

ԱԿՏԵՄՐԱ ® (ՏՈՑԻԼԻԶՈՒՄԱԲ) ԴԵՂԸ՝ ՑՈՒՑՎԱԾ ՀԵՏԵՎՅԱԼԻ ՀԱՄԱՐ

- Ռեմատոիդ արթրիտ (ՌԱ) [ներերակային (ն/ե)]
- Պոլիարտիկուլյար յուվենիլ իդիոպատիկ արթրիտ (պՅԻԱ) [ներերակային (ն/ե)]
- Համակարգային յուվենիլ իդիոպատիկ արթրիտ (հՅԻԱ) [ներերակային (ն/ե)]

ԱՐԴՑՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԱՆՎՏԱՆԳՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ ԿԱՐԵՎՈՐ ՏԵՂԵԿԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆ,

որը կօգնի բուժաշխատողներին գնահատել դեղի օգուտ/վտանգ հարաբերակցությունը ռեմատոիդ արթրիտով (ՌԱ), պոլիարտիկուլյար յուվենիլ իդիոպատիկ արթրիտով (պՅԻԱ), համակարգային յուվենիլ իդիոպատիկ արթրիտով (հՅԻԱ) հիվանդներին ակտեմրայով բուժման ընթացքում:

Բուժաշխատողներին կոչ է արվում զեկուցել բոլոր անցանկալի երևույթների (ԱԵ) մասին: Մանրամասների համար տե՛ս վերջին էջը:

Այս ուսուցողական նյութերը պարտադիր են Ակտեմրայի հետգրանցումային վերահսկման համար՝ դեղի ընդունմամ հետ կապված որոշ կարևոր վտանգները նվազեցնելու նպատակով:

Կազմ

1. ՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐ և ՕԳՏԱԳՈՐԾՈՒՄ	6
1.1 Ռևմատոիդ արթրիտ (ՌԱ) [Ներերակային].....	6
1.2 Յուվենիլ Իդիոպատիկ պոլիարտիկուլյար արթրիտ [Ներերակային].....	6
1.3 Համակարգային Իդիոպատիկ Յուվենիլ արթրիտ [ներերակային].....	6
2. Խորհրդատվական տեղեկություն հիվանդի համար.....	Error! Bookmark not defined.
2.1 Վարակներ	Error! Bookmark not defined.
2.2 Գերզգայունության ռեակցիաներ.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.3 Պատվաստումներ.....	8
2.4 Ստամոքս ազիքային կողմնակի ազդեցություններ	Error! Bookmark not defined.
2.5 Մակրոֆագների ակտիվության սինդրոմ (ՄԱՍ)	9
2.6 Լաբորատոր հետազոտություններ ըստ ցուցումների	10
2.6.1 Լաբորատոր հետազոտություններ ՌԱի համար (ՆԵ).....	10
2.6.1.1 Նեյտրոֆիլներ.....	10
2.6.1.2 Տրոմբոցիտներ	11
2.6.1.3 Լյարդային տրանսամինազներ	11
2.6.1.4 Լիպիդներ	12
2.6.2 Լաբորատոր հետազոտություններ պՅԻԱ-ով հիվանդների (ՆԵ)	13
2.6.2.1 Նեյտրոֆիլներ.....	13
2.6.2.2 Տրոմբոցիտներ	14
2.6.2.3 Լյարդային տրանսամինազներ	14
2.6.2.4 Լիպիդներ	15
2.6.3 Լաբորատոր հետազոտություններ հՅԻԱ-յով հիվանդների համար (ՆԵ).....	15
2.6.3.1 Նեյտրոֆիլներ.....	15
2.6.3.2 Տրոմբոցիտներ	16
2.6.3.3 Լյարդային տրանսամինազներ	17
2.6.3.4 Լիպիդներ	17
3. Կլինիկական պատասխան	18
3.1 ՌԱ.....	18
3.1.1 Ակտեմրա ՆԵ	18
3.2 պՅԻԱ.....	Error! Bookmark not defined.
3.3 հՅԻԱ.....	Error! Bookmark not defined.
4. Օգտագործման հատուկ նախազգուշացումներ և զգուշացումներ.....	22
4.1 Վարակներ	22
4.1.1 Տուբերկուլյոզ	Error! Bookmark not defined.
4.1.2 Վիրուսային ռեակտիվացիա	Error! Bookmark not defined.
4.1.3 Դիվերտիկուլիտների բարդացումներ.....	Error! Bookmark not defined.
4.2 Գերզգայունության ռեակցիաներ.....	Error! Bookmark not defined.
4.3 Ակտիվ լյարդային հիվանդություններ և լյարդի խանգարումներ.....	Error! Bookmark not defined.

4.4	Հեմատոլոգիական խանգարումներ	Error! Bookmark not defined.
4.5	Ճարպային ցուցանիշներ	Error! Bookmark not defined.
4.6	Նյարդային խանգարումներ	Error! Bookmark not defined.
4.7	Չարորակ նորագոյացում	Error! Bookmark not defined.
4.8	Պատվաստումներ	Error! Bookmark not defined.
4.9	Սիրտ անոթային վտանգ	Error! Bookmark not defined.
4.10	TNF անտագոնիստների համակցում	25
4.11	Սոդայի առկայությունը դեղի մեջ	25
4.12	Մակրոֆագների ակտիվացման սինդրոմ (ՄԱՍ) ՅԻԱյի ժամանակ	25
4.13	Դեղի վերահսկում	Error! Bookmark not defined.
5.	Անցանկալի ազդեցություն	26
5.1	Դեղի անվտանգության պրոֆիլ ըստ ցուցումների	26
5.1.1	ՌԱ	26
5.1.1.1	ՆԵ Ակտեմրան ՌԱ ժամանակ	26
5.1.1.1.1	Վարակներ	26
5.1.1.1.2	Այլ կողմնակի ռեակցիաներ	27
5.1.1.1.3	Ներարկման ռեակցիաներ	29
5.1.1.1.4	Թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդություններ	29
5.1.1.1.5	Իմունոգենություն	30
5.1.1.1.6	Չարոր նորագոյացություններ	Error! Bookmark not defined.
5.1.2	ՊՅԻԱ	Error! Bookmark not defined.
5.1.2.1	ՆԵ Ակտեմրան պՅԻԱ-յի ժամանակ	30
5.1.2.1.1	Վարակներ	30
5.1.2.1.2	Ներարկման ռեակցիաներ	30
5.1.2.1.3	Իմունոգենություն	31
5.1.2.1.4	Նեյտրոֆիլներ	31
5.1.2.1.5	Տրոմբոցիտներ	31
5.1.2.1.6	Լյարդային տրանսամինազների բարձրացում	31
5.1.2.1.7	Ճարպերի ցուցանիշներ	31
5.1.3	ՀՅԻԱ	Error! Bookmark not defined.
5.1.3.1	Վարակներ	32
5.1.3.2	Ներարկման ռեակցիաներ	32
5.1.3.3	Իմունոգենություն	33
5.1.3.4	Նեյտրոֆիլներ	33
5.1.3.5	Տրոմբոցիտներ	33
5.1.3.6	Լյարդային տրանսամինազների բարձրացում	33
5.1.3.7	Իմունոգլոբուլին G	33
5.1.3.8	Ճարպերի ցուցանիշներ	34
6.	Դեղերի փոխազդեցություն և վարակների այլ ձևեր	Error! Bookmark not defined.
7.	Սպեցիֆիկ բնակչության մեջ օգտագործում	35
7.1	Հղիություն	Error! Bookmark not defined.
7.2	Մայրանալու հավանականություն ունեցող կանայք	35
7.3	Կրծքով կերակրում	35

7.4	Պտղաբերություն.....	35
7.5	65 տարեկան և ավելի ՌԱ հիվանդներ.....	Error! Bookmark not defined.
7.6	Երիկամների ֆունկցիայի խանգարումներ.....	35
7.7	Լյարդային ֆունկցիայի խանգարումներ	35
7.8	Մանկական հիվանդներ	36
8.	Դոզավորում և դեղի ընդունում	36
8.1	ՆԵ Ակտեմրա	36
8.1.1	ՌԱ	36
8.1.2	Ընդհանուր դեղաչափի խորհուրդներ.....	36
8.1.3	Ընդհանուր տեղեկություն ՆԵ ընդունման համար	37
8.3	պՅԻԱ.....	Error! Bookmark not defined.
8.3.1	ՆԵ Ակտեմրա պՅԻԱյի ժամանակ	Error! Bookmark not defined.
8.3.1.1	ՆԵ Ակտեմրայի ընդունման ուղիները պՅԻԱյի ժամանակ	39
8.3.2	Ընդհանուր տեղեկություն ՆԵ ընդունման համար	39
8.4	ՀՅԻԱ	Error! Bookmark not defined.
8.4.1	Ակտեմրան հՅԻԱյի ժամանակ	40
8.4.2	Ընդհանուր դեղաչափի խորհուրդներ.....	40
8.4.3	Ընդհանուր տեղեկություն ՆԵ ընդունման համար	41
9.	Ակտեմրայի® (տոցիլիզումաբի) անվտանգության վերաբերյալ ընդհանուր տեղեկություն	42
9.1	Հակացուցումներ	42
9.2	Օգտագործման հատուկ նախազգուշացումներ և զգուշացումներ.....	42
9.2.1	Վարակներ.....	Error! Bookmark not defined.
9.2.1.1	Տուբերկուլոզ	42
9.2.1.2	Վիրուսային ռեակտիվացիա.....	43
9.2.1.3	Դիվերտիկուլիտի բարդացումներ	43
9.2.2	Գերզգայունության ռեակցիաներ.....	43
9.2.3	Լյարդի ակտիվ հիվանդություններ և լյարդի ֆունկցիայի խանգարումներ.....	43
9.2.3.1	Լյարդային տրանզամինազների բարձրացում	43
9.2.4	Հեմատոլոգիական շեղումներ	44
9.2.5	Ճարպերի ցուցանիշներ	44
9.2.6	Նյարդային խանգարումներ	45
9.2.7	Չարորակացում.....	45
9.2.8	Պատվաստում.....	45
9.2.9	Սիրտանոթային վտանգ	45
9.2.10	TNF-ի անտագոնիստների հետ զուգակցում.....	45
9.2.11	Մակրոֆակների ակտիվացիայի սինդրոմ (ՄԱՍ).....	45
9.2.12	Սոդա	46
9.2.13	Դեղի հետազոծում.....	Error! Bookmark not defined.
9.3	Պտղաբերություն, հղիություն և լակտացիա.....	Error! Bookmark not defined.
9.3.1	Մայրանալու հավանականություն ունեցող կանայք ...	Error! Bookmark not defined.
9.3.2	Հղիություն	Error! Bookmark not defined.

9.3.3	Կրճքով կերակրում	Error! Bookmark not defined.
9.3.4	Պտղաբերություն	Error! Bookmark not defined.
9.4	Անցանկալի երևույթներ.....	Error! Bookmark not defined.
9.4.1	Դեղի անվտանգության պրոֆիլ.....	Error! Bookmark not defined.
9.4.2	Անցանկալի կողմնակի երևույթների հաղորդում	Error! Bookmark not defined.

1. Ցուցումներ և օգտագործում

1.1 Ռեմատոիդ արթրիտ (ՌԱ) [ներերակային]

Ակտեմրան, մետոտրեքսատի հետ զուգորդած բուժման մեջ ցուցված է .

- մեծահասակների չափավոր և ակտիվ ռեմատոիդ արթրիթի բուժման համար: Ակտեմրան կարող է օգտագործվել մոնոթերապիայում կամ համակցված մետոտրեքսատի կամ/և այլ հիվանդություն ձևավորող հակառևմատիկ դեղերի հետ (DMARDs) զուգորդված բուժման մեջ: Ապացուցված է, որ Ակտեմրան իջեցնում է հողային մակերեսի քայքայումը, ինչը գնահատվել է ռենտգենյան հետազոտություններում և բերում է ֆիզիկական վիճակի բարելավմանը:

1.2 Յուվենիլ իդիոպատիկ պոլիարտիկուլյար արթրիտ (պՅԻԱ) [ՆԵ]

Ակտեմրան մետոտրեքսատի հետ զուգորդած ցուցված է յուվենիլ իդիոպատիկ արթրիտի բուժման համար (պՅԻԱ; դրական կամ բացասական ռեմատոիդ ֆակտորով կամ օլիգոարտրիտի ժամանակ) 2 տարեկան և ավելի բարձր տարիքի երեխաների բուժման համար, որոնց բուժումը MTX-ով եղել է ոչ բարեհաջող:

Ակտեմրան կարելի է նշանակել որպես մոնոթերապիա, եթե MTX-ով բուժումը եղել է անտանելի կամ անհամապատասխան:

1.3 Համակարգային յուվենիլ իդիոպատիկ արթրիթ (sJIA) [Ն/Ե]

Ակտեմրան ցուցված է ակտիվ համակարգային յուվենիլ իդիոպատիկ արթրիթի բուժման համար (hՅԻԱ) 2 տարեկան և ավելի տարիքի երեխաների շրջանում, որոնց մոտ նախորդող ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերի և սիստեմատիկ կորտիկոստերոիդների բուժումը եղել է ոչ բավարար: Ակտեմրան կարելի է նշանակել որպես մոնոթերապիա (այն դեպքերում, երբ MTX-ով բուժումը եղել է անտանելի կամ անբավարար) կամ MTX ի հետ զուգորդած:

2. Հիվանդների համար խորհրդատվական տեղեկատվություն

Մինչ բուժումն սկսելը, ՌԱ-ով, պՅԻԱ-ով կամ hՅԻԱ-ով հիվանդները և հիվանդների ծնողները/խնամողները պետք է ստանան Ակտեմրայի բուժման պոտենցիալ արդյունավետության և վտանգին վերաբերյալ խորհրդատվություն:

Ակտեմրայի բուժման հետ կապված վտանգները հետևյալն են.

2.1 Վարակներ

Լուրջ և որոշ ժամանակ նաև մահացու ինֆեկցիաներ եղել են զեկուցված Ակտեմրա ստացող այնպիսի հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են իմունոսուպրեսիվ ազեոսոներ ներառյալ Ակտեմրան: Տեղեկացրեք ՌԱ-ով, պՅԻԱ-ով կամ hՅԻԱ-ով հիվանդներին և հիվանդների ծնողներին/խնամողներին , որ Ակտեմրան հնարավոր է իջեցնի հիվանդների

դիմադրողականությունը վարակների հանդեպ: Ուղորդեք հիվանդներին և հիվանդների ծնողներին/խնամողներին, որպեսզի նրանք դիմեն անհապաղ բժշկին, եթե վարակներ ենթադրող նշաններ կամ ախտանիշներ ի հայտ գան՝ ժամանակին հետազոտվելու և բուժվելու համար: Նշանները և ախտանիշները հետևյալն են.

- Ջերմության բարձրացում
- Շարունակական հազ
- Քաշի կորուստ
- Կոկորդի ցավ
- Շնչառության դժվարություն
- Մաշկի կարմրում կամ բշտիկավորում, մաշկի ճաքեր կամ վնասվածքներ
- Ծանր հոգնածություն կամ թուլություն

2.2 Գերզգայունության ռեակցիաներ

Տեղեկացրե՛ք հիվանդներին կամ հիվանդների ծնողներին/խնամողներին, որ լուրջ ալերգիկ ռեակցիաներ ներառյալ անաֆիլաքսիան եղել են զեկուցված Ն/Ե Ակտեմրայի ներեկման ժամանակ: Այդպիսի ռեակցիաներ եղել են ավելի ծանր, և ունեցել են պոտենցիալ մահացու ելք, այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեցել են ալերգիկ ռեակցիաներ Ակտեմրայի նախորդ ներարկումից, նույնիսկ, երբ ստացել են ստերոիդ կամ հակահիստամինային դեղերով պրեմեդիկացիա: Հիմանական ալերգիկ ռեակցիաները տեղի են ունեցել Ակտեմրա դեղի ներարկման ժամանակ առաջին 24 ժամվա ընթացքում, չնակած նրան որ ցանկացած ժամանակ հնարավոր են ալերգիկ ռեակցիաներ:

Ն/Ե Ակտեմրայի բուժման ժամանակ ներարկումից եղել են արձանագրված մահացու անաֆիլաքսիկ դեպքեր:

Ուղորդե՛ք հիվանդներին և հիվանդների ծնողներին/խնամողներին, որպեսզի նրանք դիմեն անհապաղ բժշկին, եթե համակարգային ալերգիկ ռեակցիաներ ենթադրող նշաններ կամ ախտանիշներ են ի հայտ եկել՝ ժամանակին հետազոտվելու և բուժվելու համար: Ալերգիկ ռեակցիաների հանարավոր նշաններն են.

- Եղնջատենդ, ցան, կարմրություն կամ քոր
- Շնչառության խանգարում կամ դժվարացում
- Շրթունքների, լեղվի կամ դեմքի այտուց
- Կրծքավանդակի ցավ
- Գլխապտույտ կամ նողկանք
- Ուժեղ ստամոքսի ցավ կամ սրտխառնոց
- Ցածր արյան ճնշում

Ն/Ե Ակտեմրայի բուժման ժամանակ, հետևեք հիվանդի ցանկացած գերզգայունության ռեակցիաների նշաններին կամ ախտանիշներին՝ ներառյալ անաֆիլաքսիան: Եթե

անաֆիլակտիկ կամ այլ լուրջ գերզգայունության ռեակցիաներ տեղի ունենան , Ն/Ե Ակտեմրայի ներարկումը պետք է անհապաղ կասեցվի, նշանակվի համապատասխան բուժում, իսկ Ակտեմրայի օգտագործումը մշտական դադարեցվի:

Ուղորդե՛ք Ակտեմրա ստացող հիվանդներին և հիվանդների ծնողներին/խնամողներին , որպեսզի նրանք դիմեն անհապաղ բժշկին, եթե հիվանդ երեխաների կամ հիվանդների մոտ հայտնվել են ալերգիկ ռեակցիաներ ենթադրող նշաններ կամ ախտանիշներ, կասեցրեք մյուս Ակտեմայի դեղաբաժնի ընդունումը մինչև նրանց բուժող բժիշկի հետ խորհրդակցելը:

2.3 Պատվաստումներ

Տեղեկացրե՛ք հիվանդներին և հիվանդների ծնողներին/խնամողներին, որ նրանք չպեք է ստանալ որևէ կենդանի կամ կենդանի-ատենուացված պատվաստումներ Ակտեմրայի բուժման ժամանակ: Հիվանդները պետք է ստանան բոլոր նախատեսված պատվաստումները ըստ ժամանակացույցի մինչև Ակտեմրայի ներարկման սկսելը: Ակտեմրայի ներերկման և պատվաստումների միջև ծամանակահատվածը պետք է լինի տեղային պատվաստումների ժամանակաշրջանին համապատասխան իմունոսուպրեսիվ ազդեցությունների հետ համապատասխանեցված:

2.4 Ստամոքս-աղիքային տրակտի կողմից կողմնակի երևույթներ

Տեղեկացրե՛ք Ակտեմրա ստացող հիվանդներին և հիվանդների ծնողներին/խնամողներին , որ հանարավոր է լինի ստամոքսային կամ աղիքային խնդիրներ: Տեղեկացրե՛ք հիվանդներին, որ նրանք անհապաղ դիմեն բժշկական խորհրդատվությանը, եթե նրանց մոտ հայտնվել է ուժեղ, երկար որովայնի ցավ , արունահոսություն և/կամ աղիների ակտիվության անսպասելի փոփոխություն՝ ջերմության բարձրացման հետ, որպեսզի հնարավորինս արագ գնահատվի վիճակը և կազմակերպվի համապատասխան բուժում:

Մինչև Ակտեմրայի նշանակումը , հարցրե՛ք հիվանդներին, եթե նրանք երբևէ ունեցել են.

- Վարակ, եղել են բուժված դրա դեմ կամ ունեն կրկնվող վարակի պատմություն;
- Ունեն վարակի նշաններ՝ ջերմություն, հազ, 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;
- Ունեն շաքարային դիաբետ, կամ այլ առողջական խնդիր, որը կբարդացնի վարակի զարգացման հավանականությունը;
- Ունեն տուբերկուլյոզ (TB), կամ եղել են տուբերկուլյոզով հիվանդի հետ սերտ կապի մեջ
 - Ինչպես խորհուրդ է տրվում ռևատոնիդ արթրիտով բուժման ժամանակ այլ կենսաբանական միջոցների օգտագործման համար, հիվանդները պետք է լինեն ստուգված տուբերկուլյոզի հայտնաբերման համար մինչև Ակտեմրա դեղով բուժումն սկսելը: Գաղտնի SF հիվանդները պետք է բուժվեն ստանդարտ հակաբակտերիալ դեղերով մինչև Ակտեմրայի սկսելը

- Ընդունում են հակա ՌԱ –ի բուժման այլ կենսաբանական դեղեր, կամ ատորվաստատին, կալցիումական մղանցքների արգելակիչներ, թեոֆիլին, վարֆարին, ֆենիտոին, ցիկլոսպորիններ կամ բենզոդիազեպիններ
- Ունեցել են, կամ, ներկա պահին, ունեն վիրուսային հեպատիտ կամ որևէ այլ լյարդային հիվանդություններ
- Ունեցել են ազեստամոթսային խոցային հիվանդություն կամ դիվերտիկուլիտ;
- Վերջերս ստացել են պատվաստում կամ ունեն պլանավորված որևէ պատվաստում;
- Ունեն քաղցկեղ, սիրտանոթային հիվանդությունների զարգացման ռիսկ, ինչպիսին է արյան բարձր ճնշումը, խոլեստերոլի բարձր ցուցանիշները կամ լուրջ երիկամային ֆունկցիայի խանգարումները;
- Ունեն շարունակական գլխացավ:

Այն կին հիվանդները, որոնք ունեն հղիանալու բարձր հավանականություն, կամ կերակրում են կրծքով պետք է օգտագործեն արդյունավետ հակաբեղմնավորիչ միջոցներ բուժման դադարից հետո մինչև 3 ամիս: Ակտեմրան չպետք է օգտագործվի հղիության ընթացքում, եթե ծայրահեղ անհրաժեշտություն չկա:

2.5 Մակրոֆագերի ակտիվացման ախտանիշ (ՄԱԱ)

ՄԱԱ-ը լուրջ, կյանքին սպառնացող հիվանդություն է, որը հնարավոր է զարգանա հՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ: Կլինիկական հետազոտություններում Ակտեմրան չի հետազոտվել այն հիվանդների մոտ, որոնց մոտ զարգացել են ակտիվ ՄԱԱի դրվագներ:

ՄԱԱ-ն հՅԻԱյի ժամանակ հեշտ հայտնաբերվող և պոտենցիալ կյանքին սպառնացող բարդությունն է, որը հայտնաբերվում է հՅԻԱ-ով հիվանդների 7% - 13% (1,2) մոտ՝ գրանցված 8%-22% մահացու դեպքերի թվով (1,3):

Չնայած, որ ՄԱԱն առաջանում է ինֆեկցիայի կամ դեղերի փոփոխման արդյունքում՝ ՄԱԱ-ն հնարավոր է առաջանա առանց որևէ պարզ պատճառի կամ էթիոլոգիայի (1).

ՄԱԱ-ի ախտորոշումը

Ներկա պահին չկան հստակ որոշված ախտորոշման չափանիշներ, չնայած որոշ դեպքերում կան հրապարակումներ⁴.

ՄԱԱ-ի տարբերակող ախտորոշումները շատ ծավալուն են՝ պայմանավորված մեծաքանակ տարբեր ազդակներով և համակարգարային շեղումներով և ոչ սպեցիֆիկ տարածված կլինիկական առանձահատկություններով, որոնք ներառում են ջերմության բարձրացումը, հեպատոսպլենոմեգալիան և ցիտոպենիան: Որպես հետևանք, արագ կլինիկական ախտորոշման հասնելը հաճախ դժվարացած է: Այլ ՄԱԱ-ի նշանները ներառում են նյարդային խանգարումներ, և լաբորատոր խանգարումներ, ներառյալ հիպոֆիբրինոգենիան: Հաջողակ ՄԱԱ-ի բուժման դեպքեր գրանցվել են ցիկլոսպորիններով և գլյուկոկորտիկոիդներով բուժման ժամանակ:

Այս բարդության ծանրությունը և կյանքին սպառնումը ավելի է ծանրանում արագ ախտորոշման դժվարություններով, զգոն լինելու անհրաժեշտությամբ և հՅԻԱ-ի ախտորոշումով հիվանդների զգույշ վարմամբ:

IL-6 ընկճողներ և ՄԱԱ

Որոշ լաբորատոր նշաններ՝ զուգորդված Ակտեմրայի օգտագործման հետ, համընկնում են ՄԱԱ ախտանիի ժամանակ հանդիպող նշաններին (օրինակ լեյկոցիտների քանակի նվազումը, նեյտրոֆիլների քանակի, տրոմբոցիտների, շիճուկային ֆիբրինոգենի նվազումը ինչպես նաև էրիթրոցիտների նստեցման արագությունը, որոնք հիմնականում նկատվում է մեկ շաբաթ անց Ակտեմրայի ներարկումից հետո: Ֆերրիտինի մակարդակը հաճախակի նվազում է Ակտեմրայի օգտագործման ժամանակ, բայց ՄԱԱ-ի ժամանակ հաճախ բարձրանում է, և դա կարելի է դիտարկել որպես տարբերակիչ լաբորատոր ցուցանիշ:

Եթե առկա են ՄԱԱ-ին բնորոշ կլինիկական նշաններ (կենտրոնական նյարդային համակարգի ֆունկցիայի խանգարումները, արյունահոսությունը և հեպատոսպլենոմեգալիաները), , օգնում են ՄԱԱ-ի վերջնական ախտորոշումը հաստատելու համար **IL-6** ընկճելու վերաբերյալ: Հիվանդների կլինիկական կարգավիճակը և կլինիկական փորձը , ինչպես նաև լաբորատոր հետազոտությունների գնահատման ժամանակահատվածը,՝ կապված Ակտեմրայի օգտագործման հետ, պետք է օգնեն այդ լաբորատոր արդյունքները ճիշտ գնահատելուն և ՄԱԱ-ի ախտորոշումը հաստատելուն :

Կլինիկական հետազոտություններում, Ակտեմրայի օգտագործումը ՄԱԱ-ի ժամանակ չի եղել հետազոտված:

2.6 Լաբորատոր հետազոտություններ ըստ ցուցումների

2.6.1 Լաբորատոր հետազոտություն ՌԱ-ով հիվանդների շրջանում

Նեյտրոֆիլները և տրոմբոցիտները պետք է հետազոտել յուրաքանչյուր 4-րդ և 8-րդ շաբաթը մեկ՝ Ակտեմրա բուժումից հետո ըստ ստանդարտ կլինիկական փորձի: Ալանին ամինոտրանսֆերանզը (ALT) և ասպարատ ամինոտրանսֆերանզի (AST) մակարդակը պետք է ստուգվի յուրաքանչյուր 4-րդ և 8-րդ շաբաթը մեկ առաջին 6 ամսվա ընթացքում Ակտեմրայի բուժումը սկսելուց հետո, ապա յուրաքանչյուր 12-րդ շաբաթը: Ճարպերի մակարդակը պետք է հետևել յուրաքանչյուր 4-րդ և 8-րդ շաբաթը Ակտեմրայի բուժումը սկսելուց հետո: Հիվանդներին պետք է վարել ըստ հիպերլիպիդեմիայի տեղային կլինիկական ուղեցույցերի:

2.6.1.1 Նեյտրոֆիլները

Նեյտրոֆիլների քանակի իջեցում հայտնաբերվել է յուրաքանչյուր 4րդ շաբաթը Ակտեմրայի Ցմգ/կգ-ով նշանակելիս **DMARD**-ների հետ զուգերդած:

Այն հիվանդներն, որոնք նախկինում չեն ստացել Ակտեմրա, և որոնց մոտ նեյտրոֆիլների բացարձակ քանակը (ANC) ցածր է քան $2 \times 10^9/l$, խորհուրդ չի տրվում սկսել բուժումը,: Այն հիվանդների մոտ, որոնց մոտ զարգացել է **ANC** $<0.5 \times 10^9/l$, բուժման շառունակելը խորհուրդ չի տրվում:

Ծանր նեյտրոպենիան հնարավոր է կապ ունենա լուրջ վարակի զարգացման հետ, չնայած նրան որ Ակտեմրայի օգտագոնժման կլինիկական հետազոտություններում հստակ կապը

հաստատված չէ: Վարակները եղել են արձանագրված այն հիվանդների մոտ, որոնք ունենին նեյտրոպենիա կլինիկական հետազոտություններում:
 Նեյտրոֆիլները պետք է վերահսկել յուրաքանչյուր 4-ից – 8-րդ շաբաթը Ակտեմրայի բուժումը սկսելուց հետո ըստ ստանդարտ կլինիկական փորձի:

Նեյտրոֆիլների բացարձակ ցածր քանակ (ANC)

Լաբորատոր ցնահատական (բջիջներ $\times 10^9/l$)	Գործողություն
ANC >1	Պահպանման դեղաչափը
ANC 0.5ից 1	Ն/Ե Ակտեմրա
	Ընդհատեք Ակտեմրան Երբ ANC բարձրանում է $>1 \times 10^9/l$ պահպանեք Ակտեմրայի դեղաչափը 4 մգ/կգ և ավելացրեք մինչև 8 մգ/կգ եթե կլինիկորեն համապատասխանում է
ANC <0.5	Դադարեք Ակտեմրան

2.6.1.2 Տրոմբոցիտներ

Տրոմբոցիտների քանակի իջեցում նկատվել է Ն/Ե Ակտեմրայի 8 մգ/կգ դեղաչափով սկսելուց հետո 4 շաբաթը մեկ անգամ DMARDների հետ զուգորդած:

Պետք է լինել զգույշ, երբ սկսում եք Ակտեմրայով բուժումը այն հիվանդների մոտ, որոնց մոտ տրոմբոցիտների քանակը ցածր է (տրոմբոցիտների քանակը $100 \times 10^3/\mu l$ ցածր է): Այն հիվանդների մատ որոնց մոտ տրոմբոցիտների քանակը $<50 \times 10^3/\mu l$ է, բուժման շարունակելը խորհուրդ չի տրվում:

Տրոմբոցիտների քանակը պետք է վերահսկել ամեն 4-րդ շաբաթվանից մինչև 8-րդ շաբաթը բուժումը սկսելուց հետո ըստ ստանդարտ կլինիկական փորձի:

Տրոմբոցիտների քածր քանակը

Լաբորատոր արժեքը (բջիջներ $\times 10^3/\mu l$)	Գործողություններ
50 to 100	Ն/Ե Ակտեմրա
	Ընդհատել Ակտեմրան Երբ տրոմբոցիտների քանակը հաշվարկվում է $>100 \times 10^3/\mu l$, պահպանեք Ակտեմրայի դեղաչափը 4 մգ/կգ, ապա ավելցրեք մինչև 8 մգ/կգ ըստ կլինիկական փորձի
<50	Ընդհատեք Ակտեմրան

2.6.1.3 Հեպատիկ տրանսամինազներ

Կլինիկական հետազոտություններում, անցողիկ կամ ընդհատվող թեթևից մինչև ծանր հեպատիկ տրանզամինազների մակարդակի բարձրացում է արձանագրվել Ակտեմրայով բուժման ժամանակ, երբ պոտենցիալ հեպատոտոքսիկ դեղերը (MTX) օգտագործվել են Ակտեմրայի հետ: Երբ կլինիկորեն ցուցված է, լյարդաի ֆունկցիայի այլ խանգարումների ցուցանիշներ պետք է հաշվի առնել:

Պետք է լինել ուշադիր, երբ Ակտեմրայով բուժումն սկսելը նախատեսվում է այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն բարձր պլանին ամինոտրանսֆերանզներ և ասպարտատ ամինոտրանսֆերանզներ $>1.5 \times$ նորմայի վերին սահմանից (ULN): Այն հիվանդների մոտ, որոնց մոտ բուժումը սկսելու նախօրեին ALT կամ AST եղել է $>5 \times$ ULN, բուժումը խորհուրդ չի տրվում:

ALT և AST-ի մակարդակը պեք է հսկել ամեն 4-ից 8-րդ շաբաթները բուժման առաջի 6 ամսվա ընթացքում, ապա ամեն 12-րդ շաբաթը: ALT կամ AST-ի ցուցանիշների բարձրացման ժամանակ ավելի քան >3 ից մինչև $5 \times$ ULN, Ակտեմրայով բուժում սկսելը խորհուրդ չի տրվում:

Լյարդային էնզիմների խանգարումներ

Լարորատոր տվյալներ	Գործողություն
>1 to $3 \times$ ULN	<p>Ն/Ե Ակտեմրա</p> <p>Համապատասխանեցրու. Անհրաժեշտ է փոփոխել MTX դեղաչափը, եթե հնարավոր է</p> <p>Եթե այս մակարդը շարունակական պահպանվում է, անհրաժեշտ է իջեցնել Ակտեմրայի դեղաչափը մինչև 4 մգ/կգ կամ դադարեցնել Ակտեմրան մինչև ALT և AST-ի մակարդակների նորմալացումը</p>
>3 ից $5 \times$ ULN	<p>Անհրաժեշտ է դադարեցնել Ակտեմրան մինչև $<3 \times$ ULN մակարդակին հասնելը և շարունակել վերը նշված խորհուրդները եթե մակարդակը >1 to $3 \times$ ULNն է:</p> <p>Շարունակական բարձր թվերի դեպքում $>3 \times$ ULN (որը հաստատվում է շարունակական ստուգումներով), պետք է դադարեցնել Ակտեմրան</p>
$>5 \times$ ULN	Դադարեք Ակտեմրան

2.6.1.4 Լիպիդներ

Լիպիդների ցուցանիշների բարձրացումը՝ ներառյալ ընդհանուր խոլեստերոլ, ցածր խտության լիպոպրոտեիդներ (LDL), բարձր խտության լիպոպրոտեիդներ (HDL) և տրիգլիցերիդները, նկատվել են այն հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են Ակտեմրա: Հիվանդների մեծամասնության մոտ չի նկատվել արթերոզենիկ ցուցանիշների բարձրացում, և ընդհանուր խոլեստերոլի բարձր մակարդակի դեպքում արագ իջել է լիպիդները իջացնող բուժման դեպքում:

ՌԱ-ով հիվանդների մոտ , ճարպերի մակարդակի հետազոտությունը պետք է իրականացնել յուրաքանչյուր 4-րդից մինչև 8-րդ շաբաթը Ակտեմրայով բուժումից հետո: Հիվանդները պետք է լինեն ուղորդված հիպերլիպիդեմիայի վերահսկման համար:

2.6.2 Լաբորատոր հետազոտում Ն/Ե պՅԻԱ-ի ժամանակ

Ալանին ամինոտրանսֆերանզները (ALT) և ասպարատ ամինոտրանսֆերանզների (AST) մակարդակը և նեյտրոֆիլների և տրոմբոցիտներիը պետք է վերահսկել երկրորդ ինֆուզիայի ժամանակ և անույնհետև պատշաճ կլինիկական պրակտիկայի համապատասխան (տես Նախազգուշացում և Զգուշացումը , լաբորատոր ցուցանիշները):

Ճարպերի ցուցանիշների գնահատումը պետք է կատարել յուրաքանչյուր 4-րդից մինչև 8-րդ շաբաթը Ակտեմրա դեղը ներարկելուց հետո (տես Նախազգուշացում և Զգուշացում, լաբորատոր ցուցանիշները) . Հիվանդներին պետք է վերահսկել հիպերլիպիդեմիայի տեղային կլինիկական ուղեցույցերի համապատասխան:

Տոցիլիզումաբի դեղաչափի իջեցումը լաբորատոր շեղումների հետևանքով չի հետազոտվել պՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ:

Ներարկման ընդհատումը խորհուրդ է տրվում պՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ ստորև ներկայացված աղյուսակի մեջ ընդգրկված լաբորատոր շեղումների ժամանակ: Եթե հնարավոր է , ապա զուգորդած MTXի դեղաչափը և/կամ այլ դեղը համապատասխանեցնել կամդադարել, մինչև կլինիկական դրությունը գնահատվի և շտկվի: Քանի որ կան շատ այլ կողմնակի դեպքեր, որոնք կարող են ունենալ ազդեցություն լաբորատոր ցուցանիշներին պՅԻԱ-ի ժամանակ, տոցիլիզումաբի օգտագործման շարունակելու կամ դադարելու որշումը պետք է կատարվի անհատական յուրաքանչյուր հիվանդի համար՝ հաշվի առնելով լաբորատոր շեղումները:

2.6.2.1 Նեյտրոֆիլներ

Նեյտրոֆիլների բացարձակ քանակ (ANC)

Լաբորատոր արժեք	Գործողություն
ANC >1	Պահապանողական դեղաչափ
ANC 0.5ից - 1	Ն/Ե Ակտեմրա
	Ընդհանտել Ակտեմրան երբ ANC բարձրանում է մինչև $> 1 \times 10^9 / l$ վերականդգնել Ակտեմրան

ANC <0.5	Դադարել Ակտեմրան պՅԻԱ-ի ժամանակ Ակտեմրայի դադարեցման որոշումը պետք է լինի անհատական յուրաքանչյուր հիվանդի համար՝ հաշվի առնելով լաբորատոր շեղումները
----------	--

2.6.2.2 Տրոմբոցիտներ

Ցածր տրոմբոցիտների քանակ

Լաբորատոր արժեք (բջջեր $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Գործողություն
50ից մինչև 100	Ն/Ե Ակտեմրա Համապատասխանեցնել զուգորդած MTXի դեղաչափը եթե հնարավոր է Ընդհատել կտեմրան Երբ տրոմբոցիտների քանակը $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ ՝ վերականգնել Ակտեմրան Actemra
<50	Դադարել Ակտեմրան : Ակտեմրայի դադարեցման որոշումը պՅԻԱ-ի ընթացքում լաբորատոր շեղումների ժղեպքում պետք է լինի հիմնված անհատական հիվանդների բժշկական գնահատականի վրա

2.6.2.3 Հեպատիկ տրանսամինազներ

Կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ, անցողիկ կամ պարբերական մեղմից մինչև միջին հեպատիկ տրանսամինազների բարձրացումներ է դիտվել Ակտեմրայով բուժման ժամանակ՝ առանց լյարդի ախտահարման նշանների: Այս բարձրացումների հաճախականությունը արձանագրվել է ած, երբ հեպատոտքսիկ ազդեցություն ունեցող դեղերը (օրինակ MTX)՝ զուգորդվել են Ակտեմայի հետ: Եթե կլինիկորեն ցուցված է լյարդի այլ ունկցիաների՝, ներառյալ բիլիրուբինի տեստերը, պետք է հաշվի առնել:

Պետք է լինիել զգոն, երբ Ակտեմրան պետք է նշանակվի այն հիվանդներին, ում նախնական ALT կամ AST > ցուցնիշները $1.5 \times \text{ULN}$ բարձր են: Հիվանդների մոտ, ում բազային ALT կամ AST > $5 \times \text{ULN}$ է Ակտեմրայով բուժումը խորհուրդ չի տրվում:

Առաջարկվող դեղաչափի փոփոխությունները ըստ տրանսամինազների ցուցնիշների՝ տես ստորև բերված աղյուսակը: Եթե ALT կամ AST-ի մակարդը $> 3-5 \times \text{ULN}$ է, Ակտեմայով բուժումը պետք է ընդհատել:

ՊՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ ALT-ի AST-ի մակարդակը պետք է վերահսկվելի երկրորդ ներեկման ժամանակ և դրանից հետո՝ ըստ պատշաճ կլինիկական պրակտիկայի :

Լյարդի ֆերմենտի շեղումներ

Լաբորատոր արժեք	Գործողություն
>1ից 3 x ULN	Ն/Ե Ակտեմրա Փոփոխել զուգորդած MTX դոզան եթե կիրառելի է Եթե բարձրագույն շարունակական է ընդհատել Ակտեմրան մինչև ALT / AST մակարդակի կարգավորումը է:
>3ից 5 x ULN	Փոփոխել զուգորդած MTX դոզան եթե կիրառելի է Ընդհատել Ակտեմրան մինչև ULN ցուցանիշի < 3x և հետևել խորհուրդներին եթե ULNն >1 to 3x
>5 x ULN	Դադարել Ակտեմրան Ակտեմրայի դադարեցման որոշումը խՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ պետք է լինի հիմնված յուրաքանչյուր հիվանդի անհատական բժշկական գնահատականի հիման վրա

2.6.2.4 Լիպիդներ

Լիպիդների ցուցանիշների բարձրացումը՝ ներառյալ ընդհանուր խոլեստերոլ, ցածր խտության լիպոպրոտեիդներ (LDL), բարձր խտության լիպոպրոտեիդներ (HDL) և տրիգլիցերիդները, նկատվել են այն հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են Ակտեմրա: Հիվանդների մեծամասնության մոտ չի նկատվել աթերոզենիկ ցուցանիշների բարձրացում, և ընդհանուր խոլեստերոլի բարձր մակարդակը շտկվել է լիպիդների մակարդակը իջեցնող դեղերի բուժման դեպքում:

ՊՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ լիպիդների ցուցանիշների գնահատականը պետք է կատարել յուրաքանչյուր 4-րդից մինչև 8-րդ շաբաթները Ակտեմրայով բուժումը սկսելուց հետո: Հիվանդները պետք բուժվեն տեղային հիպերլիպիդեմիային համար նախատեսված կլինիկական ուղեցույցների հիման վրա:

2.6.3 Լաբորատոր վերահսկում Ն/Ե հՅԻԱ-ի ժամանակ

Ալանին Ամինետրասֆերանզների (ALT) և ապարտատ ամինոտրանսֆերանզների մակարդակը ինչպես նաև նեյտրոֆիլները և տրոմբոցիտները պետք է լինեն վերահսկողության տակ երկրորդ ներարկման ժամանակ և դրանից հետո ըստ պատշաճ կլինիկական պրակտիկայի (տես <<Նախազգուշացում>>, <<Զգուշացում>> և <<Լաբորատոր ցուցանիշներ>> մասը):

Լիպիդների ցուցանիշների գնահատականը պետք է կատարել 4-րդ շաբաթից սկսած մինչև 8-րդ շաբաթը Ակտեմրայով բուժումը սկսելուց հետո (տես <<Նախազգուշացում>>, <<Զգուշացում>> և <<Լաբորատոր ցուցանիշներ>> մասը):

2.6.3.1 Նեյտրոֆիլներ

Նեյտրոֆիլների քանակի իջեցումը նկատվում է Ակտեմրայով բուժումից հետո: Հնարավոր է նեյտրոպենիայի զարգացման բարձր հավանականություն այն հիվանդների մոտ, որոնք մինչ այդ բուժվել են TNF անտագոնիստներով: Այն հիվանդները որոնք նախկինում չեն բուժվել Ակտեմրայով, խորհուրդ չի տրվում սկսել բուժումը, եթե նեյտրոֆիլների բացարձակ քանակը (ANC) ավելի ցածր ցուցանիշների թվերի է քան $2 \times 10^9/l$: Այն հիվանդների մոտ, որոնց մոտ զարգացել է $ANC < 0.5 \times 10^9/l$, շարունակյալ բուժումը խորհուրդ չի տրվում: Շարունակական բուժումը խորհուրդ չի տրվում: . Լուրջ նեյտրոպենիան հնարավոր է լինի զուգորդած լուրջ վարակների զարգացման բարձր հավանականությամբ: Վարակները եղել են զեկուցված նեյտրոպենիկ հիվանդների մոտ: Նեյտրոֆիլները պետք է լինեն ստուգված երկրորդ ներարկման նախօրեին, ապա ըստ պատշաճ կլինիկական գործընթացին համապատասխան:

Low absolute neutrophil count (ANC)

Laboratory value (cells x 10 ⁹ /l)	Action
ANC >1	Maintain RoACTEMRA dose
ANC 0.5 to 1	Interrupt RoACTEMRA dosing When ANC increases to >1 x 10 ⁹ /l resume RoACTEMRA
ANC <0.5	Discontinue RoACTEMRA The decision to discontinue RoACTEMRA for a laboratory abnormality should be based on the medical assessment of the individual patient

2.6.3.2 Տրոմբոցիտներ

Տրոմբոցիտների քանակի իջեցումը տեղի է ունեցել Ակտեմրայով բուժումից հետո:

Պետք է լինել զգոն, երբ Ակտեմրան նշանակվում է այն հիվանդներին, որոնց տրոմբոցիտների քանակը ցածր է (օրինակ $100 \times 10^3/\mu l$ -ից ցածր): Այն հիվանդների մոտ, որոնց տրոմբոցիտների քանակը $< 50 \times 10^3/\mu l$ է բուժման շարունակումը խորհուրդ չի տրվում:

Տրոմբոցիտները պետք է վերահսկվեն երկրորդ ներարկման նախօրեին, ապա պատշաճ կլինիկական գործընթացին համապատասխան:

Տրոմբոցիտների ցածր քանակ

Laboratory value (cells x 10 ³ /μl)	Action
50 to 100	Modify the dose of the concomitant MTX if appropriate Interrupt RoACTEMRA dosing When platelet count is >100 x 10 ³ /μl resume RoACTEMRA Discontinue RoACTEMRA
<50	The decision to discontinue RoACTEMRA for a laboratory abnormality should be based on the medical assessment of the individual patient

2.6.3.3 Հեպատիկ տրանսամինազներ

Կլինիկական հետազոտություններում, անցողիկ կամ ընդհատվող, թեթևից մինչև ծանր հեպատիկ տրանզամինազների մակարդակի բարձրացում է արձանագրվել՝ որպես Ակտեմրայով բուժման ընթացքում բնորոշ, առանց պրոգրեսիվ լյարդի վնասման: Այս ցուցանիշների մակարդակի բարձրացումը եղել է ավելի հաճախ, երբ Ակտեմրայի հետ զուգորդվել են պոտենցիալ հեպատոտոքսիկ ազդեցություն ունեցող դեղերը (MTX): Երբ կլինիկորեն ցուցված է, լյարդաի ֆունկցիայի այլ խանգարման ցուցանիշներ՝ օրինակ բիլիրուբինի մակարդակը, պետք է դրանք հաշվի առնել:

Պետք է լինել ուշադիր, երբ Ակտեմրայով բուժում սկսելը նախատեսվում է այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն բարձր ալանին ամինոտրանսֆերանզների և ասպարտատ ամինոտրանսֆերանզների մակարդակ, օրինակ՝ >1.5 x նորմայի վերին սահման (ULN): Այն հիվանդների մոտ, որոնց մոտ բուժումից առաջ ALT-ն or AST-ն եղել է >5 x ULN, բուժումը խորհուրդ չի տրվում:

ALT և AST-ի մակարդակը պետք է դիտարկել երկրերը ներարկման ժամանակ և դրանից հետո՝ ելնելով կլինիկական պրակտիկայից: : ALT կամ AS-ի T ցուցանիշների >3 ից 5 x ULN բարձրացման դեպքում պետք է ընդհատել Ակտեմրայով բուժումը:

Liver enzyme abnormalities

Laboratory Value	Action
>1 to 3 x ULN	Modify the dose of the concomitant MTX if appropriate For persistent increases in this range, interrupt RoACTEMRA until ALT/AST have normalised
>3 to 5 x ULN	Modify the dose of the concomitant MTX if appropriate Interrupt RoACTEMRA dosing until <3 x ULN and follow recommendations above for >1 to 3 x ULN Discontinue RoACTEMRA
>5 x ULN	The decision to discontinue RoACTEMRA for a laboratory abnormality should be based on the medical assessment of the individual patient

2.6.3.4 Լիպիդներ

Լիպիդների ցուցանիշների բարձրացումը՝ ներառյալ ընդհանուր խոլեստերոլը, ցածր խտության լիպոպրոտեիդները (LDL), բարձր խտության լիպոպրոտեիդները (HDL) և տրիգլիցերիդները, նկատվել են այն հիվանդների մոտ, ովքեր ստացել են Ակտեմրա: Լիպիդների ցուցանիշների գնահատումը պետք է կատարել Ակտեմրայով բուժումը սկսելուց հետո 4-րդից մինչև 8-շաբաթները: Հիվանդներին պետք է հետևել հիպերլիպիդեմիայի համար նախատեսված կլինիկական ուղեցույցերին համապատասխան:

3. Կլինիկական պատասխան

Ակտեմայով բուժման պոտենցիալ առավելությունները ըստ ցուցումների՝ ստորև:

3.1 ՌԱ

Ակտեմայով բուժման պոտենցիալ առավելությունները ՌԱ-ի համար:

3.1.1 Ն/Ե Ակտեմրա

Այն հիվանդների տոկոսը, որոնք հասել են ACR20, ACR50 and ACR70 ներկայացված է ստորև: Բոլոր հետազոտություններում, հիվանդները որոնք բուժվել են 8 մգ/կգ դեղաչափով, մոտ 24-րդ շաբաթում ունեցել են վիճակագրորեն հավաստի ACR20, ACR50 և ACR70-ի պատասխան ի տարբերություն MTX-ի կամ պլացեբո բուժում ստացող հիվանդների: Որոշ հիվանդներ ունեցել են ACR20 բուժման արդյունք արդեն իսկ 2 շաբաթվա ընթացքում Ակտեմրայի այդպիսի դեղաչափով բուժում կատարված հետազոտություններում:

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

Հիվանդները I մինչև V ունեցել են սկզբնական 6.5-ից 6.8-ը հիվանդության ակտիվության սանդղակի միջին ցուցանիշներ (DAS28): DAS28-ի հավաստի իջեցումը ի համեմատ սկզբնականին, (միջին լավացում) եղել է 3.1-ից մինչև 3.4 Ակտեմրա ստացող հիվանդների խմբում ի համեմատ ստուգիչ խմբի հիվանդների (1.3–2.1): Հիվանդների այն քանակը, որոնք հասել են DAS28-ի կլինիկական հիվանդության դադարի (DAS28 <2.6), եղել է հավաստիորեն ավելի բարձր այն հիվանդների մոտ, որոնք ստանում էին Ակտեմրա (28%-ից 34%ը) ի համեմատ 1%-ից 12% ի հետ, ստուգիչ խմբի հիվանդների հետ ի համեմատ 24-րդ շաբաթում: Հիվանդների 65% հասել է DAS28 II հետազոտությունում և եղել է DAS28 <2.6 104-րդ շաբաթում ի համեմատ 48% հետ՝ 52-րդ շաբաթում և 33%ի հետ 24-րդ շաբաթում:

Ակտեմրան ի համեմատ ադալիմումաբի մոնոթերապիայի ժամանակ

24-րդ շաբաթվա հետազոտության մեջ 326 ՌԱ –ով հիվանդները , որոնք մոտ եղել է անտանեկիություն MTX-ի կամ որոնց մոտ MTX-ով բուժումը շարունակելը եղել է անհամապատասխան (ներառյալ MTX-ի բուժմանը ոչ բնորոշ արդյունքներ ունեղոց հիվանդները), առաջատար բուժման արդյունք եղել է Ակտեմրայով մոնոթերապիա ստացող հիվանդների խմբում ի համեմատ Ադելիմումաբի մոնոթերապիայի խմբում: DAS28-ի փոփոխություն, որը համարվում է հիվանդության ակտիվության վերահսկման ցուցանիշ, ինչպես նաև հետազոտությունների բոլոր երկրորդային արդյունքները եղել են դրական մոնոթերապիայում Ակտեմրա ստացող խմբում: (Տես ստորև ներկայացրած աղյուսակը).

Efficacy results favouring tocilizumab monotherapy

	ADA + Placebo (IV) n = 162	TCZ + Placebo (SC) n = 163	p-value ^a
Primary Endpoint - Mean Change from baseline at Week 24			
DAS28 (adjusted mean)	-1.8	-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

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

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

3.2 ՊՅԻԱ

Այտեմրայի բուժման պոտենցիալ առավելությունները պՅԻԱ բուժման ժամանակ

CHERISH հետազոտություն

CHERISH հետազոտության մեջ պլացեբո ստացող խմբի հիվանդների 48.1% (39/81) և Ակտեմրալ բուժում ստացող խմբի ՅԻԱ հիվանդների 25.6% (21/82) մոտ ՅԻԱ ACR30 հասել է 40-րդ շաբաթում, որը հարաբերվում է 16-րդին (հետազոտության առաջնային նպատակ: Այս համադրությունը եղել է վիճակագրային հավաստի տարբեր ($p=0.0024$): ՅԻԱ այն հիվանդների տվյալները, որոնք հասել են ACR30, 50 և 70-ի ներկայացված է ստորև ներկայաձրած աղյուսակում:
CHERISH: ՅԻԱ –ի ACR բուժման պատասխանը 40-րդ շաբաթում ի համեմատ նախնականին (հիվանդների տոկոս)

Պատասխանի հաճախություն	Ակտեմրա n=82	Պլացեբո n=81
ՅԻԱ ACR30	74.4%*	54.3%*
ՅԻԱ ACR50	73.2%*	51.9%*
ՅԻԱ ACR70	64.6%*	42.0%*

* $p<0.01$, Ակտեմրան պլացեբոի համեմատ

Ակտիվ բորբոքումով հոդերի քանակը եղել է վիճագրորեն հավաստի իջած համեմատ նախնական տվյալների հետ Ակտեմրա ստացող խմբի հետ ի համեմատ պլացեբոի հետ ($p=0.0435$), ինչպես նաև հիվանդության ակտիվության բժշկի գնահատականի հետ ($p=0.0031$):

Ցավի տեսանելիության անալոգի սանդղակի (VAS) ցուցանիշները 40 շաբաթ անց Ակտեմրա ստացող հիվանդների մոտ եղել է 32.4 մմ 0–100 մմ սանդղակի վրա համեմատ 22.3մմ ցուցանիշի հետ պլացեբո ստացող հիվանդների խմբում: Վիճագրորեն հավաստի ցավի իջեցում եղել է Ակտեմրա ստացող խմբում ի համեմատ պլացեբո ստացող խմբի հետ: ($p=0.0076$).

3.3 ՀՅԻԱ

Ակտեմրայի պոտենցիալ առավելությունները հՅԻԱ բուժման ժամանակ

հՅԻԱ Ն/Ե Ակտեմրայի ժամանակ

TENDER հետազոտության ժամանակ Ակտեմրա ստացող հիվանդներ 85% (64/75) և պլացեբո ստացող հիվանդներ 24% (9/37) հասել են առաջնային հետազոտության վերջնակետին ունենալով JIA ACR-ի 30% լավացում (ՅԻԱ ACR30 պատասխան) և տենդի բացակայում (ջերմաստիճանը չի արձանագրվել $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ իրար հաջորդող 7 օերի ընթացքում) 12 շաբաթում: Այս մասը եղել է բավականին վիճագրորեն հավաստի տարբեր ($p<0.0001$): ACR30, 50, 70 և 90 հասնող ՅԻԱ -ով հիվանդների տոկոսը ներկայացված է ստորև: Պատասխանները պահպանվել են նաև ընթացիկ բաց-պիտակավորված ընդլայնված փուլում:

TENDER: JIA ACR response rates at Week 12 (% patients)

Response rate	Tocilizumab n=75	Placebo n=37
JIA ACR30	90.7%*	24.3%
JIA ACR50	85.3%*	10.8%
JIA ACR70	70.7%*	8.1%
JIA ACR90	37.3%*	5.4%

*p<0.0001, tocilizumab vs. placebo

Համակարգային ազդեցություն

Ակտեմրա ստացող հիվանդների մոտ 85%, որոնք ունեն տենդ որպես հՅՄԱ-ի հետևանք, նախնական տվյալների համաձայն ունեցել են տենդ (չկա հայտարարագրված ջերմության բարձրացում $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ իրաի հաջորդել 14 օրվա) 12-րդ շաբաթում համեմատած 21% պլացեբո ստացող հիվանդների մոտ ($p < 0.0001$)։

Հարմարացրած միջին փոփոխություն (VAS) ու 12-րդ շաբաթում նկատվել է 41 կետ իջեցում 0–100 սանդղակի վրա համեմատած 1 հիվանդի մոտ իջեցում պլացեբո ստացող հիվանդների խմբում ($p < 0.0001$)։

Կորտիկոստերոիդների իջեցում

Հիվանդների մոտ, որոնք հասել են ՅՄԱ-ի ACR70 պատասխանի, հանրավոր է եղել իջացնել կորտիկոստերոիդների դեղաչափը։ Ակտեմրա ստացող 17 հիվանդների մոտ (24%) ի համեմատ պլացեբո ստացող մեկ հիվանդի մոտ (3%) հնարավոր է եղել իջեցնել կորտիկոստերոիդների դեղաչափը նվազագույնը 20%-ով առանց համապատասխան ՅՄԱ-ի ACR30 բռնկման կամ համակարգային ախտանիշների վերականգման 12-րդ շաբաթում ($p = 0.028$)։ Կորտիկոստերոիդների նշանակումը շարունակվել է և 44 հիվանդի մոտ 44-րդ շաբաթում հանվել է՝ պահելով ՅՄԱ ACR բուժման պատասխանը։

Առողջության և կյանքի որակի հետ կապված արդյունքներ

Ակտեմրա ստացող հիվանդների մասը 12-րդ շաբաթում ունեցել են կլինիկական բարելավման մինիմալ կարևոր լավացման նշաններ՝ ընտ մանկական կյանքի գնահատման հարցաշարի հիվանդացության ինդեքսի (Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index) (որը սահմանվում է անհատական ընդհանուր սանդղակի իջեցմամբ մինչև ≥ 0.13) եղել է հավաստի ավելի բարձր քան պլացեբո ստացող հիվանդների մոտ՝ 77% ի համեմատ 19%-ի ($p < 0.0001$)։

Լաբորատոր տվյալներ

Ակտեմրա ստացող հիվանդների մոտ 67% (50/75) ունեցել է նորմալի ստորին սահմանից (LLN) ավելի ցածր ցուցանիշներ ի համեմատ հիվանդների բուժման նախորդող հեմոգլոբինի ցուցանիշներին բուժման նախորդող տվյալների և այս հիվանդների 80% (40/50) ունեցել են այս ցուցանիշների բարձրացում արդեն 12-րդ շաբաթում համեմատված պլացեբո ստացող հիվանդների 7% (2/29) ի հետ ($p < 0.0001$)։

4. Օգտագործման հատուկ զգուշացումներ և նախազգուշացումներ

4.1 Վարակներ

Հայտնաբերվել է մահացու ելքով զարգացող վարակ այն հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են իմունոսուպրեսիվ դեղեր, ներառյալ Ակտեմրա: Այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն սուր ակտիվ վարակ, Ակտեմրայով բուժումը չպետք է սկսել: Ակտեմրայի ընդունումը պետք է ընդհատել, եթե հիվանդի մոտ զարգանում է սուր վարակ մինչև դրա բուժված ավարտը: Բուժաշխատողները պետք է լինեն զգոն, երբ Ակտեմրայի ընդունումը նշանակվում է կրկնվող կամ քրոնիկ վարակ ունեցող հիվանդների մոտ, կամ որոնք ունեն հատուկ վիճակ (օրինակ դիվերտիկուլիտ, դիաբետ կամ ինտերստիցիալ թոքային հիվանդություն), որը հնարավոր է նախատրամադրի վարակի զարգացմանը:

Պետք է լինել զգոն լուրջ վարակի վաղաժամ հայտնաբերման համար, քանի որ այն հիվանդների մոտ, որոնք ստանում են իմունոսուպրեսիվ դեղեր, սուր բորբոքման նշանները հնարավոր է լինեն փոփոխված, քանի որ սուր բորբոքման արգասիքները լինում են ընկճված: Երբ գնահատվում է պոտենցիալ վարակը, պետք է հաշվի առնել Ակտեմրայի ազդեցությունը C-ռեակտիվ սպիտակուցի (CRP), նեյտրոֆիլների և վարակի նշանների վրա: Հիվանդները (ներառյալ մանկական հասակի հիվանդները, որոնք ավելի քիչ կարող են տեկելություն հաղորդել իրենց մոտ զարգացող ախտանիշների մասին), ինչպես նաև իրենց համար հոգ տանող ծնողները/խնամողները, անհապաղ պետք է տեղեկացվեն հայտնելու իրենց բժշկին վարակի մինիմալ նշաններից որևէ մեկի հայտնվելու մասին, որպեսզի հիվանդի վիճակը լինի ժամանակին գնահատված և բուժված:

4.1.1 Տուբերկուլոզ

Ինչպես խորհուրդ է տրվում ՌԱ ով այլ բիոլոգիական դեղերի բուժման նախօրեին, այնպես էլ նախքան Ակտեմրայով բուժում սկսելը, բոլոր հիվանդները պետք է ստուգվեն տուբերկուլոզի լատենտ շրջանի հայտնաբերման համար: Հիվանդները, որոնք ունեն ՏԲ-ի լատենտ շրջան, պետք է ստանան ստանդարտ հակաբակտերիալ բուժում, մինչև Ակտեմրայով բուժում սկսելը: Բժիշկներին հիշեցնել տուբերկուլոզի կեղծ բացասական և արյան ՏԲ-ի ինտերֆերոն գամմայի կեղծ պատասխանի հնարավորությունների մասին, այն հիվանդների մոտ, որոնք լուրջ հիվանդ են կամ գտնվում են իմունոսուպրեսիվ վիճակում:

Հիվանդներին և նրանց խնամողներին/ծնողներին պետք է խորհուրդ տալ, որպեսզի նրանք խորհրդակցեն իրենց բժշկի հետ անմիջապես հենց ի հայտ գան այդ հիվանդության որևէ նախանշան՝ շարունակական հազ, քաշի կորուստ, չնչին բարձրացումով ջերմաստիճան, որոնք վկայում են զարգացող ՏԲ –ի վարակի մասին Ակտեմրայով բուժման ընթացքում կամ այն դադարելուց հետո:

4.1.2 Վիրուսային ռեակտիվացիա

Վիրուսային բեակտիվացիան (օրինակ վիրուսային հեպատիտ B-ն) արձանագրվել է ՌԱ իմունոսուպրեսիվ բիոլոգիական դեղերով բուժման ժամանակ: Ակտեմրայի կլինիկական հետազոտություններում հիվանդները, որոնք դրական են գնահատվել վիրուսային հեպատիտի հանդեպ, եղել են հանված:

4.1.3 Դիվերտիկուլիտի բարդացում

Այն հիվանդների մոտ, որոնք բուժվել են Ակտեմրայով, եղել են գեկուցված այս բուժմանը ոչ բնորոշ դիվերտիկուլիտի թափածակման դեպքեր: Ակտեմրան պետք է լինի օգտագործված զգուշորեն այն հիվանդների մոտ, որոնք իրենց պատմության մեջ ունեն աղիքային խոցային հիվանդություն կամ դիվերտիկուլիտ: Հիվանդները, որոնք ունեն բարդացած դիվերտիկուլիտի նշաններ, ինչպիսիք են որովայնի ցավը, արյունահոսությունը և /կամ անսպասելի աղիների ակտիվության փոփոխումը զուգորդված ջերմության հետ, պետք է ստուգվեն վաղ դիվերտիկուլիտի հայտնաբերման համար, որը հնարավոր է լինի բարդացած ստամոքս-աղիքային թափածակումով:

4.2 Գերզգայունության ռեակցիաներ

Լուրջ գերզգայունության ռեակցիաները, ներառյալ անաֆիլաքսիան, եղել են արձանագրված Ակտեմրայի օգտագործման ժամանակ: Այդպիսի ռեակցիաները, հնարավոր է լինեն ծանր, և նույնիսկ մահացու, այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեցել են գերզգայունության ռեակցիաներ նախկինում, նույնիսկ, եթե իրենք ստացել են ստերոիդային կամ հակահիստամինային պրեմեդիկացիա: Եթե սկսվի անաֆիլաքսիկ կամ այլ լուրջ գերզգայունության ռեակցիա, Ակտեմրայի ներարկումը պետք է դադարեցվի, նշանակվի համապատասխան բուժում, իսկ Ակտեմրայի օգտագործումը մշտական հանվի: Մահացու անաֆիլաքսիա եղել է արձանագրած Ն/Ե Ակտեմրայի ժամանակ հետզրանցումային շրջանում:

4.3 Լյարդի ակտիվ հիվանդություններ և հեպատիտի վատթարացում

Ակտեմրայով բուժումը, մասնավորապես, եթե նշանակվում է MTX-ի հետ զուգորդված, հնարավոր է լինի լյարդային տրանսամինազների մակարդակի բարձրացումով, դրա համար պետք է լինել ուշադիր այն հիվանդների մոտ որոնք ունեն լյարդի ակտիվ հիվանդություն կամ լյարդի ախտահարում: Պետք է լինել զգոն այն հիվանդների հետ, որոնց մոտ ALT կամ AST $> 1.5 \times \text{ULN}$ է: Այն հիվանդները, որոնց ALT կամ AST $> 5 \times \text{ULN}$ -ն է, բուժումը սկսելը խորհուրդ չի տրվում:

ՌԱ հիվանդների մոտ ALT-ի և AST-ի մակարդակները պետք է հետևել ամեն 4րդ շաբաթից սկսած մինչև 8-րդը առաջի 6 ամսվա ընթացքում, ապա ամեն 12րդ շաբաթը: Իսկ երբ ALT կամ AST-ն բարձրանում է $> 3-5 \times \text{ULN}$ -ն, ինչը հաստատվում է կրկնվող թեստերով, ակտեմրայի ներարկումը պետք է դադարել:

ՀՅԻԱյով և պՅԻԱյով հիվանդների մոտ, ALT-ի և AST-ի մակարդակները պետք է ստուգել ակտեմրայի երկրորդ ներակման նախօրեին, որից հետո՝ պատշաճ կլինիկական ընթացակարգի համապատասխան:

4.4 Արյունաքանական շեղումներ

Ն/Ե ակտեմրայի (8 մգ/կգ) և MTXի զուգորդված նշանակման ժամանակ դիտվել են նեյտրոֆիլների և տրոմբոցիտների քանակի իջեցում: Այն հիվանդների մոտ, որոնք եղել են նախապես բուժված TNF անտագոնիստներով նկատվել է նեյտրոպենիայի զարգացման բարձր հավանականություն:

Այն հիվանդների մոտ, որոնք չեն եղել բուժված ակտեմրայով նախապես և $ANC < 2 \times 10^9/L$ ցածր է, խորհուրդ չի տրվում նշանակել ակտեմրա: Պետք է լինել զգոն եթե ակտեմրայով բուժում սկսելուց տրոմբոցիտների քանակը ցածր է ($100 \times 10^3/\mu L$ -ից ցածր): Իսկ այն հիվանդները, որոնց մոտ նկատվել է $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ կամ $< 50 \times 10^3/\mu L$ բուժումը շարունակելը խորհուրդ չի տրվում:

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

ՌԱ-ով հիվանդների մոտ նեյտրոֆիլները և տրոմբոցիտները պետք է վերահսկել բուժումը սկսելուց 4 և 8րդ շաբաթվա մեջ, իսկ դրանից հետո, ստանդարտ կլինիկական ուղեցույցներին համապատասխան:

ՀՅԻԱ-ով և պՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ, նեյտրոֆիլները և տրոմբոցիտները պետք է վերահսկել երկրորդ ներարկման ժամանակ և դրանից հետո՝ պատշաճ կլինիկական ընթացակարգին համապատասխան:

4.5 Ճարպերի ցուցանիշներ

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

Ճարպերի ցուցանիշների գնահատականը պետք է անել ակտեմրայով բուժումը սկսելուց հետո ամեն 4-8րդ շաբաթվա ընթացքում: Հիվանդներին պետք է բուժել տեղային հիպերլիպիդեմիայի կարգավորման ուղեցույցներին համապատասխան:

4.6 Նյարդային խափանումներ

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

4.7 Չարորակ նորագոյացություններ

Չարորակ նորագոյացությունների զարգացման վտանգը բարձր է ՌԱ-ով հիվանդների մոտ: Իմունոնոդոլյատոր դեղերը հնարավոր է բարձրացնեն դրանց առաջացման ռիսկը:

4.8 Պատվաստումներ

Կենդանի ինչպես նաև կենդանացված՝ ատտենուացված պատվաստումները չպետք է նշանակվեն ակտեմրայով բուժման հետ զուգահեռ, քանի որ դրա անվտանգությունը կլինիկական հետազոտություններում հաստատված չէ: Ռանդոմիզացված բաց-պիտակավորված հետազոտության մեջ այն հիվանդները, որոնք ստացել են ակտեմրա և MTX, ունեցել են լավ արձագանք երկու պատվաստումների հանդեպ և՛ 23-վալենտ պնևմոկոկալ պոլիսախարիդի, և՛ տետանուս տոքսոիդ պատվոտումների հանդեպ, որը եղել է համադրված այն հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են միայն MTX: Խորհուրդ է տրվում, բոլոր հիվանդներին, ներառյալ մեծահասակ և մանկական հասակի հիվանդները, ստանան իրենց պատվաստումները ըստ պլանավորված տեղային պատվաստումների ցուցակի մինչև ակտեմրայով բուժումը սկսելը: Կենդանի պատվաստումների և ակտեմրայի սկսելու ժամանակահատվածը պետք է լինի տեղային պատվաստումների ցուցակի համապատասխանացրած իմունոնոսուպրեսիվ բուժման ուղեցույցերի հետ:

4.9 Սիրտ անոթային հիվանդության զարգացման վտանգ

ՌԱ հիվանդները ունեն սիրտ անոթային հիվանդությունների զարգացման վտանգ և իրենց մոտ պետք է վերահսկել դրանց զարգացման դրդապատճառները (օրինակ արյան բարձր ճնշումը, հեպրլիպիդեմիան և այլն), ուղորդվելով տեղային ստանդարտ ուղեցույցներին:

4.10 TNF անտագոնիստների հետ զուգորդում

Քանի որ չկան հակտեմրայի և TNF անտագոնիստների կամ այլ ՌԱ-ի բիոլոգիական դեղերի հետ համակցված բուժման հետազոտություններ, խորհուրդ չի տրվում ակտեմրան զուգորդել TNF անտագոնիստների կամ այլ ՌԱ-ի բիոլոգիական դեղերի հետ:

4.11 Սոդայի պարունակություն

Այս դեղը պարունակում է 1.17 mmol (կամ 26.55 մգ) սոդա՝ հասնելով մինչև 1200մգ առավելագույն քանակի: Մա պետք է հաշվի առնել, եթե հիվանդների մոտ սոդայի օրական ընդունումը գտնվում է վերահսկման տակ: Ակտեմրայի այն դեղաչափերը, որոնք ցածր են 1025 մգ-ից, պարունակում են ավելի քիչ քան 1 mmol սոդա (23 մգ), այսինքն կարելի է համարել “սոդայից զուրկ են”:

4.12 Մակրոֆագների ակտիվացիոն համախտանիշ (MAS) հՅԻԱ-յի ժամանակ

MAS-ը կյանքին սպառնացող լուրջ հիվանդություն է, որը կարող է զարգանալ հՅԻԱով հիվանդների մոտ: Կլինիկական հետազոտություններում, ակտեմրան չի հետազոտվել այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեցել են ակտիվ MAS-ի դրվագներ:

4.13 Դեղի հետազոտություն

Որպեսզի բարելավվել բիոլոգիական դեղի հետազոտությունը, դեղի շուկայական անվանումը, ինչպես նաև բաց թողման համարը պետք է հստակ գրանցվի հիվանդի պատմության մեջ:

5. Անցանկալի երևույթներ

5.1 Դեղի անվտանգության պրոֆիլի ամփոփում ըստ ցուցումների

5.1.1 ՌԱ

Ամենա հաճախ արձանագրված անցանկալի երևույթները ակտեմրա դեղի օգտագործման ժամանակ՝ (հանդիպող մոնոթերապիայի կամ DMARDի համակցված բուժման ժամանակ), եղել է $\geq 5\%$ հիվանդների մոտ՝ վերին շնչառական ուղիների ինֆեկցիա, նազոֆարինգիտ, գլխացավ, բարձր արյան ճնշում և բարձր ALT-ի մակարդակ:

Ամենա լուրջ անցանկալի երևույթները եղել են ինֆեկցիաներ, դիվերտիկուլիտների բարդացում և գերզգայունության ռեակիաներ:

5.1.1.1 Ն/Ե Ակտեմրա ՌԱ-ի բուժման ժամանակ

5.1.1.1.1 Ինֆեկցիա

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

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

Ավելի երկարատև բուժում ստացող հիվանդների մոտ ընդհանուր վարակների (բակտերիալ, վիրուսային և սնկային) հաճախականության դեպքերի թիվը եղել է 4.7 դեպք՝ 100 հիվանդ/տարի: Գրանցված լուրջ վարակները, որոշ դեպքերում նաև մահվան ելքով, եղել են հետևյալը՝ թոքաբորբ, ցելուլիտ, հերպես զոստեր, զաստրոենտերիտ, սեպսիս և բակտերիալ արթրիտ: Գրանցվել են նաև ուղեկցող օպորտունիստիկական ինֆեկցիաների դեպքեր:

5.1.1.1.2 Այլ կողմնակի ռեակցիաներ

Օրգան համակարգ	Շատ բնորոշ	Բնորոշ	Ոչ բնորոշ
Արյան և լիմֆատիկ համակարգի հիվանդություններ		Լեկոպենիա Նեյտրոպենիա	
Էնդոկրին հիվանդություններ			Հիպոթիրոիդիզմ
Աչքի հիվանդություններ		Կոնյուկտիվիտ	
Ստամոքս աղիքային հիվանդություններ		Որովայնի ցավ, բերանի խորոչի խոցոտում, գաստրիտ	Ստոմատիտ, ստամոքսի խոց
Ընդհանուր հավնություններ և ներերկման հետ կապված վիճակներ	Ներարկման տեղի ոռակցիա	Ծայրամասային այտուց, գերզայունության ոռակցիա	
Ինֆեկցիաներ և թափանցումներ	Վերին շնչուղիների ինֆեկցիա	Ցելուլիտ, թոքաբորբ, բերանի հերպես, հերպես սիմպլեքս, հերպես զոստեր	Դիվերտիկուլիտներ
Լաբորատոր հետազոտության հետ կապված շեղումներ		Հեպատիկ տրանսամինազներ ի բարձրացում, քաշի կորուստ, ընդհանուր բիլիռուբինի բարձրացում*	
Մետաբոլիզմ և անուցման հետ կապված հիվանդություններ	Հիպերխոլեստերինեմի ա *		Հիպերտրիգլիցերիդեմիա
Նյարդային համակարգի հիվանդություններ		Գլխացավ, գլխապտույտ	
Երիկամների			Նեֆրոլիթիզ

հիվանդություններ			
Շնչուղիների, կրծքավանդակի և մեղիաստինալ հիվանդություններ		Հազ, դիսպնե	
Մաշկային և ենթամաշկի հյուսվածքի հիվանդություններ		Քոր, եղնջատենդ	
Անոթային հիվանդություններ		Արյան բարձր ճնշում	

* Ներառում է ցուցանիշների բարձրացում հայտնաբերված ռուտին լաբորատոր մոնիտորինգի հետևանքով (տես տեքստ ստորև)

5.1.1.1.3 Ներարկման ռեակցիաներ

6-ամիս տևողությամբ վերահսկման հետազոտություններում կողմնակի երևույթները կազմել են 6.9%՝ կապված ներարկման հետ (ներարկումից 24 ժամվա ընթացքում ակտեմրա (8մգ/կգ)+ DMARD ստացող հիվանդների խմբում մոտ և 5.1% պլացեբո ստացող հիվանդների: Ներարկման հետ կապված կողմնակի երևույթները եղել են հիպերտենզիայի էպիզոդներով: Ներակումից 24 ժամ անց կողմնակի երևույթներն էին գլխացավը և մաշկային երևույթները, որոնք չեն հանդիսանում ակտեմրայի ընդհատման պատճառ:

Անաֆիլակտիկ ռեակցիաների հաճախականությունը , որոնք զարգացել են 3,778 հիվանդներից 6-ի մոտ (0.2%), եղել է մի քանի անգամ ավելի բարձր 4 մգ/կգ դեղաչափի ներարկման ժամանակ քան 8 մգ/կգ-ին ներարկման ժամանակ: Կլինիկորեն հաստատված զերզայունության ռեակցիաները կախված ակտեմրայով բուժման հետ, որը պահանջել է բուժման ընդհատում, եղել են արձանագրված 3778 հիվանդից 13-ի մոտ (0.3%), ովքեր բուժվել են ակտեմրայով ստուգիչ և բաց- պիտակավորված (open labeled) կլինիկական հետազոտություններում: Այս ռեակցիաները ընդհանուր առմամբ նկատվել են երկրորդ կամ հինգերորդ ակտեմրայի ներարկման ժամանակ: Մահացու անաֆիլաքսիա արձանագրվել է Ն/Ե Ակտեմրայով բուժման ժամանակ, երբ այն գրանցվել էր:

5.1.1.1.4 Թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդություններ

Թոքերի ֆունկցիայի խանգարումը հնարավոր է ավելացնի վարակների զարգացման հավանականությունը: Եղել են հետմարկետինգային զեկույցներ թոքային ինտերստիցիալ հիվանդությունների մասին (ներառյալ թոքերի բորբոքումը և թոքերի ֆիբրոզը), որոշ դեպքերում նույնիսկ մահացու էլքով:

5.1.1.1.5 Իմունոգենություն

Ընդհանուր թվով 2,876 հիվանդ եղել են ստուգված Ակտեմրայի հակամարմինների առկայության համար 6 ամիս տևողությամբ ստուգիչ կլինիկական հետազոտություններում ; 46 հիվանդներից (1.6%) 6 ի մոտ զարգացել են հակամարմիններ Ակտեմրայի հակամարմինների հանդեպ և եղել է բժշկականորեն հաստատված գերզգայունության ռեակցիաներ; այս թվից 5-ի մոտ եղել է բուժման մշտական դադար: Հիվանդներից 30 -ի (1.1%) մոտ զարգացել են չեզոքացման հակամարմիններ:

5.1.1.1.6 Չարորակ նորագոյացություններ

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

5.1.2 ՊՅԻԱ

Ընդհանուր առմամբ, հիմնական կողմնակի ռեակցիաները պՅԻԱյի ժամանակ հանդիպող եղել են նույնը , ինչպես և ՌԱ-յով հիվանդների մոտ:

5.1.2.1 ՆԵ Ակտեմրա պՅԻԱյի ժամանակ

Տոցիլիզումաբի անվտանգությունը պՅԻԱյի ժամանակ ուսումնասիրվել է 2-ից 17 տարեկան 188 հիվանդների մոտ: Ընդհանուր առմամբ հիվանդ/տարի թիվը եղել է 184.4: Հիմնական կողմնակի ազդեցությունները եղել են նույնը, որոնք հանդիպել են Ակտեմրայով բուժման ժամանակ ՌԱ-ով և հՅԻԱ-յով հիվանդների մոտ: Ի համեմատ ՌԱ հիվանդ մեծահասակների նազոֆարինգիտների թիվը, գլխացավերը, սրտխառնոցը և նեյտրոֆիլների քանակի իջեցումը պՅԻԱ-յով հիվանդների մոտ հանդիպել է ամենա հաճախ դեպքերում: Իսկ խոլեստերոլի ցուցանիշների բարձրացումը արձանագրվել է պՅԻԱ ժամանակ ավելի քիչ քան ՌԱ հիվանդների մոտ Ակտեմրայով բուժվելիս:

5.1.2.1.1 Ինֆեկցիաներ

Ինֆեկցիաների թիվը, որը նկատվել է տոցիլիզումաբով բուժման ժամանակ եղել է 163.7` 100 հիվանդ/տարի համադրությամբ: Հիմնական բնորոշ արձանագրվող դեպքերը եղել են նազոֆարինգիտ և վերին շնչուղիների ինֆեկցիաները: Լուրջ ինֆեկցիայիների հանդիպելու հաճախությունը թվով եղել է ավելի շատ այն հիվանդների մոտ, ում մոտ քաշը եղել է <30 կգ և որոնք ստացել են 10 մգ/կգ տոցիլիզումաբ որպես բուժում (12.2` 100 հիվանդ/տարի) ի համեմատ այն հիվանդների ում մոտ քաշը եղել է ≥ 30 kg, որոնք ստացել են 8 մգ/կգ տոցիլիզումաբ (4.0` 100 հիվանդ/տարի): Ինֆեկցիաների քանակը, որը բերել է դեղաչափի ընդհատման թվով եղել է ավելի բարձր <30 կգ քաշ ունեցող հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են 10 մգ/կգ բու-ում (21.4%) ի համեմատ ≥ 30 կգ քաշ ունեցող հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են 8 մգ/կգ տոցիլիզումաբով բուժում (7.6%):

5.1.2.1.2 Ներարկման Ռեակցիաներ

պՅԻԱ-յով հիվանդների մոտ, ներարկման վերաբերվող ռեակցիաները բնորոշվում են իբրև այն բոլոր դեպքերը, որոնք տեղի են ունենում ներերկումից հետո առաջին 24 ժամվա ընթացքում: Տոցիլիզումաբ ստացող խմբում, 11 հիվանդներ (5.9%) ունեցել են ներարկման հետ կապված ռեակցիաներ և 38 հիվանդի (20.2%) մոտ առաջացել է առնվազն մեկ դեպք առաջին 24 ժամվա ընթացքում ներարկումից հետո: Ներարկման ժամանակ ամենա հաճախ հանդիպող ռեակցիաները եղել են զլխացավը, սրտխառնոցը և արյան ճնշման իջեցումը, իսկ 24 ժամվա ընթացքում ամենա հաճախը հանդիպել են զլխապտույտը և արյան ճնշման իջեցում: Ընդհանուր առմամբ, այն կողմնակի ազդեցության դեպքերը, որոնք հանդիպել են առաջին 24 ժամվա ընթացքում եղել են նույնը, որոնք հանդիպել են ՌԱ և հՅԻԱյով հիվանդներին բուժելիս:

Կլինիկորեն լուրջ գերզգայունության ռեակցիաներ, որոնք կապված են եղել տոցիլիզումաբի ընդունման հետ, և որոնց հետևանքով դադարեցվել է բուժումը, արձանագրված չեն եղել:

5.1.2.1.3 Իմունոգենություն

Մեկ հիվանդի մոտ, որը եղել է տոցիլիզումաբի 10 մգ/կգ < 30 կգ դոզա ստացող խմբում, զարգացել են դրական հակա-տոցիլիզումաբի նկատմամբ հակամարմիններ, առանց գերզգայունության ռեակցիայի զարգացման, և որպես հետևանք, նա հանվել է հետազոտությունից :

5.1.2.1.4 Նեյտրոֆիլներ

Ամենօրյա լաբորատոր մոնիտորինգի ժամանակ, ամբողջ տոցիլիզումաբ ստացող հիվանդների մոտ նեյտրոֆիլների քանակի իջեցումը $1 \times 10^9/L$ թվից ներքև հանդիպել է 3.7% հիվանդների մոտ:

5.1.2.1.5 Տրոմբոցիտներ

Ամենօրյա լաբորատոր մոնիտորինգի ժամանակ ամբողջ տոցիլիզումաբ ստացող հիվանդների մոտ 1%-ը ունեցել են տրոմբոցիտների իջեցում մինչև $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ առանց արյունահոսության:

5.1.2.1.6 Հեպատիկ տրանսամինազների բարձրացում

Ամենօրյա լաբորատոր մոնիտորինգի ժամանակ ամբողջ տոցիլիզումաբ ստացող հիվանդների մոտ 3.7%ի մոտ նկատվել է ALT կամ ASTի բարձրացում 3.7% և <1% համապատասխան:

5.1.2.1.7 Ճարպերի ցուցանիշներ

Ամենօրյա լաբորատոր մոնիտորինգի ժամանակ ամբողջ տոցիլիզումաբ ստացող հիվանդների թվի մոտ միայն մեկ հիվանդի (0.5%) մոտ նկատվել է ընդհանուր խոլեստերոլի բարձրացում $>1.5-2 \times ULN$ և մեկ հիվանդի մոտ (0.5%)՝ ցածր խտության լիպիդների բարձրացում $>1.5-2 \times ULN$:

5.1.3 ՀՅԻԱ

Ն/Ե ակտեմրայի անվտարգության պրոֆիլը հՅԻԱյի բուժման ժամանակ ուսումնասիրվել է 2ից 7 տարեկան հասակի 112 հիվանդների մոտ: 12-րդ շաբաթվա կրկնակի կույր, ստուգիչ փուլում 75 հիվանդ ստացել են տոցիլիզումաբ (8 մգ/կգ կամ 12 մգ/կգ՝ կաղված մարմնի

քաշից): 12րդ շաբաթվանից հետո ակտեմրա դեղին անցնելու պես, հիվանդության վատթարացման համար հիվանդները եղել են բուժված բաց երկարացված փուլում:

Ընդհանուր առմամբ, կողմնակի ազդեցության դեպքերի թիվը հՅԻԱ-յի հիվանդների մոտ եղել է նույնքան, որքան գրանցվել է ՌԱ-յով հիվանդների մոտ: Ի համեմատ մեծահասակ ՌԱ-յով հիվանդների մոտ, որոնք բուժվել են տոցիլիզումար, հՅԻԱ-յով հիվանդները ունեցել են բարձր հաճախականությամբ հանդիպող նագոֆարինգիտ, նեյտրոֆիլների քանակի իջեցում, հեպատիկ տրանսամինազների բարձրացում և լուծ: Խոլեստերոլի բարձրացման դեպքերի թիվը եղել է ավելի պակաս քանակությամբ, քան ՌԱ-յով հիվանդների մոտ:

Ընդհանուր առմամբ, հՅԻԱ-յով հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են ակտեմրա, ամենահաճախ կողմնակի ազդեցության դեպքերը եղել են նույնքան, որքան ՌԱ-յով հիվանդների մոտ:

5.1.3.1 Ինֆեկցիաներ

Կլինիկական հետազոտության 12րդ շաբաթում, բոլոր ինֆեկցիաների հաճախականության դեպքերը Ն/Ե ակտեմրա ստացող հիվանդների խմբում եղել է 344.7 ամեն 100 հիվանդ/տարվա համեմատ պլացեբո խմբում: Բաց-պիտակավորված ընդլայնված հետազոտությունում, ընդհանուր ինֆեկցիաների թիվը եղել է 306.6 ամեն 100 հիվանդ-տարի հաշված: Այս նույն 12-շաբաթում ստուգիչ խմբում, լուրջ ինֆեկցիաների թիվը Ն/Ե ակտեմրայի խմբում եղել է 11.5 ամեն 100 հիվանդ/տարի: Բաց պիտակավորված ընդլայնված հետազոտության մեջ լուրջ ինֆեկցիաների թիվը մնացել է կայուն՝ 11.3 ամեն 100 հիվանդ/տարի համեմատ: Զեկուցված լուրջ ինֆեկցիաները եղել են նույն թվի որքան որ ՌԱ-յով հիվանդների մոտ՝ ջրծաղիկի դեպքերը և միջին ականջաբորբի դեպքերը գումարած:

5.1.3.2 Ներարկման հետ կապված ռեակցիաներ

հՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ, ներարկման հետ կապված ռեակցիաները այն դեպքերն են, որոնք զարգանում են ակտեմրայի ներարկումից առաջին 24 ժամվա մեջ: 12րդ շաբաթվա ստուգիչ կլինիկական հետազոտության մեջ, ակտեմրայի խմբի հիվանդների 4%-ը ունեցել այդ ռեակցիաները: Եղել է նաև մեկ դեպք (*angioedema*) համարվել է լուրջ և կյանքին սպառնացող և այդ հիվանդը դադարել է բուժումը:

Ակտեմրայի խմբում հիվանդների 16%-ը ունեցել են ռեակցիաներ ներարկումից առաջին 24 ժամվա ընթացքում համեմատ պլացեբո խմբի հիվանդների 5.4%-ի հետ 12-րդ շաբաթյա կլինիկական հետազոտության ընթացքում: Ակտեմրայի խմբում հայտնաբերված ռեակցիաները եղել են՝ ցան, եղնջացան, լուծ, էպեհաստրիկ անհնգատություն, հեղացավ և գլխացավ: Ռեակցիաների դեպքերի մեջ եղել է մեկ լուրջ եղնջացան:

Կլինիկորեն լուրջ հերզոայունության ռեակցիաները, որոնք եղել են ասոցացված Ն/Ե ակտեմրայի ներարկման հետ և որոնք պահանջել են բուժման դադարեցում եղել են զեկուցված <1% հիվանդների մոտ (112-ից), որոնք ստացել են Ն/Ե ակտեմրա ստուգիչ և բաց պիտակավորված կլինիկական խմբում:

5.1.3.3 Իմունոգենություն

Ն/Ե ակտեմրա ստացող հՅԻԱ-յի մեկ խմբում բոլոր 112 հիվանդների մոտ ստուգվել է ակտեմրայի հանդեպ հակամարմինների մակարդակը համեմատ նախնականին: Երկու հիվանդների մոտ զարգացել է ակտեմրայի հանդեպ հակամարմիններ, որից մեկը ունեցել է գերզգայունության ռեակցիա և հետազոտությունից հանվել է: Ակտեմրայի հանդեպ հակամարմինների զարգացման մակարդակը հնարավոր է լինի թերազնահատված, քանի որ ակտեմրան կարող է մտնել այլ դեղերի հետ փոխազդեցության մեջ և երեխաների մոտ նկատվի դեղի ավելի բարձր խտություն քան մեծահասակների մոտ:

5.1.3.4 Նեյտրոֆիլներ

Ամենօրյա լաբորատոր հետազոտությունների ընթացքում հՅԻԱ-յով հիվանդների մոտ 12-շաբաթյա կլինիկական հետազոտություններում նեյտրոֆիլների քանակը եղել է $1 \times 10^9/l$ -ից ցածր 7% հիվանդների մոտ Ն/Ե ակտեմրայի խմբում, իսկ պլացեբո խմբում՝ ոչ:

Բաց պիտակավորված կլինիկական հետազոտություններում նեյտրոֆիլների քանակի իջեցում $1 \times 10^9/l$ -ից ցածր եղել է Ն/Ե ակտեմրա ստացող խմբի 15% հիվանդների մոտ:

52-շաբաթյան կլինիկական հետազոտության ժամանակ նեյտրոֆիլների մակարդակը $1 \times 10^9/L$ -ից ցածր եղել է ենթամաշկային ակտեմրա ստացող 23.5% հիվանդների մոտ:

5.1.3.5 Տրոմբոցիտներ

Ամենօրյա լաբորատոր հետազոտությունների ընթացքում 12-շաբաթյա կլինիկական հետազոտությունում հՅԻԱ-յով պլացեբո խմբի հիվանդների 3%-ի և Ն/Ե ակտեմրա ստացող հիվանդների 1%-ի մոտ տրոմբոցիտների իջեցում եղել է մինչև $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

Բաց պիտակավորված կլինիկական հետազոտության ժամանակ տրոմբոցիտների քանակի իջեցումը $100 \times 10^3/\mu l$ -ից ցածր նկատվել է Ն/Ե ակտեմրա ստացող 3%-ի մոտ, առանց արյունահոսության դեպքերի:

5.1.3.6 Լյարդային տրանզամինազների բարձրացում

Ամենօրյա լաբորատոր հետազոտությունների ընթացքում հՅԻԱ-յով հիվանդների մոտ 12-շաբաթյա կլինիկական հետազոտություններում ALT-ի կամ AST $\geq 3 \times ULN$ նկատվել է Ն/Ե ակտեմրա ստացող խմբի հիվանդների 5% և 3% հիվանդների մոտ համապատասխան, առանց դրա պլացեբո խմբում:

Բաց պիտակավորված կլինիկական հետազոտությունում, ALT կամ AST բարձրացումը $\geq 3 \times ULN$ հաղնիպել է Ն/Ե ակտեմրա ստացող հիվանդների 12% և 4%ի մոտ համապատասխան:

5.1.3.7 Իմունոգլոբուլին G (IgG)

IgG-ի մակարդակը իջել է բուժման ընթացքում: Դրա իջեցումը նախնական մակարդակի համեմատ համընթացել է 15 հիվանդների մոտ հետազոտության նույն ժամանակատվածում:

5.1.3.8 Ճարպերի ցուցանիշներ

Ամենօրյա լաբորատոր հետազոտությունների ընթացքում 12-շաբաթյա կլինիկական հետազոտություններում հիվանդների 13.4% և 33.3%-ը ունեցել են ցածր խտության խոլեստերոլի բարձրացում մինչև ≥ 130 mg/dL, իսկ ընդհանուր խոլեստերոլի մակարդակը հասել է ≥ 200 mg/dL համապատասխան:

6. Դեղային և այլ փոխազդեցություններ

Փոխազդեցության դեպքեր եղել են միայն մեծահասակների մոտ:

Շաբաթական մեկ անգամյա ակտեմրայի 10 մգ/կգ դեղաչափով միայնակ օգտագործումը չի ունեցել վիճագրակայնորեն հավաստի ազդեցություն MTX ազդեցության վրա:

Բնակչության ֆարմակոկինետիկ անալիզ չի հայտնաբերել որևէ ազդեցություն MTX-ի, ոչ ստերոիդ հակաբորբոքային (NSAIDs) կամ կորտիկոստերոիդային դեղերի ազդեցության վրա: Հիվանդների մոտ չի նկատվել ազդեցություն ստերոիդների կումուլատիվ դեղաչափի հանդեպ: Ակտեմրան չի հետազոտվել TNF անտագոնիստների կամ այլ կենսաբանական դեղերի հետ: Խորհուրդ չի տրվում ակտեմրան օգտագործել այլ կենսաբանական ազեոնների հետ:

Լյարդային CYP450 հորմոնի արտազատումը ընկճվում է այնպիսին ցիտոկինների ազդեցության ժամանակ, ինչպիսին է IL-6, որը բերում է քրոնիկ բորբոքման զարգացմանը: Այսպիսով, CYP450 արտազատումը կարող է փոխվել, երբ նշանակվում է ցիտոկին նվազեցնող բուժում, ինչպիսինն ակտեմրայով բուժումն է:

In vitro հետազոտություններում, կատարված մարդու հեպատոցիտների վրա հայտնաբերվել է, որ IL-6-ը բերում է CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 և CYP3A4 ֆերմենտների արտազատման նվազեցմանը: Ակտեմրան կարգավորում է այս ֆերմենտի արտազատումը:

ՌԱ-ով հիվանդների մոտ, սիմվաստատինի մակարդակը (CYP3A4) եղել է իջեցված 57%-ով մեկ ակտեմրայի եզակի դեղաչափի ներերկումից մեկ շաբաթ անց, որը եղել է նույնը կամ մի փոքր բարձր քան նկատվել է առողջների մոտ:

Ակտեմրայից սկսելուց առաջ կամ դադարելուց, հիվանդները ընդունում էին դեղեր, որոնք անհատական բուժման համար էին և ունեին շրջանառվում էին CYP450 3A4, 1A2 կամ 2C9-ով (օրինակ՝ ատորվաստատին, կալցիումական ուղիների պաշարիչներ, տեոֆիլին, վարֆարին, ֆենաբրոկումոն, ֆենիտոին, ցիկլոսպորիններ կամ բենզոդիազեպին) պետք է լինեն վերահսկողության տակ, քանի որ հնարավոր է դեղաչափի բարձրացում՝ ապահովելու համար բուժական ազդեցությունը: Ունենալով երկար կիսադուրսբերման պարբերություն ($t_{1/2}$), ակտեմրայի ազդեցությունը CYP450 ֆերմենտների ակտիվության վրա հնարավոր է պահպանվի մի քանի շաբաթ բուժումը դադարելուց հետո:

7. Օգտագործում <<հատուկ>> բնակչության մոտ

7.1 Հղիություն

Չկա համապատասխան տեղեկություն ակտեմրայի օգտագործման վերաբերյալ հղի կանանց մոտ: Կենդանիների մոտ օգտագործումը բերել է ինքնաբեր վիժման/էմբրո-ֆետալ մահի բարձր դեղաչափերի դեպքում: Մարդու հանդեպ պոտենցիալ վտանգը անհայտ է:

Ակտեմրան չպետք է օգտագործել հղիության ժամանակ, եթե չկա դրա անհրաժեշտությունը:

7.2 Վերարտադրողական տարիքի կանայք

Կանայք, որոնք ունեն հղանալու պոտենցիալ, պետք է օգտագործեն արդյունավետ հակաբեղմնավորիչներ բուժման ընթացքում և 3 ամիս դրա դադարելուց հետո մ:

7.3 Կրծքով կերակում

Հայտնի չէ ակտեմրայի կրծքի կաթովարտագատման մասին: Դա չի ուսումնասիրվել նաև կենդանիների մոտ: Կրծքով կերակրման շարունակելու կամ դադարեցնելու որոշումը պետք է ընդունել՝ հաշվի առնելով կրծքով կերակրման օգուտը երեխայի և ակտեմրայի բուժման արդյունավետությունը հիվանդի մոտ:

7.4 Պտղաբերություն

Հասանելի ոչ կլինիկական տեղեկատվության հիման վրա, ակտեմրան չի ազդում պտղաբերության վրա:

7.5 65 տարեկան և բարձր տարիքի հիվանդների մոտ օգտագործում

65 տարեկան և բարձր տարիքի հիվանդների մոտ ակտեմրայի նշանակման դեղաչափի վերանայման կարիք չկա:

7.6 Երիկամի ֆունկցիայի խանգարում

Մանկական հասակի, ՌԱ-յով հիվանդների մոտ, որոնք ունեն երիկամի ֆունկցիայի խանգարում, չկա ակտեմրայի դեղաչափի վերանայման կարիք:

Երիկամի ֆունկցիան պետք է ուշադիր վերահսկել բոլոր հիվանդների մոտ, եթե առկա են ծանր երիկամային հիվանդություններ և մանուկ հիվանդների մոտ, միջինից-ծանր երիկամային հիվանդություններ ունեցող երեխա հիվանդների մոտ; ակտեմրան այս հիվանդների մոտ չի ուսումնասիրվել:

7.7 Լյարդային հիվանդություններ

Ակտեմրան չի ուսումնասիրվել լյարդային խնդիրներ ունեցող հիվանդների մոտ, ինչի համար էլ դեղաչափերի խորհուրդներ տալ հնարավոր չեն:

7.8 Մանկական հիվանդներ

Ն/Ե ակտեմրայի անվտանգությունը և արդյունավետությունը չի ուսումնասիրվել երկու տարեկանից ցածր երեխաների մոտ ցանկացած ցուցման համար: Ի հավելումն, ակտեմրայի անվտանգությունը և արդյունավետությունը չի ուսումնասիրվել ստորև ներկայացված բնակչության մոտ.

- ՌԱ՝
 - Ն/Ե ակտեմրա: Երեխաներ 18 տարեկանից ցածր տարիքի մոտ
- պՅԻԱ՝
 - Ն/Ե ակտեմրա: Երեխաներ 2 տարեկանից ցածր
- հՅԻԱ՝
 - Ն/Ե ակտեմրա: Երեխաներ 2 տարեկանից ցածրների մոտ:

Այսպիսով, ակտեմրան այս տարիքի երեխաների մոտ խարհուրդ չի տրվում նաշանակել:

8. Դեղաչափավորումը և օգտագործումը

8.1 Ն/Ե ակտեմրա

8.1.1 ՌԱ

Ակտեմրայի խորհուրդ տրվող դեղաչափը ՌԱ հիվանդ մեծահասակների մոտ կազմում է 8 մգ/կգ մարմնի քաշի, բայց ոչ ավելի քան 800 մգ, որը պետք է նշանակվի ամեն 4 շաբաթը մեկ որպես 1-ժամանոց ներարկում, մեկական Ն/Ե կաթիլային ներարկում:

- Ակտեմրան կարելի է նշանակել մեթոտրեքսատի հետ զուգահեռ կամ մոնոթերապիայում եթե ՄԹՄ-ի հանդեպ առկա է անտանելիություն կամ եթե ՄԹԲ օգտագործումը անհամապատասխան է:
- Ակտեմրան չի ուղումնասիրվել TNF անտագոնիստների կամ այլ ՌԱ-յի կենսաբանական դեղերի հետ համատեղ: Խորհուրդ չի տրվում ակտեմրայի օգտագործումը այլ կենսաբանական դեղերի հետ:

8.1.2 Դեղաչափի ընդհանուր խորհուրդներ

Խորհուրդ չի տրվում Ակտեմրայի բուժումը այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն՝

- Ցածր նեյտրոֆիլների քանակ, բացարձակ նեյտրոֆիլների քանակը (ANC) ավելի քիչ է քան $2 \times 10^9/l$: Այն հիվանդների մոտ, ում մոտ զարգացել է ANC $< 0.5 \times 10^9/l$, բուժման շարունակելը խորհուրդ չի տրվում:
- Պետք է լինել զգոն, երբ ակտեմրայի նշանակումը սկսվում է այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն ցածր տրոմբոցիտների մակարդակ (օրինակ տրոմբոցիտների քանակը հաշվարկվում է $100 \times 10^3/\mu l$ -ից ցածր): Այն հիվանդների մոտ, որոնց մոտ զարգացել է

տրոմբոցիտների քանակ ավելի ցածր, քան $<50 \times 10^3/\mu\text{l}$, բուժման շարունակելը խորհուրդ չի տրվում:

- Պետք է ուշադիր լինել երբ նշանակվում է ակտեմրան այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն ավանին ամփնոտրանսֆրանզների կամ ասպարտատ ամփնոտրանսֆերանզների բարձր մակարդակ (AST) $>1.5 \times$ նորմալի վերին սահմանից (ULN): Այն հիվանդների մոտ, որոնց սկզբնական ALT կամ AST մակարդակը եղել է $>5 \times$ ULN, բուժման սկեյը խորհուրդ չի տրվում: ALT-ի կամ AST-ի բարձրացումները >3 -ից $5 \times$ ULN, ակտեմրայի բուժումը պետք է ընդհատվի:
- Դեղաչափի իջեցումը 8 մգ/կգ-ից 4 մգ/կգ խորյուրդ է տրվում այն դեպքերի համար, որոնք պետք են որոշակի լաբորատոր տվյալների շեղումների ժամանակ, որոնք ներառում են լյարդի քնզիմների, նեյտրոպենիայի, և տրոմբոցիտոպենիայի ժամանակ:

8.1.3 Օգտագործման ընդհանուր դրույթները Ն/Ե օգտագործման ժամանակ

Ակտեմրայի կոնցենտրացիան Ն/Ե ներակելիս պետք է լինի նոսրացրած մինչև 100 մլ, առողջապահական մասնագետի կողմից ասեպտիկ պայմաններում:

- 100 մլ ներարկվող bag, դուրս քաշել 0.9% (9 մգ/մլ) ստերիլ, ոչ պիրոզեն ադալուծույթ ներարկման համար այնպիսի քանակի, որը կլինի հավասար ակտեմրայի այնպիսի քանակի որը կհամապատասխանի ակտեմրայի դեղաչափին՝ հաշվարկված այդ հիվանդի համար ասեպտիկ պայմաններում: Դեղի վերջնաժամկետը պետք է լինի ճիշտ ստուգված մինչև դեղի ներարկելը:
- Դանդաղ ավելացնել ակտեմրայի կոնցենտրատը ներարկվող Ն/Ե կաթիլային լուծույթի մեջ: Խառնելու համար նրբորեն պտտել սիստեման՝ բացառելու համար փրփուրներ:
- Պարենտերալ դեղերը պետք է լինեն զգուշորեն ստուգված՝ բացառելու հավելյալ մասնիկների առկայությունը կամ ներարկվող լուծույթի գույնի փոփոխությունը մինչև ներարկելը: Միայն այն լուծույթները, որոնք թափանցիկ են, թույլ դեղնավուն 2 և ազատ են տեսանելի մասնիկներից, պետք է լինեն նոսրացրած մինչև ներարկելը:
- Ամբողջովին նոսրացրած ակտեմրայի լուծույթը նախատեսված ներարկման համարկարելի է պահել $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ կամ սենյակային ջերմաստիճանում (եթե նոսրացվել է հսկողության տակ և ապահով ասեպտիկ պայմաններում) մինչև 24 ժամ և պետք է լինի պահպանված լույսից: Ակտեմրայի լուծույթները չեն պարունակում հավելումներ, և դրա համր էլ չօգտագործված դեղը, որը մնում է սրվակի մեջ չպետք է օգտագործվի:
- Հասցրեք ակտեմրայի լուծույթը սենյակային ջերմաստիճանի մինչև ներարկելը:
- Ներարկումը պետք է տևի 60 րոպե և պետք է օգտագործել համապատասխան ներարկման պարագաներով: Չօգտագործել շիթային ներարկում:
- Ակտեմրան պետք է օգտագործել նույն Ն/Ե -ին պարագաներով, որոնք նախատեսված են այլ դեղ ստանալու համար: Չկան համատեղելիության կամ բիոքիմիական հետազոտություններ՝ գնահատելու համար ակտեմրայի կոմբինացված օգտագոնծումը այլ դեղերի հետ զուգընթաց:

Հավելյալ տեղեկության համար տես <<Քայլ – առ-Քայլ Դեղաչափում>>ն <<Ակտեմրայի դեղաչափման և օգտագործման ուղեցույց>> գրկույթները:

8.2 պՅԻԱ

Հիվանդի դեղաչափմանը և օգտագործմանը վերաբերվող հավելյալ տեղեկատվության համար տես <<Քայլ – առ-Քայլ Դեղաչափում>>ն <<Ակտեմրայի դեղաչափման և օգտագործման ուղեցույց>> գրկույթները :

Բուժումը պետք է լինի կատարվի առողջապահական մասնագետի կողմից, որը ունի պՅԻԱ-յի ախտորոշման և բուժման փորձ: Բոլոր հիվանդները, որոնք բուժվել են ակտեմրայով պետք է տալ Հիվանդի Քարտ թերթիկը:

8.2.1 Ն/Ե ակտեմրայի օգտագործումը պՅԻԱ-յի ժամանակ

Երկու տարեկանից բարձր հիվանդների ցուցված դեղաչափը 8 մգ/կգ մեկ անգամ 4 շաբաթը մեկ այն հիվանդների մոտ, որոնց քաշը հավասար է կամ ավել է 30 կգ-ից կամ 10 մգ/կգ 4շաբաթը մեկ անգամ եթե մարմնի քաշը ավելի քիչ է քան 30 կգ: Դեղաչափը պետք է հաշվարկել ամեն ներարկումից առաջ՝ չափելով մարմնի քաշը: Դեղարափի փոփոխությունը պետք է լինի մարմնի քաշի փոփոխման հետ համապատասխան:

Ն/Ե ակտեմրայի անվտանգությունը և արդյունավետությունը 2տարեկանից ցածր երեխաների մոտ չի հետազոտվել: Չկա հասանելի տեղեկություն:

Դեղաչափի ընդհատումը խորհուրդ է տրվում պՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ հետևելյալ լաբորատոր շեղումների ժամանակ, որոնք ներկայացված են ստորև ներկայացրած աղյուսակում: Եթե համապատասխանում է ՄՏՔ-ի և/կամ այլ դեղերի դեղաչափը պետք է լինի համապատասխանացրած կամ դադարած և տոցիլիզումաբի դեղաչափումը կանգնացնել մինչև կլինիկական վիճակը չլինի գնահատված: Քանի որ կան շատ կողմնակի հիվանդություններ , որոնք կարող են շեղել լաբորատոր տվյալները պՅԻԱ-յի ժամանակ, տոցիլիզումաբի օգտագործման ընդհատումը՝ հիմնված լաբորատոր տվյալների վրա, պետք է լինի կլինիկորեն հիմնված ամեն մի հիվանդի համար:

Ակտեմրայի դեղաչափի իջեցումը՝ հիմնված լաբորատոր հետազոտությունների տվյալների վրա, չի ուսումնասիրվել պՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ: Ն/Ե ակտեմրան պՅԻԱ դեղաչափի փոփոխությունը՝ լաբորատոր շեղումների հիման վրա, ներկայացված է ավելի մանրամասնորեն այս ուղեցույցի <<Լաբորատոր տվյալներ>> մասում:

Հասանելի տվյալները առաջարկում են որ կլինիկական բարելավումը նկատվել է ակտեմրայի ներարկումից առաջին 12 շաբաթվա ընթացքում: Բուժման շարունականությունը պետք է լինի ուշադիր ուսումնասիրված հիվանդների մոտ, որոնք այս ժամանակահատվածում չեն ունենում լավացման ցուցանիշներ:

Ն/Ե ակտերայի նենարկումը պՅԲԱ յի ժամանակ		
Նոսրացումից հետո, Ն/Ե ակտերան հՅԲԱյի, պՅԲԱյի հիվանդների մոտ պետք է ներարկել որպես ներերակային ներարկում 1 ժամվա ընթացքում		
պՅԲԱյով հիվանդի քաշը	պՅԲԱյով հիվանդներ ≥ 30 կգ քաշով	պՅԲԱյով հիվանդներ < 30 կգ քաշով
Ակտերայի նոսրացում	Ակտերան պետք է լինի նոսրացրած 100 մլ վերջնական ծավալով ստերիլ, որ պերոզեն նատրիումի քլորիդի 9 մգ/մլ (0.9%) լուծույթում նախատեսված ՆԵ ներարկման համար օգտագործելով ասեպտիկ տեխնիկա	Ակտերան պետք է նոսրացնել 50մլ վերջնական ծավալի ստերի, ոչ պիրոզեն նատրիումի քլորիդի 9 մգ/մլ (0.9%) լուծույթում ՆԵ ներարկման լուծույթում, օգտագործելով ասեպտիկ տեխնիկա
Մինչև ներարկման Ակտերայի նոսրացման ուղղություններ	Դուրս քաշեք 9մգ/մլ (0.9%) ստերիլ որ պիրոզեն նատրիումի քլորիդի 100 մլ-նոց լուծույթից այնպիսի ծավալ, որը կլինի հավավասար Ակտերայի դեղաչափին՝ հաշվարկված այդ հիվանդի համար, ասեպտիկ պայմաններում: Ակտերայի անհրաժեշտ քանակը (0.4 մլ/կգ) պետք է դուրս հանել սրվակից և ներարկել 100 մլ-անոց ներակման համար նախատեսված լուծույթի մեջ: Հենց այս լուծույթը պետք է լինի ներարկվող 100 մլ վերջնական ծավալը: Նրբորեն շրջեք այն , որպեսզի լուծույթները խառնվել կանխարգելու փրփռումը:	Դուրս քաշեք 9մգ/մլ (0.9%) ստերիլ որ պիրոզեն նատրիումի քլորիդի 50 մլ-նոց լուծույթից այնպիսի ծավալ, որը կլինի հավավասար Ակտերայի դեղաչափին՝ հաշվարկված այդ հիվանդի համար, ասեպտիկ պայմաններում: Ակտերայի անհրաժեշտ քանակը (0.6 մլ/կգ) պետք է դուրս հանել սրվակից և ներարկել 50 մլ-անոց ներակման համար նախատեսված լուծույթի մեջ: Հենց այս լուծույթը պետք է լինի ներարկվող 50 մլ վերջնական ծավալը: Նրբորեն շրջեք այն , որպեսզի լուծույթները խառնվեն կանխարգելու փրփռումը:
* Ուշադրություն՝ Ակտերային ենթամաշկային ձևը նախատեսված չէ ներրակային ներարկման համար:		

8.2.2 Ընդհանուր դրույթներ ակտերայի Ն/Ե ընդունման համար

- Օգտագործման ժամկետը միշտ պետք է լինի ստուգված
- Պարենտերալ օգտագործվող դեղերը պետք է լինեն ստուգված տեսանելի հավելյալ մասնիկներ բացառելու կամ գունավորման փոփոխություններ հայտնաբերելու համար: Միայն այն լուծույթնորը, որոնք պարզ և թափանցիկ են, ունենն թեթև դեղնավուն գունավորում և չունեն տեսանելի հավելյալ մասնիկներ կարող են լինել նոսրացրած:
- Ամբողջովին նոսրացրած ակտերայի լուծույթը՝ նախատեսված ներարկման համար, պետք է պահել $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ կամ սենյակային ջերմաստիճանում (եթե նոսրացվել է

հսկողության տակ և համապատասխան ասեպտիկ պայմաններում) մինչև 24 ժամվա ընթացքում, պահելով լույսից: Ակտեմրայի լուծույթը չեն պարունակում հավելումներ, ուստի սրվակի մեջ չօգտագործված դեղի մնացորդը չպետք է օգտագործվի:

- Ամբողջովին նոսրացրած ակտեմրայի լուծույթը հասցրեք սենյակային ջերմաստիճանի ներարկումից առաջ
- Ներակումը պետք է տևի 60 րոպեից ավելի և պետք է ներարկել ներարկվող համակարգով: Չներակել շիթային ձևով:
- Ակտեմրան չպետք է ներարկվի այլ դեղերի միևնույն ներարկվող համարգի հետ զուգահեռ: Չկա կատարված ակտեմրայի և այլ դեղերի հետ զուգահեռ ներարկման ֆիզիկական կամ բիոքիմիական համատեղելիության հետազոտություններ:

Այլ տեղեկատվության համար տես <<Քայլ առ Քայլ Դեղաչափում>> և <<Ակտեմրայի ընդունման ուղեցույցը>>:

8.3 Համակարգային ՅԻԱ (հՅԻԱ)

8.3.1 Ն/Ե ակտեմրա հՅԻԱյի ժամանակ

Առաջարկվող ակտեմրայի դեղաչափը հՅԻԱյի հվանդների հմար կազմում է 8 մգ/կգ ամեն 2 շաբաթը մեկ այն հիվանդների մոտ, որոնց մարմնի զանգվածը կազմում է ≥ 30 կգ, կամ 12 մգ/կգ ամեն 2 շաբաթը մեկ այն հիվանդների մոտ, որոնց մարմնի զանգվածը կազմում է < 30 կգ:

Դեղաչափը պետք է հաշվարկվի հիվանդի մարմնի զանգվածի համապատասխան ամեն ներարկումից առաջ: Դեղաչափի փոփոխությունը պետք է լինի հիմնված հիվանդի մարմնի զանգվածի փոփոխության հետ զուգընթաց ժամանակակի ընթացքում:

- Ակտեմրան կարող է նշանակվել որպես մոնոթերապիա (եթե ՄՏՔ հանդեպ առաջացել է անտանելություն կամ, եթե ՄՏՔ-ով բուժումը անհամապատասխան է) կամ ՄՏՔ հետ զուգընթաց:
- Չկանակտեմրայի և TNF անտագոնիստների կամ այլ կենսաբանական դեղերի հետ զուգընթաց օգտագործման հետազոտություններ հՅԻԱյի հիվանդների բուժման համար: Խորհուրդ չի տրրվում նշանակել ակտեմրան այլ կենսաբանական ազենտների հետ :

8.3.2 Դեղաչափին վերաբերող ընդհանուր խորհուրդներ

- Ակտեմրայի դեղաչափի անդհատումը հիմնված լաբորատոր շեղումների վրա խորհուրդ չի տրվում
- Ակտեմրայի դեղաչափի իջեցումը լաբորատոր շեղումների հիման վրա չի հետազոտվել հՅԻԱյով հիվանդների մոտ
- Եթե համապատասխանում է , զուգահեռ ՄՏՔ և /կամ այլ դեղերը պետք է հարմարեցվեն կամ ընդհատվեն և ընդհատվի ակտեմրան մինչև կլինիկական վիճակի գնահատումը
- Ակտեմրայի ընդունման որոշումը լաբորատոր շեղումների հիման վրա պետք է լինի հիմնված անհատականորեն ամեն հիվանդի համար

8.3.3 Ներարկման համար ընդհանուր դրույթներ

Ն/Ե ակտեմբայի կոնցենրատը պետք է լինի նոսրացրած հիմուտ առողջապահության ոլորտի մասնագետի կողմից ասեպտիկ պայմաններում

<p>Այն հիվանդները, ում մարմնի զանգվածը <30կգ է.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0.9% (9 մգ/մլ) ստերիլ, ոչ պիրոգեն նատրիումի քլորիդի 50 մլ ներերակային ներարկման համար նախատեսված ներարկվող համակարգից հետ քաշեք այնպիսի ծավալի հեղուկ, որը կլինի հավասար նոսրացման համար նախատեսվող Ակտեմբայի կոնցենտրատի՝ հաշվարկված տվյալ հիվանդի համար • Պահանջվող Ակտեմբայի կոնցենրատը (0.6 մլ/կգ) պետք է լինի քաշած սրվակից և լցվի նատրիումի քլորիդի 50 մլ ներերակային ներարկման համար նախատեսված ներարկվող համակարգի մեջ: Այս ծավալը պետք է լինի վերջնական ներարկվող հեղուկի 50մլ ծավալը: 	<p>Այն հիվանդները, ում մարմնի զանգվածը ≥30կգ է.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0.9% (9 մգ/մլ) ստերիլ, ոչ պիրոգեն նատրիումի քլորիդի 100 մլ ներերակային ներարկման համար նախատեսված ներարկվող համակարգից հետ քաշեք այնպիսի ծավալի հեղուկ, որը կլինի հավասար նոսրացման համար նախատեսվող Ակտեմբայի կոնցենտրատի՝ հաշվարկված տվյալ հիվանդի համար • Պահանջվող Ակտեմբայի կոնցենրատը (0.4 մլ/կգ) պետք է լինի քաշած սրվակից և լցվի նատրիումի քլորիդի 100 մլ ներերակային ներարկման համար նախատեսված ներարկվող համակարգի մեջ: Այս ծավալը պետք է լինի վերջնական ներարկվող հեղուկի 100մլ ծավալը:
---	---

- Ամեն մի սրվակից քաշած ակտեմբայի կոնցենրատը դանդաղ ավելացրեք Ն/Ե ներարկման ահամակարգի մեջ: Խառնելու համար նրբորեն շրջեք համակարգը կանխելով փրփուրներ:
- Պարենտերալ դեղերը պետք է լինեն զգուշորեն ստուգված բացառելու տեսանելի հավելյալ մասնիկների առկայությունը կամ ներարկվող լուծույթի գույնի փոփոխությունը մինչև ներարկելը: Միայն այն լուծույթները, որոնք թափանցիկ են, թույլ դեղնավուն և ազատ են տեսանելի մասնիկներից պետք է լինեն նոսրացրած:
- Ամբողջովին նոսրացրած ակտեմբայի լուծույթը՝ նախատեսված ներարկման համար, կարելի է պահել 2°C–8°C կամ սենյակային ջերմաստիճանում (եթե նոսրացվել է հսկոցության տակ և ապահով ասեպտիկ պայմաններում) մինչև 24 ժամ և պետք է լինի պահպանված լուսնից: Ակտեմբայի լուծույթները չեն պարունակում հավելումներ, և դրա համր էլ չօգտագործված դեղը, որը մնում է սրվակի մեջ չպետք է օգտագործվի :
- Հասցրեք ակտեմբայի լուծույթը սենյակային ջերմաստիճանի մինչև ներարկելը:
- Ներարկումը պետք է տևի 60 րոպե և պետք է օգտագործել համապատասխան ներարկման պարագաներ:: Չօգտագործել շիթային ներարկում:
- Ակտեմբան չպետք է օգտագործել նույն Ն/Ե-յին պարագաներով, որոնք նախատեսված են այլ դեղ ստանալու համար: Չկան համատեղելիության կամ բիոքիմիական հետազոտություններ՝ գնահատելու համար ակտեմբային կոմբինացված օգտագոնծումը այլ դեղերի հետ գուրընթաց:

9. Ակտեմրա® (տոցիլիզումաբ) դեղի անվտանգությանը վերաբերվող կարևոր տեղեկատվություն

9.1 Հակացուցումներ

Գերզգայունություն ակտիվ ազդող նյութի կամ ցանկացած այլ հավելումների հանդեպ:
Ակտիվ, ծանր վարակ:

9.2 Օգտագործման հատուկ զգուշացում և նախազգուշացումներ

9.2.1 Վարակներ

Լուրջ և երբեմն մահացու վարակներ են արձանագրվել պացիենտների մոտ, ովքեր ստացել են իմունոսուպրեսիվ ազեոտներ, ներառյալ ակտեմրան: Ակտեմրայի բուժումը չպետք է սկսել այն պացիենտների մոտ, որոնք ունեն ակտիվ վարակ: Ակտեմրայի ներարկումը պետք է ընդհատել, եթե զարգանում է լուրջ վարակ, մինչև որ այն չլինի բուժված: Բժշկական մասնագետները պետք է լինեն զգույշ, երբ նշանակում են ակտեմրայով բուժում այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն քրոնիկական վարակ կամ ունեն հետևյալ հիվանդության նախանշաններ՝ դիվերտիկուլիտ, շաքարային դիաբետ, թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդություն, որը կարող է նախատրամադրել վարակի:

Վաղաժամ լուրջ վարակի հայտնաբերման զգոնությունը խորհուրդ է տրվում պահպանել այն պացիենտների մոտ, ովքեր ստանում են իմունոսուպրեսիվ բուժում՝ օրինակ միջինից ծանր հոդաբորբով պացիենտներ, ովքեր ստանում են ակտեմրա, քանի որ բորբոքման նշանները իրենց մոտ հնարավոր է լինեն շեղված, և բորբոքման սուր փուլի գործոնների արտադրությունը կարող է լինել նվազեցրած: Պետք է հաշվի առնել ակտեմրայի ազդեցությունը C-ռեակտիվ սպիտակուցի (CRP) մակարդակի, նեյտրոֆիլների քանակի և վարակի ախտանիշների վրա ինչպես նաև պացիենտների մոտ զարգացող վարակի վտանգը: Պացիենտներին պետք է խորհուրդ տալ անմիջապես դիմել բժշկական մասնագետներին, երբ իրենց մոտ հայտնաբերվում է վարակի որևէ նախանշան՝ ապահովելու համար համապատասխան վիճակի գնահատումը և բուժումը:

9.1.1.1 Տուբերկուլոզ

Ինչպես այլ կենսաբանական դեղերով բուժման սկսելը, այնպես էլ ակտեմրայով բուժումը սկսելուց առաջ, հոդաբորբով բոլոր պացիենտները պետք է հետազոտվեն Տուբերկուլոզի (ՏԲ) լատենտ շրջանի հայտնաբերման նպատակով: Տուբերկուլոզի լատենտ շրջանում գտնվող պացիենտները պետք է ստանան ստանդարտ հակամիկոբակտերիալ բուժում՝ նախքան ակտեմրայով բուժումն սկսելը: Բժիշկները պետք է հիշեն մաշկային կեղծ բացասական տուբերկուլինի թեստի մասին, ինչպես նաև ՏԲ ինտերֆերոն գամմայի արյան թեստի մասին, մասնավորապես այն պացիենտների մոտ, ովքեր արդեն հիվանդ են կամ գտնվում են իմունոսուպրեսիվ վիճակում:

Հիվանդները կամ հիվանդների խնամողները պետք է տեղեկացնեն իրենց բժշկական մասնագետին, եթե առկա են ՏԲ-ին բնորոշ նախանշաններ (երկարատև հազ, քաշի կորուստ,

ջերմության չնչին բարձրացում) ակտեմրայի բուժման ընթացքում կամ բուժումից հետո՝ ժամանակին հետազոտվելու և բուժվելու նպատակով:

9.1.1.2 Վիրուսի ռեակտիվացիա

Կենսաբանական դեղերով հոդաբորբի բուժման ընթացքում, արձանագրվել է վիրուսի ռեակտիվացիայի (օրինակ վիրուսային հեպատիտ B-ի) դեպքեր: Ակտեմրայի կլինիկական հետազոտություններում չեն ներգրավվել այն պացիենտները, ում մոտ եղել է հեպատիտի թեստի դրական պատասխաններ :

9.1.1.3 Դիվերտիկուլիտի բարդացումներ

Ակտեմրայով բուժման ժամանակ նկատվել են դիվերտիկուլիտի բարդացումներ՝ թափածակումներ (պերֆորացիաներ), որը բնորոշ չէ: Ակտեմրան պետք է նշանակվի զգուշությամբ այն պացիենտներին ովքեր ունեցել են ադիքային խոցային հիվանդություններ, կամ դիվերտիկուլիտներ: Պացիենտները, ովքեր ունեն բարդացած դիվերտիկուլիտի նշաններ, ինչպիսիք են որովայնի ցավը, արյունահոսությունը, և/կամ ոչ բացատրված ադիքային ակտիվության փոփոխությունները՝ զուգակցված ջերմության բարձրացումով, պետք է անցնեն համապատասխան ստուգում դիվերտիկուլիտների վաղ ախտորոշման համար, որը հնարավոր է բարդանա ստամոքսաղիքային թափածակով:

9.1.2 Գերզգայունության ռեակցիաներ

Ակտեմրայի ներարկման ժամանակ արձանագրվել են լուրջ գերզգայունության ռեակցիաներ՝ ներառյալ անաֆիլաքսիան: Այսպիսի ռեակցիաները հնարավոր է լինեն առավել ուժեղ և ունենան կյանքին սպառնացող վտանգ այն պացիենտների մոտ, ովքեր արդեն ունեցել են գերզգայունության ռեակցիայի դեպքեր ակտեմրայի նախորդ ներարկումը ստանալիս, նույնիսկ, եթե իրականացվել է ստերոիդներով կամ հակահիստամինային դեղերով պրեմեդիկացիա: Եթե տեղի ունենա անաֆիլակտիկ կամ այլ գերզգայունության ռեակցիա, ակտեմրայի ներարկումը պետք է դադարեցվի, նշանակվի համապատասխան բուժում և ակտեմրայի ներարկումը պետք է կասեցվի:

9.1.3 Ակտիվ լյարդային հիվանդություններ և լյարդի ֆունկցիայի խանգարում
Ակտեմրայով բուժումը, մասնավորապես եթե այն նշանակվում է մեթոտրեքսատի հետ զուգորդված, կարող է ընթանալ հեպատիկ տրանսամինազների բարձրացումով, դրա համար այն պետք է նշանակվի առավել զգուշությամբ, ակտիվ լյարդային հիվանդություններով և լյարդի ֆունկցիայի խանգարում ունեցող պացիենտների շրջանում:

9.1.3.1 Լյարդային տրանսամինազների բարձրացում

Ակտեմրայով բուժման ընթացքում կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ արձանագրվել են տրանսամինազների ցուցանիշների անցումային կամ միջին բարձրացում, առանց լյարդի պրոգրեսիվ ախտահարման: Դրանց բարձրացման հաճախականությունը նկատվել է, երբ պոտենցյալ հեպատոտոքսիկ ազդեցություն ունեցող դեղերը (մեթոտրեքսատ)

կիրառվել են ակտեմրայի հետ: Եթե ակտեմրան կլինիկորեն ցուցված է, ապա պետք է հետևել նաև բիլիռուբինի մակարդակին:

Պետք է լինել զգույշ, եթե ակտեմրան նշանակվում է այն պացիենտներին, ովքեր ունեն ալանին ամինոտրանսֆերանզայի (ALT) կամ ասպարտատ ամինոտրանսֆերանզի (AST) տվյալների բարձրացում նորմայի սահմանից >1.5 անգամ և ավել: Այն պացիենտների մոտ, որոնց ALT or AST նորմայի սահմանից >5 և ավելի անգամ բարձր է, ակտեմրայի բուժումը խորհուրդ չի տրվում:

Առաջին 6 ամսվա ընթացքում ամեն 4-8րդ շաբաթը պետք է հետևել ALT և AST-ի մակարդակին, ապա կրկնել ամեն 12րդ շաբաթում ՌԱ-ով հիավնդների մոտ: Ակտեմրայի նշանակումը պետք է դադարել, եթե ALT-ի և կամ AST-ի բարձրացումը կազմում է 3-ից- 5 անգամ բարձր նորմայի մակարդակի համեմատ:

պՅԻԱյով կամ հՅԻԱյո հիվանդների մոտ ALT և AST պետք է ստուգվի ակտեմրայի երրորդ ներարկումից առաջ և հետո պատշաճ կլինիկական փորձի հիման վրա:

Հավելյալ տեղեկատվության համար տե՛ս Դեղաչափավորումներ և օգտագործման մեթոդներ և Անցանկալի ազդեցություններ բաժինները Դեղի ընդհանուր բնութագրի մեջ:

9.1.4 Արյունաքանակային շեղումներ

Ն/ե ակտեմրայի կամ ենթամաշկային ակտեմրայի MTXի զուգորդված նշանակման ժամանակ նկատվել են նեյտրոֆիլների և տրոմբոցիտների քանակի իջեցում: Այդպիսի շեղումներ նկատվում են նաև TNF անտագոնիստների ընդունման ժամանակ:

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

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

ՌԱ-ով պացիենտների մոտ նեյտրոֆիլները և տրոմբոցիտները պետք է վերահսկել սկսելուց 4 և 8րդ շաբաթվա ընթացքում, իսկ դրանից հետո՝ ստանդարտ կլինիկական ուղեցույցներին համապատասխան:

պՅԻ-ով և հՅԻԱ-ով պացիենտների մոտ նեյտրոֆիլների և տրոմբոցիտների քանակը պետք է վերահսկել ակտեմրայի երկրորդ ներարկումից՝ առաջ և հետո կլինիկական ուղեցույցներին համապատասխան:

9.1.5 Ճարպերի ցուցանիշներ

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

Ճարպերի ցուցանիշների գնահատականը պետք է անել ակտեմրայի բուժումը սկսելուց հետո ամեն 4-8րդ շաբաթվա ընթացքում: Պացիենտներին պետք է բուժել տեղային հիպերլիպիդեմիայի կարգավորման ուղեցույցներին համապատասխան:

9.1.6 Նյարդային խանգարումներ

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

9.1.7 Չարորակ նորագոյացություններ

Չարորակ նորագոյացությունների զարգացման վտանգը բարձր է հոդաբորբով պացիենտների մոտ: Իմունոմոդուլյատոր դեղերը հնարավոր է բարձրացնեն դրանց առաջացման վտանգը:

9.1.8 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 բուժումն սկսելը: Կենդանի պատվաստումների իրականացնելու և ակտեմրայի կիրառումը սկսելու ժամանակահատվածը պետք է լինի տեղական պատվաստումների օրացույցին համաձայն՝ համապատասխանեցված իմունոսուպրեսիվ բուժմանը:

9.1.9 Սիրտանոթային հիվանդության զարգացման վտանգ

Հոդաբորբով պացիենտները ունեն սիրտ անոթային հիվանդությունների զարգացման վտանգ և իրենց մոտ պետք է վերահսկել դրանց զարգացման դրդապատճառները (օրինակ արյան բարձր ճնշումը, հիպերլիպիդեմիան և այլն.), ուղորդվելով տեղական ստանդարտ ուղեցույցներով:

9.1.10 TNF անտագոնիստների հետ զուգորդում

Քանի որ չկան ակտեմրայի և TNF անտագոնիստների կամ հոդաբորբի այլ բիոլոգիական դեղերի հետ համակցված բուժման հետազոտություններ, խորհուրդ չի տրվում ակտեմրան զուգորդել TNF անտագոնիստների կամ հոդաբորբի բուժման այլ բիոլոգիական դեղերի հետ:

9.1.11 Մակրոֆագների ակտիվացման սինդրոմ (MAS)

MASը դա լուրջ կյանքին սպառնացող հիվանդություն է, որը կարող է զարգանալ հՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ: Կլինիկական հետազոտություններում ակտեմրան չի հետազոտվել սուր MAS-ի զարգացման ժամանակ:

9.1.12 Սողայի առկայություն

Ն/Ե ակտեմրան պարունակում է 1.17 mmol (կամ 26.55 մգ) սողա հասնելով առավելագույնը 1200 մգ-ի: Հաշվի առնելով, որ պացիենտները պետք է հետևեն օրական սողայի ընդունման քանակին, ակտեմրայի այն դեղաչափերը, որոնք ցածր են 1025 մգ-ից, պարունակում են ավելի քիչ քան 1 մմոլ սողա (23 մգ), այսինքն կարելի է համարել “սողայից զուրկ”:

9.1.13 Դեղի հետազոտություն

Բիոլոգիական դեղի հետազոտությունը բարելավելու համար, դեղի շուկայական անվանումը, ինչպես նաև բաց թողման համարը պետք է գրանցվի պացիենտի պատմության մեջ:

9.2 Պտղաբերություն, հղիություն, կրծքով կերակրում և լակտացիա

9.2.1 Վերարտադրողական տարիքի կանայք

Վերարտադրողական տարիքի կանայք բուժման ընթացքում և 3 ամիս բուժումից հետո պետք է օգտագործեն վստահելի հակաբեղմնավորիչներ:

9.2.2 Կրծքով կերակրում

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

9.2.3 Պտղաբերություն

Պտղաբերության վրա ակտեմրայի ազդեցության ոչ կլինիկական տեղեկատվություն հասանելի չէ:

9.3 Անցանկալի երևույթներ (ԱԵ)

9.3.1 Անվտանգության վերաբերյալ ամփոփում

ՌԱ-ով հիվանդների մոտ ամենահաճախ հաղորդված ԱԵ -ից են (մինչև $\geq 5\%$ հիվանդների, որոնք ստացել են ակտեմրան մոնոթերապիայի ժամանակ կամ DMARD-ի հետ զուգընթաց) վերին շնչուղիների վարակներն են, նազոֆարինգիտը, գլխացավը, արյան ճնշման բարձրացումը և ԱԼՏ-ի բարձրացումը:

ՌԱ-ով հիվանդների մոտ առավել լուրջ ԱԵ-ներն են՝ վարակները, դիվերտիկուլիտների բարդացումները և գերզգայունության ռեակցիաները:

Պոլիարտիկուլյար ՅԻԱՅ-ով հիվանդների մոտ ընդհանուր առմամբ ամենա հաճախ ԱԵ-րը եղել են այն դեպքերը, որոնք հանդիպել են ՌԱ-ով հիվանդների մոտ: Ի համեմատ մեծահասակ ՌԱ հիվանդներին, նազոֆարինտիտների, գլխացավերի, սրտխառնոցի, և նեյրոֆիլիների քանակի իջեցման դեպքերը ամենահաճախը գրանցվել են պՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ: Խոլեստերոլի բարձրացման դեպքերը եղել են ավելի պակաս պՅԻԱ-ով հիվանդանների մոտ քան մեծահասակ ՌԱ-ով պացիենտների մոտ:

9.3.2 Կասկածելի կողմնակի երևույթների մասին հաղորդելը

Կասկածելի կողմնակի երևույթների մասին հաղորդելը դեղի հետզրանցումային շրջանում կարևոր է: Այն հնարավորություն է տալիս շարունակելու դեղի օգուտ/վտանգ հարաբերակցության վերահսկումը: Կոչ է արվում բժշկական հաստատություններում աշխատողներին հաղորդել բոլոր կասկածելի կողմնակի երևույթների մասին՝ համաձայն ընդունված կարգի:

Հնարավոր ԱԵ մասին ավելի մանրամասն տեղեկություն կարող եք գտնել Ակտեմրայի Դեղի Ընդհանուր Բնութագիր (SmPC) կամ ներդիր թերթիկում, որը կարելի է բեռնել «ԱԿԱԴԵՄԻԿՈՍ Է. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԴԵՂԵՐԻ և ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՆԵՐԻ ՓՈՐՁԱԳԻՏԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ» ՓԲԸ-ի կայքից, հետևյալ հղումով՝ www.pharm.am:

Զանգահարեք ԱԵ-ի մասին տեղեկացնելու համար

Մինչև ակտեմրայի ներարկումը ծանոթացեք դեղի ընդհանուր բնութագրին կամ ներդիր թերթիկին

Ամբողջական ԱԵ-ի մասին տեղեկությունը կարող եք գտնել Ակտեմրայի դեղի ընդհանուր բնութագրի (SmPC) կամ ներդիր թերթիկի մեջ, որը կարելի է բեռնել «ԱԿԱԴԵՄԻԿՈՍ Է. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԴԵՂԵՐԻ և ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՆԵՐԻ ՓՈՐՁԱԳԻՏԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ» ՓԲԸ-ի կայքից, հետևյալ հղումով՝ www.pharm.am:

Բոլոր ԱԵ-ը պետք է զեկուցվեն նաև Ռոշե բժշկական տեղեկատվական մաս ստորև ներկայացրած կոնտակտային տվյալներով՝

Ռոշե Մոսկվայի Դեղերի Անվտանգության բաժին. Է.հասցե. moscow.ds@roche.com, հեռախոս [+7-495-229 2999](tel:+7-495-229-2999), ֆաքս. [+7-495- 229 7999](tel:+7-495-229-7999) կամ www.roche.ru կայք:

Կազմակերպության տեղային կոնտակտային տվյալներով՝

ՀՀ-ում Ռոշե դեղերի տեղային անվտանգության պատասխանատու Գայանե Ղազարյան, հեռ. [+37491796688](tel:+37491796688), է.հասցե. gayaneh.ghazaryan@gmail.com կամ Ռիմա Դավթյան, հեռ. [+374 10734643](tel:+37410734643), է.հասցե. rma@pharmatech.am.

Այս ուսուցողական նյութերը պարտադիր պայման են ներերակային ակտեմրա դեղի գրանցման հավաստագիր ունեցող երկրների համար՝ նվազեցնելու համար նշված կարևոր վտանգները:

Վահան Արուշանյան,
Գլխավոր տնօրեն, ՖարմաՏեք ՓԲԸ

27.11.18
ամսաթիվ / ստորագրություն

Գայանե Ղազարյան
Հայաստանում Ռոշե դեղերի անվտանգության
Պատասխանատու

28.11.18
ամսաթիվ / ստորագրություն

Հղումներ

1. Sawhney S, et al. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001; **85**: 421–6.
2. Behrens EM, et al. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007; **34**: 1133–8.
3. Stéphan JL, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001; **40**: 1285–92.
4. Ravelli A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005; **146**: 598–604.
5. Actemra[®] (tocilizumab) Summary of Product Characteristics. Roche Registration Limited. January 2013.

 **RoACTEMRA**
tocilizumab