

Ակտեւրան ռեմատոիդ արթրիտի համար

ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ և ԱՆՎՏԱՆԳՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԵՎՈՐ ՏԵՂԵԿԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆ
Օգնելու բժշկական մասնագետին գնահատել ակտեւրա դեղի բուժման օգուտ/վտանգ
հարաբերակցությունը ռեմատոիդ արթրիտով հիվանդների մոտ:

Այս ուսուցողական նյութերը պարտադիր պայման են ակտեւրա դեղը (20մգ/մլ; (1) ապակե
սրվակ 10մլ և 20մգ/մլ; (1) ապակե սրվակ 4մլ/մգ) ռեմատոիդ արթրիտով հիվանդ
մեծահասակներին բուժելու համար:

Տուցումները և օգտագործումը

Ակտերան ցուցված է մեծահասակների չափավոր և ակտիվ ռեմատոլոյդ արթրիտի բուժման համար: Ակտերան կարող է օգտագործվել մոնոթերապիայի ձևով կամ համակցված մեթոտրեքսատի և /կամ հիվանդության ընթացքը ձևափոխող այլ դեղերի հետ (DMARDs): Ապացուցված է, որ ակտերան իջեցնում է հողային մակերեսի քայքայումը, ինչը գնահատվել է ռենտգենյան հետազոտություններում, և բերում է ֆիզիկական վիճակի բարելավմանը:

Պացիենտների խորհրդատվական տեղեկություն և լաբորատոր մոնիտորինգ

Խորհրդատվական տեղեկություն պացիենտների համար

Պացիենտները պետք է լինեն տեղեկացված ակտերա դեղի պոտենցիալ վտանգի և արդյունավետության մասին:

Ակտերա դեղի հետ կապված վտանգներն են.

• Վարակներ.

Լուրջ և առանձին դեպքերում մահացու վարակներ են եղել արձանագրված այն պացիենտների մոտ, ովքեր ստացել են իմունոսուպրեսիվ դեղեր ակտերայով բուժման ժամանակ:

Տեղեկացրե՛ք պացիենտներին, որ Ակտերան նվազեցնում է օրգանիզմի

դիմադրողականությունը վարակների հանդեպ:

Տեղեկացրե՛ք պացիենտներին, որ իրենք պետք է անհապաղ դիմեն բժշկական

խորհրդատվությանը, եթե հայտնվել են վարակի նշաններ և ախտանիշներ, որպեսզի

հնարավորինս արագ գնահատվի վիճակը և կազմակերպվի համապատասխան բուժում:

Վարակի նշանները և ախտանշաններն են.

- Ջերմության բարձրացում
- Շարունակական հազ
- Քաշի կորուստ
- Կոկորդի ցավ կամ բորբոքում
- Ծանր շնչառություն
- Մաշկի կարմիր կամ մուգ բծեր, մաշկի վերքեր կամ ճաքեր
- Թուլություն կամ հոգնածություն

• Գերզգայունության ռեակցիաներ

Տեղեկացրե՛ք պացիենտներին, որ ակտերայով բուժման ժամանակ արձանագրվել են լուրջ ալերգիկ ռեակցիաներ, ներառյալ անաֆիլաքսիաներ: Այս ռեակցիաները հնարավոր է լինեն

ավելի լուրջ և մահացու, այն պացիենտների մոտ, ովքեր արդեն ունեցել են ալերգիկ

ռեակցիաներ ակտերայի նախորդ ընդունումից, նույնիսկ, եթե նրանք ստացել են

ստերոիդների կամ հակահիստամինային դեղերով պրեմեդիկացիա: Ալերգիկ ռեակցիաները

հիմնականում առաջացել են ակտերա դեղի ն/ե ներարկումից հետո 24 ժամվա ընթացքում,

չնայած նրան, որ ալերգիկ ռեակցիաները կարող են զարգանալ ցանկացած ժամանակ:

Ակտերայի բուժման ընթացքում դեղի հետզրանցումային շրջանում, արձանագրվել են անաֆիլաքսիա մահացու ելքով:

Տեղեկացրե՛ք պացիենտներին, որ իրենք անհապաղ դիմեն բժշկական խորհրդատվությանը, եթե նշանները և ախտանիշները հիշեցնում են համակարգային ալերգիկ ռեակցիաների

զարգացում, որպեսզի ժամանակին կատարվի վիճակի գնահատում և ցուցաբերվի համապատասխան բուժում: Համակարգային ալերգիկ ռեակցիաների հնարավոր նշանները և ախտանշանները հետևյալն են.

- Ցան, քոր, եղնջացան
- Հևոց կամ շնչառության վատացում
- Շրթունքների, լեզվի կամ դեմքի այտուց
- Կրծքացավ
- Գլխապտույտ կամ սրտխառնոց
- Ուժեղ ցավ ստամոքսում կամ փսխում
- Ճնշման անկում

Ն/Ե ակտեմրա. Ներարկման պահին պացիենտին հարցրեք գերզգայնության ռեակցիայի նշանների կամ ախտանիշների մասին, ներառյալ անաֆիլաքսիան: Եթե հայտնաբերվի անաֆիլաքսիայի կամ որևէ այլ լուրջ գերզգայնության ռեակցիա, ակտեմրայի ներարկումը պետք է ընդհանրապես կասեցվի և սկսվի համապատասխան բուժում:

• Աղեստամոքսային համակարգի կողմնակի երևույթներ.

Տեղեկացրե՛ք պացիենտներին, որ ակտեմրա դեղով բուժման ընթացքում հնարավոր է լինեն աղեստամոքսային համակարգի հետ կապված խնդիրներ: Տեղեկացրե՛ք պացիենտներին, որ նրանք դիմեն անհապաղ բժշկական խորհրդատվությանը, եթե նրանց մոտ դիտվել է ուժեղ, երկարատև որովայնացավ, արյունահոսություն և/կամ աղիների ակտիվության անսպասելի փոփոխություն՝ ջերմության բարձրացման հետ, որպեսզի հնարավորինս արագ գնահատվի վիճակը և կազմակերպվի համապատասխան բուժում:

• Մինչ ակտեմրայի նշանակումը, հարցրե՛ք պացիենտներին, արդյոք նրանք երբևէ ունեցել են.

- Վարակ, բուժվել են դրա դեմ կամ ունեն կրկնվող վարակի պատմություն;
- Ունեն վարակի նշաններ՝ ջերմություն, հագ, գլխացավ, կամ իրենց վատ են զգում;
- Ունեն հերպես զոստեր կամ որևէ այլ բաց վերքերով մաշկային վարակ;
- Ունեցել են որևէ այլ ալերգիկ ռեակցիա նախորդ ներարկումից, ներառյալ նաև ակտեմրան;
- Հղի են, հնարավոր է լինեն հղի, ունեն հղիանալու մտադրություն կամ կերակրում են կրծքով;
- Ունեն շաքարային դիաբետ, կամ այլ առողջական խնդիր, որը կբարդացնի վարակի զարգացման հավանականությունը;
- Ունեն տուբերկուլոզ (ՏԲ), կամ եղել են տուբերկուլոզով հիվանդի հետ սերտ կապի մեջ
 - Ինչպես խորհուրդ է տրվում ռևմատոիդ արթրիտի բուժման ժամանակ այլ կենսաբանական միջոցների օգտագործումից առաջ, այնպես էլ մինչ ակտեմրայով բուժում սկսելը պացիենտները պետք է ստուգվեն տուբերկուլոզի հայտնաբերման նպատակով: Գաղտնի ՏԲ հիվանդները պետք է բուժվեն ստանդարտ հակաբակտերիալ միջոցներով մինչ ակտեմրայով բուժումը սկսելը
- Կիրառում են ռևմատոիդ արթրիտի բուժման այլ կենսաբանական դեղեր, կամ ատորվաստատին, կալցիումական ուղիների արգելակիչներ, թեոֆիլին, վարֆարին, ֆենիտոին, ցիկլոսպորիններ կամ բենզոդիազեպիններ
- Ունեցել են կամ ներկա պահին ունեն վիրուսային հեպատիտ կամ որևէ այլ լյարդային հիվանդություններ
- Ունեցել են ստամոքսաղիքային խոցային հիվանդություն կամ դիվերտիկուլիտ

- Վերջերս ստացել են պատվաստում կամ ունեն պլանավորված որևէ պատվաստում
- Ունեն քաղցկեղ, սիրտանոթային հիվանդությունների զարգացման վտանգ, ինչպիսին է արյան բարձր ճնշումը, խոլեստերոլի բարձր ցուցանիշներ կամ լուրջ երիկամային ֆունկցիայի խանգարումներ
- Ունեն շարունակական գլխացավ

Լաբորատոր մոնիտորինգ

Նախքան ակտեմրա դեղով բուժումը սկսելը պետք է հետևել նեյտրոֆիլների և թրոմբոցիտների մակարդակին անմիջապես բուժումը սկսելուց 4-8 շաբաթվա ընթացքում՝ հիմք ընդունելով կլինիկական վորձը: Այսին ամինոտրանսֆերանզի կամ ասպարտատ ամինոտրանսֆերազի մակարդակը պետք է ստուգվի ամեն 4-8-րդ շաբաթում՝ բուժումը սկսելուց առաջին 6 ամսվա ընթացքում, որից հետո ամեն 12-րդ շաբաթը: Պետք է հետևել ճարպերի մակարդակին ամեն 4-8-րդ շաբաթում:

Ակտեմրա դեղով բուժումը սկսելուց առաջ հիպերլիպիդեմիա ունեցող պացիենտներին պետք է վարել տեղական ուղեցույցերին համապատասխան:

Կլինիկական պատասխան

Ակտեմրա դեղով բուժման պոտենցիալ արդյունավետությունը

Ն/Ե ԱԿՏԵՄՐԱ

Պացիենտների տոկոսը, որոնք հասել են ACR20, ACR50 և ACR70 մակարդակներին ներկայացված է ստորև: Բոլոր հետազոտություններում պացիենտները, ովքեր ստացել են ակտեմրա դեղը 8մգ/կգ դեղաչափով 24-րդ շաբաթում ունեցել են վիճակագրորեն հաստատված ACR20, ACR50 և ACR70, ի համեմատ մեթոտրեքսատ դեղամիջոցը կամ պլացերո ստացող պացիենտների խմբի հետ: Որոշ պացիենտներ, որոնք զտնվում էին ակտեմրա դեղամիջոց ստացողների խմբում, ACR20-ի պատասխան ունեցել են բուժումը սկսելուց արդեն իսկ 2-րդ շաբաթվա ընթացքում:

ACR responses in placebo-/MTX-/DMARD-controlled studies (percent of patients)

Week	Study I AMBITION		Study II LITHE		Study III OPTION		Study IV TOWARD		Study V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	Placebo + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX
	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%						

TCZ – Tocilizumab
 MTX – Methotrexate
 DMARD – Disease-modifying anti-rheumatic drug
 ** p<0.01, TCZ vs. Placebo + MTX/DMARD
 *** p<0.0001, TCZ vs. Placebo + MTX/DMARD

I - V հետազոտություններում գտնվող պացիենտների մոտ DAS28-ի միջին ցուցանիշը եղել է 6.5- 6.8՝ ի համեմատ սկզբնական ցուցանիշի՝ Ակտեմրա դեղով բուժում ստացող պացիենտների մոտ նկատվել է DAS28-ի զգալի իջեցում նախնականի հետ համեմատ (միջին լավացումը) և եղել է 3.1 -3.4՝ համեմատած ստուգման խմբի հիվանդների հետ (1.3-2.1): Գլխիակական ռեմիսիայի հարսած պացիենտների մոտ 24-րդ շաբաթում DAS28-ի ցուցանիշը (<2.6) եղել է զգալիորեն բարձր այն պացիենտների մոտ, ովքեր ստանում էին ակտեմրա դեղը (28% - 34%) ստուգիչ խմբի պացիենտների հետ համեմատ (1% - 12%): II հետազոտության մեջ պացիենտների 65%ը հասել են DAS28-ի <2.6 48%-ին 104-րդ շաբաթում, համեմատած 48%-ի հետ, ովքեր հասել են դրան 52-րդ շաբաթում և 33%՝ 24-րդ շաբաթում:

Ակտեմրայի մոնոթերապիան ի համեմատ ադալիմումարի մոնոթերապիայի
 24-րդ շաբաթվա ընթացքում գնահատելով 326 ունևատիդ արթորիսով հիվանդներին, ովքեր ունեցել են մեթոտրեքսատի (MTX) հանդեպ անհամատեղելիություն կամ MTX բուժումը համարվել է անհամապատասխան (ներառյալ MTX-բուժմանը ոչ բավարար պատասխան տվող պացիենտները), դիտարկվել է լավ բուժման արդյունք՝ հոգուտ մոնոթերապիայում ակտեմրա ստացող պացիենտների ի համեմատ մոնոթերապիայում ադալիմումաբ ստացող պացիենտների: DAS28-ի փոփոխությունը, հիվանդության վերահսկման ակտիվության գնահատականը, և բոլոր այլ հետազոտությունների երկրորդային վերջնակետերը ապացուցել են ակտեմրայի առավելությունը (Աղյուսակ 1).

Efficacy results favouring tocilizumab monotherapy

	ADA + Placebo (IV) n = 162	TCZ + Placebo (SC) n = 163	p-value*
Primary Endpoint - Mean Change from baseline at Week 24			
DAS28 (adjusted mean)	-1.6	-3.3	
Difference in adjusted mean (95% CI)	-1.5 (-1.8, -1.1)		<0.0001
Secondary Endpoints - Percentage of Responders at Week 24 ^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 response, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
ACR50 response, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
ACR70 response, n (%)	29 (17.9)	53 (32.5)	0.0023

*p-value is adjusted for region and duration of RA for all endpoints and additionally baseline value for all continuous endpoints.

^bNon-responder imputation used for missing data. Multiplicity controlled using Bonferroni-Holm Procedure

WA28119 հետազոտության արդյունավետության արդյունքները

	Placebo + 26 week prednisone taper N=50	Placebo + 52 week prednisone taper N=51	Actemra 162mg SC weekly + 26 week prednisone taper N=100	Actemra 162 mg SC every other weekly + 26 week prednisone taper N=49
Primary Endpoint				
Sustained remission (TCZ groups vs PBO+26)				
Responders at Week 52, n (%)	7 (14%)	9 (17.6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Unadjusted difference in proportions (99.5% CI)	N/A	N/A	42%* (18.00, 66.00)	39.06%* (12.46, 65.66)
Key Secondary Endpoint				
Sustained remission (TCZ groups vs PBO+52)				
Responders at Week 52, n (%)	7 (14%)	9 (17.6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Unadjusted difference in proportions (99.5% CI)	N/A	N/A	38.35%* (17.89, 58.81)	35.41%** (10.41, 60.41)
Other Secondary Endpoints				
Time to first GCA flare ¹ (TCZ groups vs PBO+26)	N/A	N/A	0.23* (0.11, 0.46)	0.28** (0.12, 0.66)
HR (99% CI)	N/A	N/A	0.39** (0.18, 0.82)	0.48 (0.20, 1.16)
Time to first GCA flare ¹ (TCZ groups vs PBO+52)	N/A	N/A	0.23*** (0.09, 0.61)	0.42 (0.14, 1.28)
HR (99% CI)	N/A	N/A	0.36 (0.13, 1.00)	0.67 (0.21, 2.10)
Time to first GCA flare ¹ (Relapsing patients; TCZ groups vs PBO +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0.25*** (0.09, 0.70)	0.20*** (0.05, 0.76)
Time to first GCA flare ¹ (Relapsing patients; TCZ groups vs PBO + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0.44 (0.14, 1.32)	0.35 (0.09, 1.42)
Time to first GCA flare ¹ (New-onset patients; TCZ groups vs PBO +26) HR (99% CI)	N/A	N/A		
Time to first GCA flare ¹ (New-onset patients; TCZ groups vs PBO + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A		
Cumulative glucocorticoid dose (mg)				
median at Week 52 (TCZ groups vs PBO+26)	3296.0 0	N/A 3817.50	1862.00* 1862.00*	1862.00* 1862.00*
median at Week 52 (TCZ groups vs PBO +52)	N/A			
Exploratory Endpoints				

Annualized relapse rate, Week 52 [§]				
Mean (SD)	1.74 (2.18)	1.30 (1.84)	0.41 (0.78)	0.67 (1.10)
* p<0.0001				
** p<0.005 (threshold for significance for primary and key secondary tests of superiority)				
***Descriptive p value <0.005				
****Flare: recurrence of GCA signs or symptoms and/or ESR ≥30 mm/h – Increase in the prednisone dose required				
Remission: absence of flare and normalization of the CRP				
Sustained remission: remission from week 12 to week 52 – Patients must adhere to the protocol-defined prednisone taper				
¹ analysis of the time (in days) between clinical remission and first disease flare				
² p-values are determined using a Van Elteren analysis for non-parametric data				
[§] statistical analyses has not been performed				
N/A= Not applicable				
HR = Hazard Ratio				
CI = Confidence Interval				

Զգուշացումներ և նախազգուշացումներ

Վարակներ.

Ակտեմրան հակացուցված է այն պացիենտներին, որոնց մոտ նախկինում ստացված իմունոսուպրեսիվ դեղերի՝ ներառյալ նաև ակտեմրայի բուժման ֆոնի վրա արձանագրվել են լուրջ վարակային հիվանդություններ: Ակտեմրայով բուժումը չպետք է սկսել այն պացիենտների մոտ, որոնք ունեն սուր վարակային հիվանդություններ: Ակտեմրայի ընդունումը պետք է դադարեցնել, եթե պացիենտի մոտ զարգանում է լուրջ վարակ, մինչև հակավարակային բուժումը չավարտվի: Բժշկական մասնագետը պետք է լինի ուշադիր, երբ նախընտրում է ակտեմրայով բուժումը այն պացիենտների մոտ, ովքեր ունեն քրոնիկական կրկնվող վարակային հիվանդության պատմություն կամ այլ ծանր վիճակ (օրինակ դիվերտիկուլիտ, շաքարային դիաբետ, կամ թորային հիվանդություններ), որը կրարձրացնի վարակի առաջացման հավանականությունը:

Միջինից ծանր ռևմատոիդ արթրիտ ունեցող պացիենտների հանդեպ, ովքեր ստանում են կենսաբանական բուժում, պետք է լինել առավել զգոն, որպեսզի լուրջ վարակային հիվանդությունը ժամանակին ախտորոշվի, քանի որ բորբոքման նախանշանները նրանց մոտ

հնարավոր է լինեն իջեցրած, քանի որ այդ դեղերը, իջեցնում են բորբոքման սուր փուլը: Պետք է հաշվի առնել ակտեմրա դեղի ազդեցությունը վարակի նշանների և ախտանիշների, C ռեակտիվ սպիտակուցի (CRP), նեյտրոֆիլների քանակի վրա: Պացիենտները պետք է անհապաղ տեղեկացնեն իրենց բժշկական մասնագետներին՝ ժամանակին հետազոտվելու և բուժվելու համար:

Տուբերկուլոզ

Ինչպես այլ կենսաբանական դեղերով բուժումը սկսելուց առաջ, այնպես էլ ակտեմրայով բուժումն սկսելուց առաջ ռևմատոիդ արթրիտով բոլոր պացիենտները պետք է ստուգվեն սուբերկուլոզի (ՏԲ) լատենտ շրջանի հայտնաբերման համար: Տուբերկուլոզի լատենտ շրջանում գտնվող պացիենտները պետք է բուժվեն սասանդարտ հակամիկոբակտերիալ բուժումով նախքան ակտեմրայով բուժման սկսելը: Բժիշկները պետք է հիշեն կեղծ բացասական սուբերկուլիների մաշկային թեստի մասին, ինչպես նաև ՏԲ ինտերֆերոն զամնայի արյան թեստի մասին, մասնավորապես այն պացիենտների մոտ, ովքեր հիվանդ են կամ գտնվում են իմունոսուպրեսիվ վիճակում:

Պացիենտները պետք է տեղեկացնեն իրենց բժշկական մասնագետին, եթե առկա են ՏԲ բնորոշ նախանշանները (երկարատև հազ, քաշի կորուստ, ջերմության բարձրացում) ակտեմրայով բուժման ընթացքում կամ բուժումից հետո, որպեսզի ժամանակին հետազոտվեն և բուժվեն:

Վիրուսի ռեակտիվացիա

Ռևմատոիդ արթրիտը կենսաբանական դեղերով բուժելու ընթացքում արձանագրվել են վիրուսի ռեակտիվացիա (օրինակ վիրուսային հեպատիտ B): Ակտեմրայի կլինիակական հետազոտություններում բացատրվել են այն պացիենտների նրզրավումը, ում մոտ հեպատիտի թեստերի արդյունքները եղել են դրական :

Դիվերտիկուլիտի բարդացում

Ակտեմրայով բուժման ժամանակ նկատվել են դիվերտիկուլիտի բարդացումներ՝ թափածակումներ (պերֆորացիաներ), որը դեղին բնորոշ չէ: Ակտեմրան պետք է նշանակվի զգուշությամբ այն պացիենտներին, ովքեր իրենց հիվանդության պատմության մեջ ունեցել են աղիքային խոցային հիվանդություններ, կամ դիվերտիկուլիտներ: Այն պացիենտները, որոնք ունեն բարդացած դիվերտիկուլիտի նշաններ, ինչպիսիք են որովայնացավը, արյունահոսություն և/կամ աղիքային ակտիվության անբացատրելի փոփոխություններ՝ ջերմության բարձրացումով ուղեկցվող, պետք է պարտադիր ստուգվեն դիվերտիկուլիտների վաղ ախտորոշման համար, որը հնարավոր է բարդանա և առաջացնի ստամոքսաղիքային թափածակում:

Գերզգայունության ռեակցիաներ

Ակտեմրայի ներարկմանը զուգընթաց արձանագրվել են լուրջ գերզգայունության ռեակցիաներ, ներառյալ անաֆիլաքսիա: Այսպիսի ռեակցիաներ հնարավոր է լինեն առավել ուժեղ և կյանքի համար վտանգավոր այն պացիենտների մոտ, ովքեր արդեն ունեցել են գերզգայունության ռեակցիա ակտեմրայի նախորդ բուժումից, նույնիսկ, եթե ստացել են պրեմեդիկացիա կամ ստերոիդներ հակահիստամինային դեղամիջոցների հետ: Եթե տեղի ունենա անաֆիլակտիկ կամ այլ գերզգայունության ռեակցիա, ակտեմրայի ներարկումը պետք է դադարեցվի, նշանակվի համապատասխան բուժում և ակտեմրայի ներարկումը պետք է կասեցվի ընդմիջտ: Ակտեմրա դեղով բուժման ընթացքում՝ դեղի հետզրանցումային շրջանում, արձանագրվել են մահացու անաֆիլակտիկ ռեակցիաներ:

Ակտիվ լարդային հիվանդություններ և լարդի ֆունկցիայի խանգարում

Ակտեմրայով բուժումը, մասնավորապես եթե այն նշանակվում է մեթոտրեքսատի հետ գուզընթաց, կարող է ընթանալ հեպատիկ տրանսամինազների բարձրացումով, այդ պատճառով այն պետք է նշանակվի առավել ուշադիր:

Լարդատոր ցուցանիշներ

• Նեյտրոֆիլներ

DMARD-ների հետ համակցված ն/ե ակտեմրայի՝ 8 մգ/կգ դեղաչափի 4 շաբաթը մեկ անգամ հաճախությամբ կիրառման ժամանակ արձանագրվել է նեյտրոֆիլների քանակի իջեցում:

Եթե պացիենտների մոտ նեյտրոֆիլների բացարձակ քանակը (ACN) ցածր է $2 \times 10^9/l$, ապա խորհուրդ չի տրվում սկսել ակտեմրայով բուժումը: Այն պացիենտների մոտ, ում մոտ ANC-ը կազմում է $<0.5 \times 10^9/l$, խորհուրդ չի տրվում շարունակել բուժումը:

Լուրջ նեյտրոպենիան կարող է ընթանալ լուրջ վարակի զարգացման հետ, չնայած նրան, որ մինչ օրս կլինիկական հետազոտություններում չկա հաստատված կապ ակտեմրայի օգտագործման և դրանց միջև: Կլինիկական հետազոտություններում արձանագրվել են վարակներ այն պացիենտների մոտ, ովքեր ունեցել են նեյտրոպենիա:

Նեյտրոֆիլների քանակը պետք է վերահսկել բուժումը սկսելուց հետո 4-ից 8-րդ շաբաթվա ընթացքում՝ ստանդարտ ուղեցույցերին համապատասխան:

Նվազագույն բացարձակ նեյտրոֆիլների քանակ (ANC)

Լարդատոր արժեք (բջջիչներ $\times 10^9/l$)	Գործողություն
ANC >1	Պահպանման դեղաչափ
ANC 0.5 to 1	<p>Ն/Ե ակտեմրա</p> <p>Ընդհատել ակտեմրան</p> <p>Երբ ANC բարձրանում է $>1 \times 10^9/l$ պահպանեք ակտեմրայի դեղաչափը 4 մգ/կգ և բարձրացրեք մինչև 8 մգ/կգ եթե կլինիկորեն հնարավոր է</p>
ANC <0.5	Դադարեք ակտեմրայով բուժումը

• Թրոմբոցիտներ

DMARDs-ով և ն/ե ակտեմրայով (8մգ/կգ, շաբաթը մեկ անգամ ռեժիմով) ռևմատոիդ արթրիտի կուրսինացված բուժման ընթացքում գրանցվել է թրոմբոցիտների քանակի իջեցում:

Պետք է լինել առավել ուշադիր, այն ժամանակ, երբ նախատեսվում է ակտեմրայի նշանակումը այն պացիենտների մոտ, ովքեր ունեն ցածր թրոմբոցիտների քանակ ($100 \times 10^3/\mu l$). Այն պացիենտների մոտ, որոնց մոտ նկատվում է $<50 \times 10^3/\mu l$ թրոմբոցիտների քանակ, ակտեմրայով բուժումը շարունակել խորհուրդ չի տրվում:

Թրոմբոցիտների բանակը անհրաժեշտ է վերահսկել ակտեմրայով բուժումը սկսելուց հետո 8 շաբաթը մեկ անգամ կամ ինչպես ցուցված է կլինիկական պրակտիկայում:

Թրոմբոցիտների ցածր քանակ

Լաբորատոր արժեք (բջջիչներ $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Գործողություն
50 ից 100	<p>Ն/Ե ակտեմրա</p> <p>Ակտեմրայի դեղաչափի վերանայում</p> <p>Եթե թրոմբոցիտները հաշվարկվում են $>100 \times 10^3/\mu\text{l}$, հնարավոր է անցնել ակտեմրայի 4 մգ/կգ դեղաչափի և ապա բարձրացնել մինչև 8 մգ/կգ ինչպես ցուցված է կլինիկորեն</p>
<50	Դադարեցնել ակտեմրայի ներարկումը

• Տրանսամինազներ

Կլինիկական հետազոտություններում Ակտեմրայով բուժման ընթացքում արձանագրվել են տրանսամինազների անցումային կամ միջին բարձրացում առանց լյարդի պրոգրեսիվ ախտահարման: Հատկապես նման փոփոխություն նկատվում է, երբ պոտենցիալ հեպատոտոքսիկ ազդեցություն ունեցող դեղերը (մետոտրեքսատ) կիրառվել են ակտեմրայի հետ: Եթե ակտեմրայի նշանակումը կլինիկորեն նախըտրելի է, ապա պետք է հետևել նաև բիլիռուբինի մակարդակին:

Պետք է զգույշ լինել, եթե ակտեմրան նշանակվում է այն պացիենտներին, ովքեր ունեն ալանին ամինոտրանսֆերանզայի (ALT) կամ ասպարտատ ամինոտրանսֆերազայի (AST) բարձրացում նորմայի սահմանից 1.5 անգամ և ավել: Այն պացիենտների մոտ, ում ALT or AST ցուցանիշները նորմայի սահմանից բարձր են 5-ից ավելի անգամ, խորհուրդ չի տրվում սկսել կամ շարունակել ակտեմրայով բուժումը:

Առաջին 6 ամսվա ընթացքում ամեն 4- 8-րդ շաբաթը պետք է հետևել ALT և AST ցուցանիշների մակարդակին, ապա կրկնել ամեն 12-րդ շաբաթը: Ակտեմրայի նշանակումը պետք է դադարել եթե ALT-ի և/ կամ AST-ի բարձրացումը նորմայի մակարդակից կազմում է 3-ից 5 անգամ: Լյարդային ֆերմենտների ցուցանիշների խանգարումներ

Լաբորատոր տվյալներ	Գործողություններ
նորմայի մակարդակից > 1 - 3 անգամ	<p>Լ/Ե ակտեմրա</p> <p>Փոփոխել համակցող MTX-ի դեղաչափը, եթե հնարավոր է: Եթե բարձրացումը այս սահմաններում շարունակական է, իջեցնել Ակտեմրայի դեղաչափը 4 մգ/կգ կամ դադարեցնել այն, մինչև որ ALT կամ AST ցուցանիշների մակարդակը չկարգավորվի:</p> <p>Վերսկսել 4 մգ/կգ կամ 8 մգ/կգ, ինչպես հարկավոր է ըստ կլինիկական ցուցումների:</p>
նորմայի մակարդակից >3 -5 անգամ	<p>Դադարեցնել Ակտեմրայի ներարկումը մինչև նորմային հասնելը (<3) և հետևել վերևում ներկայացված ցուցումներին:</p> <p>Կայուն բարձր ցուցանիշների դեպքում, որը ապացուցվում է կրկնվող հետազոտություններով անհրաժեշտ է դադարեցնել ակտեմրայով բուժումը:</p>
նորմայի մակարդակից >5 անգամ	<p>Դադարեցնել ակտեմրայի նշանակումը</p>

• Ճարպեր

Ակտեմրա ստացող պացիենտների մոտ արձանագրվել են հետևյալ ճարպերի ցուցանիշների բարձրացումը՝ ընդհանուր խոլեստերոլի, ցածր խտության լիպոպրոտեինների (LDL), բարձր խտության լիպոպրոտեինների (HDL) և սրիլիպիդների: Պացիենտների մեծամասնության մոտ չի եղել արթերոզենիկ ցուցանիշների բարձրացում և ընդհանուր խոլեստերոլի բարձր ցուցանիշները իջել են ճարպերի մակարդակը իջեցնող դեղերի բուժման ֆոնի վրա: Ճարպերի ցուցանիշների գնահատումը պետք է անել ակտեմրա դեղի սկզբնական ներարկումից հետո 4-ից 8-րդ շաբաթվա ընթացքում: Պացիենտները պետք է վերահսկվեն տեղական կլինիկական ուղեցույցների համապատասխան հիպերլիմիդեմիան կարգավորելու նպատակով:

Նյարդային խանգարումներ

Բժիշկները պետք է լինեն զգոն պացիենտների մոտ պոտենցիալ կենտրոնական դեմիելինացման նշանների ի հայտ գալու տեսանկյունից: Ակտեմրայի կիրառման և կենտրոնական դեմիելինացման զարգացման պոտենցիալ կապը տվյալ պահին անհայտ է:

Չարորակ նորագոյացություններ

Չարորակ նորագոյացությունների զարգացման վտանգը մեծանում է ռևմատոիդ արթրիտով հիվանդների մոտ: Իմունոսոդոլացնող դեղերը հնարավոր է մեծացնեն չարորակ նորագոյացությունների զարգացումը:

Պատվաստում

Կենդանի և կենդանի-ատենուացված պատվաստումները չպետք է նշանակվեն ակտեմրայի հետ զուգահեռ, քանի որ կլինիկական անվտանգությունը հաստատված չէ: Խորհուրդ է տրվում, որ բոլոր պացիենտներին մասնավորապես ծերերի մոտ, իմունիզացիան լինի

կարգավորված տեղային ցուցումներին համապատասխան մինչև ակտեմրայով բուժման սկսելը: Կենդանի պատվաստանյութերով պատվաստման և ակտեմրայով բուժման սկսելու ժամանակահատվածը պետք է լինի ներկա պատվաստումների և իմունոսուպրեսիվ ազնետների նշանակման ուղեցույցերի համապատասխան :

Միքտ անոթային հիվանդությունների վտանգը **ռևմատոիդ արթրիտով** հիվանդների մոտ Ռևմատոիդ արթրիտով հիվանդները ունեն սիրտանոթային հիվանդությունների և դրանց զարգացման բարձր վտանգ (հիպերտենզիա, հիպերլիպիդեմիա), ուստի պետք է առաջնորդվել ստանդարտ բուժման սկզբունքներով:

Երիկամային հիվանդություններ

Երիկամային թեթև կամ միջին ծանրության հիվանդություններ ունեցող պացիենտների համար, որոնց ցուցված է ակտեմրա դեղը, չկա սահմանված դեղաչափ: Ակտեմրայի օգտագործումը չի հետազոտվել միջինից բարձր ծանրության երիկամային հիվանդություններ ունեցող մարդկանց մոտ: Այս պացիենտների մոտ երիկամային ֆունկցիան պետք է վերահսկել:

Դեղի վերահսկում

Դեղի շուկայական անվանումը և բացթողման համարը պետք է հստակ գրանցվի պացիենտի պատմության քարտում, բարելավելու համար կենսաբանական դեղի վերահսկումը:

Անցանկալի երևույթներ

Անվտանգության տեղեկատվություն

Առավել հաճախ արձանագրված անցանկալի երևույթները ակտեմրա դեղի օգտագործման ժամանակ՝ (հանդիպող մոնոթերապիայի կամ DMARDի համակցված բուժման ժամանակ), եղել են $\geq 5\%$ պացիենտների մոտ. վերին շնչառական ուղիների վարակներ, նազոֆարինգիտ, գլխացավ, բարձր արյան ճեշում և բարձր ALTի մակարդակ:

Առավել լուրջ անցանկալի երևույթները եղել են վարակները, դիվերտիկուլիտների բարդացումը և գերզգայունության թեակիաները:

Լ/Ե ակտեմրա

Վարակներ

6-ամիս տևողությամբ կլինիկական հետազոտություններում վարակների հաճախականությունը ակտեմրա դեղով բուժվող պացիենտների մոտ (8մգ/կգ դեղաչափով DMARD-ների հետ զուգորդած) եղել է 127 դեպք՝ 100 պացիենտ/տարի, համեմատած պլացեբո+ DMARD բուժում ստացող պացիենտների խմբում. 112 դեպքերի հետ՝ 100 պացիենտ/տարի: Ավելի երկար ակտեմրայով բուժում ստացող հետազոտվող խմբում ընդհանուր վարակների թիվը եղել է 108 դեպք՝ 100 պացիենտ/տարի:

6-ամիս տևողությամբ կլինիկական հետազոտություններում, լուրջ վարակների հաճախականության դեպքերի թիվը ակտեմրա 8 մգ/կգ+ DMARD-ով բուժում ստացող պացիենտների խմբում եղել է 5.3 դեպք՝ 100 պացիենտ/տարի, համեմատած 3.9 դեպք՝ 100 պացիենտ/տարի, պլացեբո+ DMARD բուժում ստացող պացիենտների խմբի հետ: Ակտեմրայով մոնոթերապիա ստացող պացիենտների մոտ լուրջ վարակների թիվը եղել է 3.6 դեպք՝ 100 պացիենտ/տարի, համեմատած 1.5 դեպք՝ 100 պացիենտ /տարի MTX ստացող պացիենտների խմբում:

Ավելի երկարատև բուժում ստացող պացիենտների մոտ ընդհանուր վարակների (բակտերիալ, վիրուսային և սնկային) հաճախականության դեպքերի թիվը եղել է 4.7 դեպք՝ 100 պացիենտ/տարի: Գրանցված լուրջ վարակները, որոշ դեպքերում նաև մահվան էլքով, եղել են թոքաբորբ, ցելուլիտ, հերպես զոստեր, գաստրոէնտերիա, սեպսիս և բակտերիալ արթրիտ: Գրանցվել են նաև ուղեկցող օպորտունիստական վարակների դեպքեր:

Այլ կողմնակի երևույթներ

Summary of ADRs occurring in patients with RA receiving RoACTEMRA treatment as monotherapy or in combination with MTX or other DMARDs in the double-blind controlled period

System organ class	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
Infections and infestations	Upper respiratory tract infections	Cellulitis, Pneumonia, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Diverticulitis
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain, Mouth ulceration, Gastritis	Stomatitis, Gastric ulcer
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash, Pruritus, Urticaria	
Nervous system disorders		Headache, Dizziness	
Investigations		Hepatic transaminases increased, Weight increased, Total bilirubin increased*	
Vascular disorders		Hypertension	
Blood and lymphatic system disorders		Leukopaemia, Neutropaenia	
Metabolism and nutrition disorders	Hypercholesterolaemia*		Hypertriglycendaemia
General disorders and administration site conditions		Peripheral oedema, Hypersensitivity reactions	
Eye disorders		Conjunctivitis	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough, Dyspnoea	
Renal disorders			Nephrolithiasis
Endocrine disorders			Hypothyroidism

* includes elevations collected as part of routine laboratory monitoring

* Ներառված են տվյալների այնպիսի բարձրացրած ցուցանիշներ, որոնք հավաքվել են ամենօրյա լաբորատոր քննությունների արդյունքների հիման վրա (տես ստորև)

Ներարկվան ռեակցիաներ

6-ամիս տևողությամբ վերահսկման հետազոտություններում կողմնակի երևույթները կազմել են 6.9% կապված ներարկվան հետ (ներարկումից 24 ժամվա ընթացքում ակտեմրա (8մգ/կգ)+ DMARD ստացող պացիենտերի խմբում և 5.1% պլացեբո ստացող պացիենտների մոտ: Ներարկվան հետ կապված կողմնակի երևույթները եղել են գերճնշման էպիզոդներով: Ներարկումից 24 ժամ անց կողմնակի երևույթներն էին՝ գլխացավը և մաշկային երևույթները, որոնք չեն հանդիսանում ակտեմրայով բուժման ընդհատման պատճառ:

Անաֆիլակտիկ ռեակցիաների հաճախականությունը, որոնք զարգացել են 3,778 պացիենտներից 6-ի մոտ (0.2%), եղել է մի քանի անգամ ավելի բարձր 4 մգ/կգ դեղաչափի ներարկման ժամանակ, քան 8 մգ/կգ դեղաչափի ներարկման ժամանակ: Կլինիկորեն հաստատված գերզգայունության ռեակցիաները կապված ակտեմրայի բուժման հետ, որը պահանջել է բուժման ընդհատում, եղել են արձանագրված 3778 պացիենտից 13-ի մոտ (0.3%), ովքեր բուժվել են ակտեմրայով ստուգիչ և բաց- պիտակավորված (open labeled) կլինիկական հետազոտություններում: Այս ռեակցիաները ընդհանուր առմամբ նկատվել են ակտեմրայի երկրորդ կամ հինգերորդ ներարկվան ժամանակ: 7

Ակտեմրայով բուժման ժամանակ, դեղի հետզրանցումային շրջանում, արձանագրվել են մահացու անաֆիլաքսիայի դեպքեր:

Թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդություններ

Թոքերի ֆունկցիոնալ խանգարումները կարող են բարձրացնել վարակների զարգացման հավանականությունը: Հետզրանցումային շրջանում եղել են հաղորդումներ թոքային ինտերստիցիալ հիվանդությունների մասին (ներառյալ թոքերի բորբոքումը և թոքերի ֆիբրոզը), որոշ դեպքերում նույնիսկ մահացու ելքով:

Իմունոգենություն

Ընդհանուր թվով 2,876 պացիենտ ստուգվել է ակտեմրայի հակամարմինների առկայության համար 6 ամիս տևողությամբ ստուգիչ կլինիկական հետազոտություններում՝ 46 պացիենտներից (1.6%) 6- ի մոտ զարգացել են հակամարմիններ ակտեմրայի հակամարմինների հանդեպ և եղել են կլինիկորեն հաստատված գերզգայունության ռեակցիաներ: այս թվից 5-ի մոտ եղել է բուժման մշտական դադար: Պացիենտներից 30 -ի (1.1%) մոտ զարգացել են չեզոքացման հակամարմիններ:

Չարորակ նորագոյացություններ

Չարորակ նորագոյացությունների վտանգը ռևմատոիդ արթրիտով հիվանդների մոտ բարձր է: Իմունոմոդուլյատոր դեղերը հնարավոր է բարձրացնեն չարորակ նորագոյացությունների թիվը:

Դեղերի փոխազդեցությունը

Ակտեմրայի այլ դեղերի հետ փոխազդեցության հետազոտությունները կատարվել են միայն մեծահասակների մոտ:

Ակտեմրայի 10մգ/կգ համակցված բուժման ժամանակ MTXի 10 ու 25 մգ հայտնաբերվել է, որ ակտեմրան չի ունեցել զգալի ազդեցություն MTXի վրա :

Չկան հետազոտություններ ակտեմրայի և TNF անտագոնիստների կամ ռևմատոիդ արթրիտի բուժման այլ կենսաբանական դեղերի գուգակցման վերաբերյալ: Ակտեմրան խորհուրդ չի տրվում օգտագործել ռևմատոիդ արթրիտի բուժման այլ կենսաբանական դեղերի հետ:

CYP450 սուբստրատի փոխազդեցություն

Լյարդի CYP450 էնզիմի արտադրությունն ընկճվում է ցիտոկինների ազդեցության ներքո, ինչպես օրինակ՝ Ինտեր Լեյկին-6 (ԻԼ-6) ցիտոկինը, որի հետևանքով զարգանում է քրոնիկական բորբոքում: Այսպիսով, CYP450ի արտադրությունը հնարավոր է փոփոխվի, երբ իրականացվի ուժեղ ցիտոկինային ընկճող բուժում, ինչպիսին է Ակտեմրայով բուժումը:

In vitro հետազոտություններում հայտնաբերվել է, որ մարդու հեպատոցիտներում ԻԼ-6-ի առաջացումը բերում է CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 և CYP3A4 էնզիմների արտադրության նվազեցմանը: Ակտեմրան կարգավորում է այս էնզիմների արտադրությունը:

Ռևմատոիդ արթրիտով հիվանդների հետազոտություններում, սիմվաստատինների մակարդակը (CYP3A4) մեկ շաբաթում իջել է 57% -ով ակտեմրա դեղի միանգամյա դեղաչափի ներարկումից՝ հասնելով, կամ մի փոքր գերազանցելով, առողջ մարդկանց ցուցանիշը:

Երբ սկսում կամ շարունակում եք սոցիլիզումարով բուժումը, անհրաժեշտ է հաշվի առել, որ այն պացիենտները, ովքեր ստանում են անհատական ճշգրտված դեղեր, որոնք ընդգրկվում են CYP450 3A4, 1A2 կամ 2C9 մետաբոլիզմի մեջ (օրինակ մեթիլպրեդնիզոլոն, դեքսամեթեզոն, որի ժամանակ հնարավոր է առաջանա գլուկոկորտիկոիդի ժուժկարման համախտանիշ, ատորվաստատին, կալցիումի բլոկատորներ, թեոֆիլին, վարֆարին, ֆենպրոկամոն, ֆենիտոին, ցիկլոսպորին, կամ բենզոզոլիազոպիններ) պետք է լինեն հսկողության տակ, քանի որ հնարավոր է պետք լինի վերանայել այդ դեղերի դեղաչափերը՝ ապահովելու համար թերապևտիկ արդյունքը: Քանի որ սոցիլիզումաբը ունի երկար էլիմինացիայի ժամանակատված (t 1/2), դրա ազդեցությունը CYP450 էնզիմի ակտիվության վրա կարող է շարունակվել ակտեմրայի բուժման դադարից հետո ևս մի քանի շաբաթ:

Հատուկ խմբերի մոտ օգտագործումը

Հղիներ

Հղիների մոտ ակտեմրայի օգտագործման մասին համապատասխան տեղեկատվությունը բացակայում է: Բարձր դեղաչափերի օգտագործման դեպքում կենդանիների մոտ կատարած հետազոտություններում հայտնաբերվել են ինքնաբույս վիժումների/էմբրիո-ֆետալ մահվան դեպքեր: Մարդու համար պոտենցիալ վտանգը հայտնի չէ:

Ակտեմրան չպետք է օգտագործվի հղիության ընթացքում:

Վերարտադրողական տարիքի կանայք

Վերարտադրողական տարիքի կանայք պետք է օգտագործեն արդյունավետ հակաբեղմնավորիչ միջոցներ բուժման դադարից հետո մինչև 3 ամիս:

Կրծքով կերակրում

Հայտնի չէ կրծքի կաթում ակտեմրայի առկայության մասին: Ակտեմրայի առկայությունը կենդանիների կաթում հետազոտված չէ: Կրծքով կերակրել շարունակելը/դադարումը կամ ակտեմրայով բուժման դադարելը/շարունակելը պետք է որոշել՝ հաշվի առնելով կրծքով կերակրման պոտենցիալ արդյունավետությունը երեխայի առողջության համար և ակտեմրայի աղդեցությունը կերակրող մոր համար:

Պսոդաբերություն

Պսոդաբերության վրա ակտեմրայի ազդեցության մասին տեղեկություններ չկան, սակայն դա չի բացառում ակտեմրայի ազդեցությունը պսոդաբերության վրա:

Տարեցներ

65 տարեկան և ավել մեծահասակների համար դեղաչափի ճշգրտում չի պահանջվում:

Երիկամային հիվանդություններ

Միջին ծանրության երիկամային հիվանդություն ունեցող պացիենտների համար՝ դեղաչափի ճշգրտում չի պահանջվում: Ակտեմրան չի հետազոտվել միջինից- բարձր ծանրության երիկամային հիվանդություն ունեցող մարդկանց մոտ: Երիկամային ֆունկցիան պետք է հետազոտվի այս պացիենտների մոտ:

Լյարդի հիվանդություններ

Ակտեմրան չի հետազոտվել լյարդային հիվանդություններ ունեցող հիվանդների մոտ: Դրա համար, հնարավոր չէ կատարել դեղաչափի ճշգրտում այս պացիենտների մոտ:

Ղեղաչափ և ընդունման ուղիներ

Ն/Ե ակտերա

Մեծահասակների համար նախատեսված ակտերայի ղեղաչափը կազմում է 8 մգ/կգ մարմնի քաշի հաշվարկով, չգերազանցելով 800 մգ՝ ներարկելով ամեն 4 շաբաթը մեկ կաթիլային Ն/Ե ձևով՝ 1 ժամվա ընթացքում:

- Ակտերան կարող է օգտագործվել MTX-ի հետ զուգորդված կամ որպես մոնոթերապիա, եթե առկա է MTX հանդեպ անհամատեղելիություն, կամ եթե MTX-ի բուժման շարունակությունը անհամատեղելի է
- Ակտերայի օգտագործումը TNF անտագոնիստների կամ ռևմատոիդ արթրիտի բուժման այլ անտագոնիստ դեղամիջոցների հետ չի հետազոտվել: Ակտերան խորհուրդ չի տրվում օգտագործել ռևմատոիդ արթրիտի բուժման համար կիրառվող այլ կենսաբանական դեղերի հետ:

Ղեղաչափի ընդհանուր խորհուրդներ

- Խորհուրդ չի տրվում սկսել ակտերայով բուժումը այն պացիենտների մոտ, ովքեր ունեն նեյտրոֆիլների ցածր քանակ, կամ նեյտրոֆիլների բացարձակ քանակը (ANC) ցածր է քան $2 \times 10^9/l$: Խորհուրդ չի տրվում շարունակել բուժումը այն պացիենտների մոտ, ում ANC-ը կազմում է $< 0.5 \times 10^9/l$:
- Պետք է զգուշորեն սկսել ակտերայով բուժումն այն պացիենտների մոտ, ովքեր ունեն թրոմբոցիտների ցածր քանակ (թրոմբոցիտների քանակը հաշվարկվում է ավելի ցածր քան $100 \times 10^9/\mu l$): Խորհուրդ չի տրվում շարունակել բուժումը այն պացիենտների մոտ, ում թրոմբոցիտների քանակը $< 50 \times 10^9/\mu l$ է:
- Պետք է զգուշորեն սկսել ակտերայով բուժումն այն պացիենտների մոտ, ում մոտ ALT կամ AST բարձր է նորմայի սահմանից (ULN) $> 1.5 \times$: Խորհուրդ չի տրվում շարունակել բուժումը այն պացիենտների մոտ, ում ALT կամ AST ULN մինչև $> 5 \times$: Եթե ALT կամ AST ցուցանիշները գտնվում է > 3 to $5 \times$ ULN, ապա ակտերայի բուժումը պետք է դադարեցնել:
- Ակտերայի ղեղաչափի իջեցումը 8 մգ/կգ մինչև 4 մգ/կգ խորհուրդ է տրվում այն դեպքերում, երբ որոշակի լաբորատոր հետազոտությունների տվյալները փոփոխվում են բուժման ընթացքում՝ լյարդի ենզիմներ, նեյտրոպենիա կամ տրոմբոցիտոպենիա:

Ընդհանուր խորհուրդներ Ն/Ե ներարկման ժամանակ

Մինչև Ն/Ե ներարկումը ակտերայի կոնցենտրատը պետք է լինի նոսրացրած մինչև 100մլ նատրիումի քլորիդի լուծույթի մեջ՝ փորձառու բժշկական մասնագետի կողմից օգտագործելով ասեպտիկայի պահպանման տեխնիկա:

Ասեպտիկ պայմաններում 100 մլ 0.9% (9mg/ml) Ն/Ե ստերիլ, ոչ պիրոգեն նատրիում քլորիդի լուծույթը հավաքել ներարկվող պայուսակից, այնպիսի ծավալով, որը հավասար է ներարկվող ակտերայի կոնցենտրատի չափին՝ պացիենտի ղեղաչափին համապատասխան: Պարտադիր ստուգել պիտանելիության ժամկետը մինչև ներարկելը:

- Դանդաղ ավելացրեք ակտերայի կոնցենտրատը Ն/Ե ներարկման համար նախատեսված ներարկվող փաթեթի մեջ: Լուծույթը խառնելու համար նրբորեն շրջեք փաթեթը՝ խուսափելու համար փրփրելուց:
- Մինչև պարենտերալ դեղերի ներարկելը դրանք պետք է ուշադիր զննել օտար մարմինների առկայությունը կամ ոչ սպեցիֆիկ գունավորումը բացառելու համար: Կիրառման համար պիտանելի են միայն այն լուծույթները, որոնք մաքուր են, թափանցիկ և ազատ են որևէ տեսանելի մասնիկներից:

- Լիովին նոսրացրած ակտեմրայի լուծույթը կարող է պահվել 2°C–8°C կամ սենյակային ջերմաստիճանում մինչև 24 ժամ (եթե նոսրացվել է ասեպտիկ պայմաններում և եթե չունի լույսի ազդեցություն): Ակտեմրան չի պարունակում կոնսերվանտներ, այդ պատճառով չօգտագործված դեղը չպետք է օգտագործվի հետագայում:
- Մինչև ներարկելը թույլ տվեք, որ ակտեմրայի լուծույթը հասնի սենյակային ջերմաստիճանի
- Ներարկումը պետք է կատարվի 60 րոպեների ընթացքում՝ ներարկման համար նախատեսված միջոցներով:
- Ակտեմրան չպետք է ներարկվի նույն և/ե ուղիով այլ համակցված դեղերի հետ, քանի որ ֆիզիկական կամ կենսաքիմիական որևէ համատեղելիության հետազոտություններ չեն կատարվել՝ գնահատելու համար ակտեմրայի համատեղելիությունը այլ դեղերի հետ: Հավելյալ տեղեկատվության համար, խնդրում ենք կարդալ ակտեմրայի դեղաչափի և ներարկման համար քայլ առ քայլ ուղեցույցը:

Անվտանգության վերաբերյալ կարևոր տեղեկատվություն ակտեմրա® (տոցիլիզումար) դեղի մասին

Բժշկական ցուցումներ

Ակտեմրան համակցված MTX-ի հետ, ցուցված է միջին ծանրության և ծանր ուժեղ ռևմատոիդ արթրիտով հիվանդ մեծահասակների բուժման համար: Ակտեմրան կարող է լուրջագործվել մեթոտրեքսատի կամ այլ DMARD-ների հետ: Ակտեմրան ցուցադրել է հոդերի ախտահարման պրոգրեսիայի ընկճում՝ ռենտգենյան հետազոտության հիման վրա, ինչպես նաև նկատվել է ֆիզիկական ակտիվության բարելավում:

Հակացուցումներ

Ակտեմրան հակացուցված է ակտիվ նյութի կամ ցանկացած այլ հավելվածի հանդեպ առաջացող գերզգայունության ակտիվ, սուր վարակների ժամանակ:

Հատուկ զգուշացում և նախազգուշացումներ

Վարակներ

Նկարագրվել է է մահացու էլքով զարգացող վարակներ այն պացիենտների մոտ, ովքեր ստացել են իմունոսյրեսիվ դեղեր, ներառյալ ակտեմրա: Այն պացիենտների մոտ, ովքեր ունեն սուր վարակ, ակտեմրայով բուժումը չպետք է սկսել: Ակտեմրայի ընդունումը պետք է ընդհատել, եթե պացիենտի մոտ զարգանում է սուր վարակ մինչև դրա բուժման ավարտը: Բժշկական մասնագետները պետք է լինեն զգոն, երբ ակտեմրայի ընդունումը նշանակվում է կրկնվող կամ քրոնիկ վարակներ ունեցող պացիենտների մոտ, կամ ովքեր ունեն հատուկ վիճակ (օրինակ դիվերտիկուլիտ, դիաբետ կամ ինտերստիցիալ թոքային հիվանդություն), որը հնարավոր է նախատրամադրի վարակի զարգացմանը:

Պետք է լինել զգոն լուրջ վարակների վաղաժամ հայտնաբերման համար, քանի որ այն պացիենտների մոտ, ովքեր ստանում են իմունոսուպրեսիվ դեղեր, սուր բորբոքման նշանները հնարավոր է լինեն փոփոխված՝ սուր բորբոքման արգասիքների ընկճման պատճառով: Երբ գնահատվում է պոտենցիալ վարակը, պետք է հաշվի առնել ակտեմրայի ազդեցությունը C-ռեակտիվ սպիտակուցի (CRP), նեյտրոֆիլների քանակի և վարակի նշանների վրա: Պացիենտները անհապաղ պետք է անցնեն խորհրդատվություն իրենց բժիշկի հետ՝ վարակի նշաններից որևէ մեկը նկատելու դեպքում, որպեսզի իրականացվի վիճակի ժամանակին գնահատում և բուժում:

Տուբերկուլոզ

Ինչպես խորհուրդ է տրվում ռևմատոիդ արթրիտի բուժման այլ կենսաբանական դեղերի օգտագործման ժամանակ, բոլոր պացիենտները պետք է անցնեն նախնական ստուգում տուբերկուլոզի լատենտ շրջանի հայտնաբերման համար նախքան ակտեմրայով բուժման սկսելը: Պացիենտները, ովքեր ունեն SF-ի լատենտ շրջան, պետք է ստանան ստանդարտ հակաբակտերիալ բուժում, մինչև ակտեմրայով բուժման սկսելը: Բժիշկներին հիշեցվել է տուբերկուլինի կեղծ բացասական և արյան TB-ի ինտերֆերոն զամմայի կեղծ պատասխանի հնարավորությունների մասին, այն պացիենտների մոտ, ովքեր լուրջ հիվանդ են կամ գտնվում են իմունոսուպրեսիվ վիճակում:

Ակտեմրայով բուժման ընթացքում կամ այն դադարելուց հետո պացիենտներին պետք է խորհուրդ տալ խարհրդակցել իրենց բժշկի հետ՝ հայտնաբերելու համար այդ հիվանդության որևէ նախանշան. շարունակական հազ, քաշի կորուստ, չեչին բարձրացումով ջերմաստիճան, որոնք վկայում են զարգացող SF-ի վարակի մասին:

Վիրուսային ռեակտիվացիա

Վիրուսային ռեակտիվացիան (օրինակ վիրուսային հեպատիտ B-ն) արձանագրվել է ռեմատոիդ արթրիտը իմունոսուպրեսիվ կենսաբանական դեղերով բուժման ժամանակ: Ակտեմրայի կլինիկական հետազոտություններում այն պացիենտները, ովքեր դրական են գնահատվել վիրուսային հեպատիտի հանդեպ, դուրս են մնացել հետազոտությունից:

Դիվերտիկուլիտի բարդացում

Այն պացիենտների մոտ, ովքեր բուժվել են ակտեմրայով, հաղորդվել են դիվերտիկուլիտի թափածակման դեպքեր: Ակտեմրան պետք է օգտագործվի զգուշորեն այն պացիենտների մոտ, ովքեր իրենց հիվանդության պատմության մեջ ունեցել են աղիքային խոցային հիվանդություն կամ դիվերտիկուլիտ: Այն պացիենտները, ովքեր ունեն բարդացած դիվերտիկուլիտի նշաններ, ինչպիսիք են որովայնի ցավը, արյունահոսությունը և /կամ աղիների ակտիվության անսպասելի փոփոխումը՝ զուգորդված ջերմության հետ, պետք է ստուգվեն վաղ դիվերտիկուլիտի հայտնաբերման համար, որը հնարավոր է հետագայում բարդանա ստամոքսաղիքային թափածակումով:

Գերզգայունության ռեակցիաներ

Լուրջ գերզգայունության ռեակցիաները, ներառյալ անաֆիլաքսիան, արձանագրվել են ակտեմրայի օգտագործման ժամանակ: Այդպիսի ռեակցիաները, հնարավոր է լինեն ծանր, և նույնիսկ մահացու, այն պացիենտների մոտ, ովքեր ունեցել են գերզգայունության ռեակցիաներ նախկինում, նույնիսկ. եթե իրենք ստացել են ստերոիդային կամ հակահիստամինային պրեմեդիկացիա: Եթե առաջանա անաֆիլակտիկ կամ այլ լուրջ գերզգայունության ռեակցիա, ակտեմրայի ներարկումը պետք է դադարեցվի, նշանակվի համապատասխան բուժում, իսկ ակտեմրայի օգտագործումը մշտական հանվի:

Ակտիվ լյարդային հիվանդություններ և հեպատիտի վատթարացում

Ակտեմրայով բուժումը, մասնավորապես, եթե նշանակվում է MTX-ի հետ զուգորդված, հնարավոր է լինի լյարդային տրանսամինազների մակարդակի բարձրացում, դրա համար պետք է հաշվի առնել լյարդի ախտահարման նշանները:

Լյարդի տրանսամինազների բարձրացում

Կլինիկական հետազոտություններում ակտեմրայով բուժման ընթացքում արձանագրվել է տրանսամինազների անցումային կամ միջին բարձրացում, առանց լյարդի պրոգրեսիվ ախտահարման: Դրանց բարձրացման հաճախությունը նկատվել է, երբ պատենցիալ հեպատոտոքսիկ ազդեցություն ունեցող դեղերը (մեթոտրեքսատը) նշանակվել է ակտեմրայի հետ: Եթե ակտեմրայի նշանակումը կլինիկորեն նախըտրելի է, ապա պետք է հետևել նաև բիլիռուբինի մակարդակին:

Պետք է զգույշ լինել, եթե ակտեմրան նշանակվում է այն պացիենտների մոտ, ովքեր ունեն սպանին ամինոտրանսֆերանզայի (ALT) կամ ասպարտատ ամինոտրանսֆերանզի (AST) բարձրացում նորմայի սահմանից >1.5 և ավել: Այն պացիենտների մոտ, ում մոտ ALT կամ AST-ն նորմայի սահմանից >5 անգամ և ավելի բարձր է, ակտեմրայով բուժումը խորհուրդ չի արվում:

Առաջին 6 ամսվա ընթացքում ամեն 4- 8-րդ շաբաթվա մեջ պետք է հետևել ALT և ASTի մակարդակին, ապա կրկնել դա ամեն 12-րդ շաբաթը: Ակտեմրայի նշանակումը պետք է

դադարել էթե ALT-ի և կամ AST-ի բարձրացումը կազմում է >3ից- 5ը անգամ՝ նորմայի հետ համեմատ:

Արյունաբանական շեղումներ

Ն/Ե Ակտեմրայի (8 մգ/կգ) և MTXի գուգորդված նշանակման ժամանակ դիտվել են նեյտրոֆիլների և թրոմբոցիտների քանակի իջեցում: Այդպիսի շեղումներ նկատվում են նաև TNF անտագոնիստների ընդունման ժամանակ:

Այն պացիենտները, ովքեր նախկինում չեն ստացել ակտեմրայով բուժում, խորհուրդ չի տրվում սկսել ակտեմրայով բուժումը, եթե նեյտրոֆիլների քանակ՝ ANC ցածր է $2 \times 10^9/L$: Պետք է լինել զգույշ, եթե ակտեմրա դեղի սկսելուն պես, պացիենտն ունի թրոմբոցիտների քանակի ցածր ցուցանիշներ (օրինակ՝ $100 \times 10^3/\mu L$ և ցածր): Այն պացիենտների մոտ, որոնց ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ -է, կամ թրոմբոցիտները կազմում են $< 50 \times 10^3/\mu L$, բուժումը խորհուրդ չի տրվում:

Ծանր նեյտրոպենիան կարող է լինել գուգորդված լուրջ վարակի զարգացման հետ, չնայած նրան, որ ակտեմրայի կլինիկական հետազոտություններում չկա հստակ կապ նեյտրոֆիլների քանակի իջեցման և վարակների զարգացման միջև:

Ունևատոիդ արթրիտով հիվանդների մոտ նեյտրոֆիլները և թրոմբոցիտները պետք է վերահսկել սկսելուց 4րդ և 8րդ շաբաթվա մեջ, իսկ դրանից հետո՝ ստանդարտ կլինիկական ուղեցույցներին համապատասխան:

Ճարպերի ցուցանիշներ

Ճարպերի ցուցանիշների բարձրացումը, ներառյալ ընդհանուր խոլեստերոլը, ցածր խտությամբ լիպոպրոտեինները (LDL), բարձր խտությամբ լիպոպրոտեինները (HDL) և տրիգլիցերիդները նկատվել են այն պացիենտների մոտ, ովքեր բուժվել են ակտեմրայով: Պացիենտների մեծամասնության մոտ, չի նկատվել աթերոգենիկ ցուցանիշների բարձրացում, և ընդհանուր խոլեստերոլի բարձր թվերը կարգավորվել են համապատասխան բուժման արդյունքում:

Ճարպերի ցուցանիշների գնահատումը պետք է իրականացնել ակտեմրայով բուժումը սկսելուց հետո ամեն 4-8րդ շաբաթվա ընթացքում: Պացիենտներին պետք է բուժել հիպերլիպիդեմիայի կարգավորման տեղական ուղեցույցներին համապատասխան:

Նյարդային խանգարումներ

Բժիշկները պետք է լինեն զգոն այն նշանների հանդեպ, որոնք վկայում են նոր առաջացող կենտրոնական դեմիելինիզացիայի համախտանիշի մասին: Կենտրոնական դեմիելինիզացիայի զարգացման և ակտեմրայի ընդունման կապը դեռևս պարզ չի:

Չարորակ նորագոյացություններ

Չարորակ նորագոյացությունների զարգացման վտանգը բարձր է ռևմատոիդ արթրիտով հիվանդների մոտ: Իմունոմոդուլյատոր դեղերը հնարավոր է բարձրացնեն դրանց առաջացման վտանգը:

Պատվաստումներ

Կենդանի ինչպես նաև կենդանի ատենուացված պատվաստումները չպետք է նշանակվեն ակտեմրայի բուժման հետ զուգահեռ, քանի որ դրա անվտանգությունը կլինիկական հետազոտություններում հաստատված չէ: Խորհուրդ է տրվում, որ բոլոր պացիենտները, առավել ևս մեծահասակները, ստանան իրենց պատվաստումները մինչև ակտեմրայով բուժման սկսելը: Կենդանի պատվաստումների և ակտեմրան սկսելու ժամանակահատվածը պետք է լինի պատվաստումների տեղական ժամանակացույցին և իմունոսուպրեսիվ բուժմանը համապատասխան:

Միրտ անոթային հիվանդությունների զարգացման վտանգ
Ռևմատոիդ արթրիտով հիվանդները ունեն սիրտ անոթային հիվանդությունների զարգացման վտանգ և իրենց մոտ պետք է վերահսկել դրանց զարգացման դրդապատճառները (օրինակ արյան բարձր ճնշումը, հեպերլիպիդեմիան և այլն.), ուղորդվելով տեղային ստանդարտ ուղեցույցներով:

TNF անտագոնիստների հետ զուգորդում
Քանի որ ակտեմրայի և TNF անտագոնիստների կամ ռևմատոիդ արթրիտի այլ կենսաբանական դեղերի հետ համակցված բուժման հետազոտություններ չեն իրականացվել, խորհուրդ չի տրվում ակամեյան զուգորդել TNF անտագոնիստների կամ ռևմատոիդ արթրիտի բուժման այլ կենսաբանական դեղերի հետ:

Սողայի պարունակություն
Այս դեղը պարունակում է 1.17 մմոլ (կամ 26.55 մգ) սոդա՝ հասնելով մինչև 1200մգ մաքսիմալ քանակի, ուստի պացիենտները պետք է հետևեն օրական սոդայի ընդունման քանակին: Ակտեմրայի այն դեղաչափերը, որոնք ցածր են 1025 մգ-ից, պարունակում են ավելի քիչ քան 1 մմոլ սոդա (23 մգ), այսինքն կարելի է համարել “սոդայից զուրկ են”:

Պտղաբերություն, հղիություն, կրծքով կերակրում և լակտացիա

Վերաբաղադրական տարիքի կանայք, պետք է օգտագործեն վստահելի հակաբեղմնավորիչներ բուժման ընթացքում և մինչև 3 ամիս բուժումից հետո:

Հղիություն

Ակտեմրայի օգտագործման վերաբերյալ հղի կականց մոտ հետազոտություններ չեն իրականացվել: Կենդանիների մոտ կատարած հետազոտություններում հայտնաբերվել է, որ դեղի բարձր դեղաչափերը բերում են ինքնաբեր վիժումների և էմբրիո-ֆետալ մահի առաջացմանը հղի կենդանիների մոտ: Պոտենցիալ վտանգը մարդկանց համար հայտնի չէ:

Ակտեմրան չպետք է օգտագործվի հղիների մոտ, եթե չկա խիստ անհրաժեշտություն:

Կրծքով կերակրում

Հայտնի չէ, թե արդյոք ակտեմրան արտազատվում է կրծքի կաթով: Ակտեմրայի արտազատումը կաթի մեջ չի ուսումնասիրվել կենդանիների մոտ ևս: Կրծքով կերակրելը շարունակելու կամ դադարելու որոշումը, ինչպես նաև ակտեմրայով բուժումը շարունակելու կամ դադարելու որոշումը պետք է ընդունել հաշվի առնելով կրծքով կերակրման արդյունավետությունը երեխայի համար և ակտեմրայով բուժման առավելությունը կնոջ առողջության համար:

Պատրաստություն

Այս անբայի պատրաստության վրա ազդեցության մասին հասանելի ոչ կլինիկական տեղեկատվություններ առկա չեն :

Անցանկալի երևույթներ (ԱԵ)

Անվտանգության վերաբերյալ տեղեկություն

Առավել հաճախ հաղորդված ԱԵ -ից են վերին շնչուղիների ինֆեկցիաները, նազոֆարինգիտը, գլխացավը, արյան ճնշման բարձրացումը և բարձր ALT-ն:

Առավել լուրջ ԱԵ ն են. վարակները, դիվերտիկուլիտների բարդացումները և գերզգայունության ռեակցիաները:

Ակնկալվող կողմնակի երևույթների /ռեակցիաների մասին հաղորդելը

Ակնկալվող կողմնակի երևույթների/ռեակցիաների մասին հաղորդելը դեղի հետզանցումային շրջանում կարևոր է: Այն հնարավորություն է տալիս շարունակելու դեղի օգուտ/վտանգ հարաբերակցության վերահսկումը: Բուժաշխատողներին կոչ է արվում հաղորդել բոլոր կողմնակի երևույթների մասին՝ համաձայն ընդունված կարգի:

Դեղի ազդեցության հետագա հսկողություն

Կենսաբանական դեղի ազդեցության հետագա հսկողությունը բարելավելու համար դեղի շուկայական անվանումը, ինչպես նաև բաց թողման համարը պետք է գրանցվի պացիենտի պատմության մեջ:

Դեղի մասին ամբողջական տեղեկատվության ինչպես նաև կողմնակի ազդեցության մասին տեղեկատվության համար, խնդրում ենք կարդալ Դեղի ընդհանուր բնութագիրը/ներդիր թերթիկը, որը հնարավոր է բեռնել «ԱԿԱԴԵՄԻԿՈՍ Է. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԴԵՂԵՐԻ և ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՆԵՐԻ ՓՈՐՁԱԳԻՏԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ» ՓԲԸ- ի կայքից, հետևյալ էլեկտրոնային հասցեով. www.pharm.am:



Վահան Արուշանյան, տնօրեն, ՖարմաՏեք ՓԲԸ

ստորագրություն/ամսաթիվ

Գայանե Ղազարյան,

10.05.2018
ստորագրություն/ամսաթիվ

Հոֆֆմանն-Լյա Ռոշե ընկերության դեղերի տեղական անվտանգության պատասխանատու, ՖարմաՏեք ՓԲԸ