилизумаб vs. плацебо

Плацебо тобымен салыстырғанда, тоцилизумабты қабылдаған пациенттерде зақымданған буындар саны бастапқы мәніне қатысты едәуір азайды (өзгерістердің түзетілген орташа мәндері -11.4-ке қарсы -14.3, $p=0.0435$). Тоцилизумабты қабылдаған пациенттерде дәрігердің ауру белсенділігін 0-ден 100 мм дейінгі шкала бойынша жалпы бағалауы плацебо қабылдағандардағыға қарағанда елеулірек төмендеген (өзгерістердің түзетілген орташа мәндері -35.2 мм-ге қарсы -45.2 мм, $p=0.0031$).

Тоцилизумабпен емдеудің 40 аптасынан кейін ауыруды визуальді аналогтық шкала (ВАШ) бойынша бағалаудың түзетілген орташа өзгерісі тоцилизумабты қабылдаған пациенттерде 0-ден 100 мм дейінгі шкала бойынша 32.4 мм, және плацебо тобындағы пациенттерде 22.3 мм сәйкес келді (жоғары статистикалық маңыздылығы; $p=0.0076$).

Төменде 9 кестеде көрсетілгендей, ACR жауабының жиілігі саны жағынан, осының алдында биологиялық препараттармен емделген пациенттерде аз болды.

9 кесте. Осының алдында биологиялық препараттардың пайдаланылғанын ескере отырып, ACR30 ЮИА өршулері бар пациенттердің саны мен үлесі (%) және 40-ыншы аптада ACR30/50/70/90 ЮИА жауаптары болған пациенттердің үлесі (%), (ITT-популяция – Зерттеудің II бөлімі)

Биологиялық препараттармен емдеу	Плацебо		Тоцилизумаб (барлық топтар)	
	Иә (N = 23)	Жоқ (N = 58)	Иә (N = 27)	Жоқ (N = 55)
ЮИА өршуі ACR30	18 (78.3)	21 (36.2)	12 (44.4)	9 (16.4)
ЮИА жауабы ACR30	6 (26.1)	38 (65.5)	15 (55.6)	46 (83.6)

ЮИА жауабы ACR50	5 (21.7)	37 (63.8)	14 (51.9)	46 (83.6)
ЮИА жауабы ACR70	2 (8.7)	32 (55.2)	13 (48.1)	40 (72.7)
ЮИА жауабы ACR90	2 (8.7)	17 (29.3)	5 (18.5)	32 (58.2)

**ITT-популяция - Intention to Treat, зерттеуге қатыстырылған және емделуді бастаған пациенттер тобы*

Плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, тоцилизумаб тағайындалған пациенттерде бұрын биологиялық препараттармен ем қолданылған-қолданылмағандығына байланыссыз, ACR30 өршулері санының аздығы және ACR жауаптарының жалпы жиілігінің жоғарырақ екендігі байқалды.

Цитокиндердің босап шығуы синдромы (ЦБС)

Актемра препаратының ЦБС емдеу үшін тиімділігі гемобластоздарды емдеуге арналған химерлік антиген рецепторларымен (CAR, тизагенлеклеусел және аксикабтаген цилолеуцел) Т-жасушасы емін терапияи клиникалық зерттеулерінің деректерін ретроспективтік талдауда бағаланды. Пациенттер ауыр немесе өмірге қауіп төндіретін ЦБС кезінде тоцилизумабпен 8 мг/кг дозада (дене салмағы <30 кг пациенттер үшін 12 мг/кг) кортикостероидтармен біріктіріп немесе кортикостероидтардың жоғары дозаларын қосымша енгізусіз ем қабылдады; ЦБС тек алғашқы көрінісі бағаланды. Тизагенлеклеусел когортасында тиімділігін бағалауға арналған популяция 28 ер адам мен 23 әйел адамды қамтыды (барлығы 51 пациент), пациенттердің орташа жасы - 17 жасты құрады (3–68 жас аралығы). ЦБС дамығаннан тоцилизумабтың алғашқы дозасы енгізілгенге дейінгі уақыт медианасы 3 күнді құрады (0–18 күн аралығы). ЦБС регрессиясы кемінде 24 сағат бойы қызбаның болмауы және вазопрессорлардың тоқтатылуы ретінде анықталды. Егер ЦБС тоцилизумабтың алғашқы дозасын енгізгеннен кейін 14 күн ішінде басылса, және егер, Актемра препаратының 2 дозасынан артық қажет болмаса, сондай-ақ, емдеу үшін Актемра препараты мен глюкокортикостероидтардан басқа ешқандай препарат пайдаланылмаса, пациенттер емге жауап бергендер болып есептелді. Отыз тоғыз пациент (76.5%; 95% СА: 62.5–87.2%) жауапқа қол жеткізген. Аксикабтаген цилолеуцел индукциялаған ЦБС бар, 9 бен 75 жас аралығындағы 15 пациенттен тұратын тәуелсіз когортада 53%-ында емге жауап болған.

Еуропаның Дәрілік заттар жөніндегі агенттігі педиатриялық популяцияның қосалқы топтарында химерлік антиген рецепторлары (ХАР) бар Т-жасушалармен емдеумен байланысты цитокиндердің босап шығуы синдромын емдеуде Актемра препараты қолданылған зерттеулердің нәтижелерін беру міндеттемелерін белгісіз мерзімге кейінге шегерді.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

РА бар пациенты

Вена ішіне енгізу

Тоцилизумабтың фармакокинетикасы (ФК) РА бар, 24 апта бойы әр 4 апта сайын 4 немесе 8 мг/кг дозадағы тоцилизумабтың бір сағаттық инфузиясын қабылдаған немесе 24 апта ішінде 162 мг дозадағы тоцилизумаб аптасына бір рет немесе әр екінші апта сайын тері астына енгізілген 3552 пациенттің деректер базасын популяциялық фармакокинетикалық талдаудың нәтижесінде анықталды.

Тоцилизумаб үшін әр 4 апта сайын 8 мг/кг дозада қолданғанда, есептеп шығарылған келесі орташа көрсеткіштер (болжамды мәні \pm СА (стандартты ауытқуы)) тән: тепе-

теңдік жағдайында қисық астындағы ауданы (AUC) = 38000 ± 13000 мкг × сағ/мл, ең төменгі концентрациясы (C_{\min}) = 15.9 ± 13.1 мкг/мл ең жоғарғы концентрациясы (C_{\max}) = 182 ± 50.4 мкг/мл; AUC пен C_{\max} үшін жинақталу коэффициенттері жоғары емес, сәйкесінше 1.32 және 1.09 болды. Жинақталу коэффициенті C_{\min} (2.49) үшін жоғары болды, ол төмен концентрацияларында дозаға тәуелсіз клиренсіне байланысты күтілген. Тепе-теңдік жағдайына C_{\max} үшін алғаш кенгізгеннен кейін және AUC пен C_{\min} үшін сәйкесінше 8 және 20 аптадан соң жеткен. Дене салмағы артқан кезде AUC, C_{\min} және C_{\max} көрсеткіштері жоғарылай түскен. Дене салмағы ≥ 100 кг болған жағдайда тепе-тең күйдегі тоцилизумабтың болжамды (\pm CA) AUC, C_{\min} және C_{\max} мәндері сәйкесінше 50000 ± 16800 мкг × сағ/мл, 24.4 ± 17.5 мкг/мл және 226 ± 50.3 мкг/мл құрады, бұл жоғарыда келтірілген (яғни, дене салмағы әр түрлі) пациенттер популяциясындағы экспозициясының орташа көрсеткіштеріне қарағанда жоғары. Экспозициясы жоғарырақ болған жағдайда «доза-әсер» тәуелділігі қисығы жазықтау болады, бұл тоцилизумаб концентрациясының әрбір сатылай жоғарылауы кезінде тиімділігінің аздаған жоғарылауына алып келеді, сондықтан, тоцилизумабтың >800 мг дозаларын қабылдаған пациенттерде тиімділігінің клиникалық тұрғыдан елеулі жоғарылауы байқалмаған. Сол себепті, бір инфузияда 800 мг асатын дозаларын енгізу ұсынылмайды (4.2 тармағын қараңыз).

Таралуы

РА бар пациенттерде орталықтық таралу көлемі 3.72, шеткері таралу көлемі - 3.35 құрады, ал тепе-тең күйіндегі таралу көлемі 7.07 құрады.

Элиминациясы

Вена ішіне енгізгеннен кейін тоцилизумабтың жүйелі қан ағымынан шығарылу үдерісі екі сатыда өтеді. Тоцилизумабтың жалпы клиренсі концентрациясына тәуелді және дозасына тәуелді және дозасына тәуелсіз клиренсінің жиынтығы болып табылады. Дозаға тәуелді клиренсі популяциялық фармакокинетикалық талдаудағы параметр ретінде бағаланды және 9.5 мл/сағатты құрады. Тоцилизумабтың төмен концентрацияларында дозасына тәуелсіз, концентрациясына тәуелді клиренсінің маңызы зор. Тоцилизумабтың жоғарырақ концентрациялары жағдайында, дозаға тәуелсіз клиренсі жолының қанығуына байланысты дозаға тәуелді клиренсі басымырақ болады.

Тоцилизумабтың жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) концентрациясына тәуелді. 8 мг/кг дозадағы тоцилизумабты әр 4 апта сайын қабылдағаннан кейінгі тепе-тең күйінде $T_{1/2}$ тиімді мәні препарат дозалары концентрацияларының азаюымен, 18 күннен 6 күнге дейін азайған.

Дозаға тәуелділігі (тәуелсіздігі)

Тоцилизумабтың фармакокинетикалық параметрлері уақыт өте келе өзгермейді. Дозаларын әр төрт апта сайын 4 және 8 мг/кг есебінен енгізгенде дозаға тәуелдіден артығырақ AUC және C_{\min} байқалады. C_{\max} мәндері дозасына тікелей пропорционал жоғарылайды. Тепе-теңдік жағдайында дозасын 8 мг/кг есебінен енгізгенде есептеп шығарылған AUC және C_{\min} көрсеткіштері 4 мг/кг дозасымен салыстырғанда сәйкесінше 3.2 және 30 есе жоғары болды.

Пациенттердің ерекше санаттары

Бүйрек жеткіліксіздігі: Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде тоцилизумаб фармакокинетикасын зерттеу үшін арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Популяциялық фармакокинетикалық талдауға кірістірілген пациенттердің көпшілігінде бүйрек функциясы қалыпты немесе бүйрек функциясының ауырлығы жеңіл дәрежелі бұзылуы

(Кокрофт-Голт формуласы бойынша креатинин клиренсі <80 мл/мин және ≥ 50 мл/мин) болды, ол тоцилизумабтың фармакокинетикасына әсер етпеген.

Бауыр жеткіліксіздігі: Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде тоцилизумаб фармакокинетикасына арнайы зерттеулер жүргізілмеген.

Жас шамасы, жыныс, нәсілдік ерекшелік: Ревматоидтық артриті бар ересек пациенттердегі популяциялық фармакокинетикалық талдау, жас шамасы, жыныс және этникалық ерекшеліктің тоцилизумаб фармакокинетикасына әсер етпейтіндігін көрсетті.

жЮИА бар пациенттер:

Тоцилизумабтың фармакокинетикасы жЮИА бар, тоцилизумабты 8 мг/кг есебінен (дене салмағы ≥ 30 кг пациенттер); 12 мг/кг (дене салмағы <30 кг пациенттер) 2 аптада бір рет; аптасына бір рет 162 мг тоцилизумабты тері астына (дене салмағы ≥ 30 кг пациенттер), әр 10 күн сайын немесе әр 2 апта сайын 162 мг тері астына (дене салмағы 30 кг аз пациенттер) қабылдаған 140 пациентте деректер базасын популяциялық фармакокинетикалық талдаудың көмегімен анықталды.

10 кесте. жЮИА бар пациенттерде тоцилизумабты вена ішіне енгізгеннен кейінгі тепе-тең жағдайдағы болжамды орташа ФК параметрлері ($\pm CO$)

Параметр	2 аптада 1 рет 8 мг/кг (дене салмағы ≥ 30 кг)	2 аптада 1 рет 12 мг/кг (дене салмағы <30 кг)
Ең жоғарғы концентрациясы (C_{max}), мкг/мл	256 \pm 60.8	274 \pm 63.8
Ең төменгі концентрациясы (C_{trough}), мкг/мл	69.7 \pm 29.1	68.4 \pm 30.0
Орташа концентрациясы (C_{mean}), мкг/мл	119 \pm 36.0	123 \pm 36.0
Жинақталатын C_{max}	1.42	1.37
Жинақталатын C_{trough}	3.20	3.41
Жинақталатын C_{mean} немесе «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданы AUC_{τ}^*	2.01	1.95

* τ = венаішілік енгізу режимі кезінде 2 апта

Венаішілік инфузиясынан кейін 90% тепе-теңдік жағдайына, дозаларын 12 мг/кг есебінен (дене салмағы <30 кг) енгізгенде де, 2 аптада бір рет 8 мг/кг енгізгенде де (дене салмағы ≥ 30 кг) 8-інші аптада жеткен.

жЮИА бар пациенттерде орталықтық таралу көлемі 1.87 л, шеткері таралу көлемі – 2.14 л, тепе-тең күйіндегі таралу көлемі – 4.01 л құраған. Популяциялық фармакокинетикалық талдаудағы параметрі ретінде есептеп шығарылатын дозаға тәуелді клиренсі 5.7 мл/сағатты құрады.

жЮИА бар пациенттерде емдеудің 12-нші аптасында тоцилизумабтың жартылай шығарылу мерзімі екі салмақ санатында да (≥ 30 кг дене салмағы жағдайында 8 мг/кг және <30 кг дене салмағы жағдайында 12 мг/кг) 16 тәулікке дейін құрайды.

пЮИА бар пациенттер:

Тоцилизумабтың фармакокинетикалық параметрлері пЮИА бар, тоцилизумабты әр 4 апта сайын вена ішіне 8 мг/кг (салмағы ≥ 30 кг пациенттер), әр 4 апта сайын вена ішіне

10 мг/кг (дене салмағы 30 кг аз пациенттер) дозаларда, әр 2 апта сайын тері астына 162 мг (дене салмағы ≥ 30 кг пациенттер), немесе әр 3 апта сайын тері астына 162 мг (дене салмағы 30 кг аз пациенттер) дозаларда қабылдаған 237 пациенттің деректеріне жүргізілген популяциялық фармакокинетикалық талдауды пайдаланып бағаланды.

11 кесте. пЮИА бар пациенттерде тоцилизумабты вена ішіне енгізгеннен кейінгі тепе-тең жағдайдағы болжамды орташа ФК параметрлері ($\pm CO$)

Параметрлері	4 аптада 1 рет 8 мг/кг (дене салмағы ≥ 30 кг)	4 аптада 1 рет 10 мг/кг (дене салмағы <30 кг)
Ең жоғарғы концентрациясы (C_{max}), МКГ/МЛ	<u>183 \pm 42.3</u>	<u>168 \pm 24.8</u>
Ең төменгі концентрациясы (C_{trough}), МКГ/МЛ	<u>6.55 \pm 7.93</u>	<u>1.47 \pm 2.44</u>
Орташа концентрациясы (C_{mean}), МКГ/МЛ	<u>42.2 \pm 13.4</u>	<u>31.6 \pm 7.84</u>
Жинақталатын C_{max}	<u>1.04</u>	<u>1.01</u>
Жинақталатын C_{trough}	<u>2.22</u>	<u>1.43</u>
Жинақталатын C_{mean} немесе «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданы AUC_{τ}^*	<u>1.16</u>	<u>1.05</u>

* τ = венашілік енгізу режимі кезінде 4 апта

Препаратты вена ішіне енгізгеннен кейін 90% тепе-теңдік жағдайына дозаларын 10 мг/кг есебінен (дене салмағы <30 кг) енгізгенде 12-нші аптада және 8 мг/кг дозасын (дене салмағы ≥ 30 кг) енгізгенде 16-ыншы аптада қол жеткізілді.

пЮИА бар пациенттерде тоцилизумабтың жартылай шығарылу кезеңі екі салмақ санатында да (≥ 30 кг дене салмағы үшін 8 мг/кг және <30 кг дене салмағы үшін 10 мг/кг дозасы) препаратты енгізулер аралығындағы аралық кезінде тепе-тең күйінде 16 тәулікке дейінді құрайды.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Фармакологиялық қауіпсіздігіне, қайталанатын дозаларын енгізген кездегі уыттылығына және гендік уыттылығына жүргізілген стандартты зерттеулердің клиникаға дейінгі деректері, адамдар үшін ерекше қауіптерінің бар екендігін көрсетпейді.

Канцерогендік зерттеулер жүргізілмеген, өйткені моноклоналды антиденелердің канцерогендік потенциалы IgG1 тән емес.

Клиникаға дейінгі қолда бар деректер ИЛ-6 қатерлі жаңа түзілімдердің үдеуіне және обырдың әр түрлі жағдайларындағы апоптозға төзімділікке ықпал ететіндігін көрсетеді. Мұндай деректерден, тоцилизумабпен емдеу обыр дамуы мен үдеуінің елеулі қаупіне алып келетіндігіне болжам жасалмайды. Бұдан өзге, ИЛ-6 жеткіліксіздігі бар ява макакалары мен тышқандардағы созылмалы уыттылығына алты айлық зерттеулерді жүргізгенде пролиферация байқалмаған.

Клиникаға дейінгі қолда бар деректерде тоцилизумабпен емдеудің фертильділікке ықпалы туралы болжам болмаған. ИЛ-6 жеткіліксіздігі бар ява макакалары мен тышқандарда созылмалы уыттылығын зерттеу мақсатындағы зерттеулерде тоцилизумабтың эндокриндік немесе репродуктивтік ағзаларға теріс әсері анықталмады. Тоцилизумабты ява макакаларына гестация кезеңінің бастапқы мерзімдерінде енгізгенде, жүктілікке немесе құрсақшілік дамуға тікелей немесе жанама жағымсыз ықпалы анықталмады. Алайда, ява макакаларына жүргізілген, құрсақшілік уыттылығын зерттеу кезінде, тәулігіне 50 мг/кг дозасын енгізгенде

жүйелі жинақталу әсерінің деңгейі жоғары (адамдағы осындайдан 100 еседен артық жоғары) болған кезде, плацебомен немесе енгізілетін дозаларының төмен деңгейімен салыстырғанда, өздігінен басталған түсік/шарананың құрсақішілік өлімі жағдайларының елеусіз артқаны білінді. Шамасы, ИЛ-6 шарана дамуындағы немесе ана-шарана жүйесінің иммунологиялық реттелісінде шешуші цитокин болып табылмайтындықтан, мұндай құбылыстардың тоцилизумабты енгізумен өзара байланыстылығын жоққа шығару мүмкін емес.

Тышқаннан алынған тоцилизумаб аналогын қолдану ювенильді тышқандарға уытты әсер бермеген. Атап айтқанда, қаңқа өсуінің, иммундық функцияның және жыныстық жетілудің бұзылулары байқалған жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

Сахароза

Полисорбат 80

Динатрий фосфатының додекагидраты

Натрий дигидрофосфатының дигидраты

Инъекцияға арналған су

6.2 Үйлесімсіздік

Актемра препаратын 6.6 тармағында аталғаннан басқа дәрілік заттармен біріктірмеу керек.

6.3 Жарамдылық мерзімі

2.5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Түпнұсқалық қаптамасында 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

80 мг/4 мл және 200 мг/10 мл-ден 1 типті түссіз шыныдан жасалған, сыйымдылығы 10 мл (80 мг/4 мл дозасы үшін) немесе 20 мл (200 мг/10 мл дозасы үшін), фторлы полимерден жасалған жабыны бар, бутилкаучуктен жасалған тығындармен тығындалған және «flip-off» пластик қақпақтарымен алюминий қалпақшалары бар құтыларға құйылған.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Пайдаланар алдында ерітіндіні қалпына келтіру жөніндегі нұсқаулар

Пайдаланар алдында парентеральді енгізуге арналған дәрілік заттардың ішінде бөгде қатты қосылыстардың бар-жоқтығын немесе түсінің өзгерген-өзгермегендігін тексеріп шығу қажет. Тек мөлдір немесе бозанданған, түссізден ақшыл-сары түске дейінгі ерітінділерді ғана қалпына келтіру керек.

РА және ЦБС бар, дене салмағы ≥ 30 кг пациенттер

Препараттың пациентке енгізу үшін қажетті мөлшерін (1 кг дене салмағына 0.4 мл есебінен (0.4 мл/кг)) есептеп шығару керек. Асептикалық жағдайларда ішінде 100 мл натрий хлоридінің 0.9% стерильді апиrogenді ерітіндісі бар инфузиялық құтыдан (пакеттен), бір реттік стерильді шприцпен, Актемра препаратының есептеп шығарылған көлеміне баламалы натрий хлориді мөлшерін алу керек. Басқа бір реттік стерильді шприцтің көмегімен асептикалық жағдайларда тоцилизумаб құйылған құтыдан препараттың есептеп шығарылған мөлшерін алу және оны натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісі құйылған инфузиялық пакетке енгізу керек; нәтижесінде дайындалған ерітіндінің көлемі 100 мл-ге тең болуы тиіс. Көбік түзілуін болдырмай араластыру үшін пакетті абайлап төңкеріңіз.

Балалар

жЮИА, пЮИА және ЦБС бар, дене салмағы ≥ 30 кг пациенттер

Препараттың пациентке енгізу үшін қажетті мөлшерін (1 кг дене салмағына **0.4** мл есебінен (0.4 мл/кг)) есептеп шығару керек. Асептикалық жағдайларда ішінде 100 мл натрий хлоридінің 0.9% стерильді апиrogenді ерітіндісі бар инфузиялық құтыдан (пакеттен), бір реттік стерильді шприцпен, Актемра препаратының есептеп шығарылған көлеміне баламалы натрий хлориді мөлшерін алу керек. Басқа бір реттік стерильді шприцтің көмегімен асептикалық жағдайларда тоцилизумаб құйылған құтыдан препараттың есептеп шығарылған мөлшерін алу және оны натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісі құйылған инфузиялық пакетке енгізу керек; нәтижесінде дайындалған ерітіндінің көлемі 100 мл-ге тең болуы тиіс. Көбік түзілуін болдырмай араластыру үшін пакетті абайлап төңкеріңіз.

жЮИА және ЦБС бар, дене салмағы < 30 кг пациенттер

Препараттың пациентке енгізу үшін қажетті мөлшерін (1 кг дене салмағына **0.6** мл есебінен (0.4 мл/кг)) есептеп шығару керек. Асептикалық жағдайларда ішінде 100 мл натрий хлоридінің 0.9% стерильді апиrogenді ерітіндісі бар инфузиялық құтыдан (пакеттен), бір реттік стерильді шприцпен, Актемра препаратының есептеп шығарылған көлеміне баламалы натрий хлориді мөлшерін алу керек. Басқа бір реттік стерильді шприцтің көмегімен асептикалық жағдайларда тоцилизумаб құйылған құтыдан препараттың есептеп шығарылған мөлшерін алу және оны натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісі құйылған инфузиялық пакетке енгізу керек; нәтижесінде дайындалған ерітіндінің көлемі 50 мл-ге тең болуы тиіс. Көбік түзілуін болдырмай араластыру үшін пакетті абайлап төңкеріңіз.

пЮИА бар, дене салмағы < 30 кг пациенттер

Препараттың пациентке енгізу үшін қажетті мөлшерін (1 кг дене салмағына **0.5** мл есебінен (0.5 мл/кг)) есептеп шығару керек. Асептикалық жағдайларда ішінде 100 мл натрий хлоридінің 0.9% стерильді апиrogenді ерітіндісі бар инфузиялық құтыдан (пакеттен), бір реттік стерильді шприцпен, Актемра препаратының есептеп шығарылған көлеміне баламалы натрий хлориді мөлшерін алу керек. Басқа бір реттік стерильді шприцтің көмегімен асептикалық жағдайларда тоцилизумаб құйылған құтыдан препараттың есептеп шығарылған мөлшерін алу және оны натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісі құйылған инфузиялық пакетке енгізу керек; нәтижесінде дайындалған ерітіндінің көлемі 50 мл-ге тең болуы тиіс. Көбік түзілуін болдырмай араластыру үшін пакетті абайлап төңкеріңіз.

Актемра препараты тек бір рет қолдануға арналған.

Препараттың пайдаланылмаған кез келген мөлшерін және басқа қалдықтарын заң талаптарына сәйкес жою қажет.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария
Grenzacherstrasse 124, Basel 4070 Switzerland
Тел.: + 41 61 688 11 11
e-mail: info@roche.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдаңыз:
Қазақстан Республикасы
«Рош Қазақстан» ЖШС,
050020, Алматы қ., Луганский к-сі, 137,
«Керуен» бизнес орталығы
Тел.: +7 (727) 321 24 24
e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№014974 (80 мг/4 мл)
ҚР-ДЗ-5№014975 (200 мг/10 мл)

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ)

Алғашқы тіркелген күні: 14 желтоқсан 2009
Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні: 29 мамыр 2015

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады