

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 250 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 250 mg абатацепт (abatacept).

Всеки ml съдържа 25 mg абатацепт, след разтваряне.

Абатацепт е фузионен протеин, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

Помощно вещество с известно действие

натрий: 0,375 mmol (8,625 mg) на флакон

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Прахът е бял до почти бял, под формата на цяла или фрагментирана компактна маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

ORENCIA, в комбинация с метотрексат, е показан за:

- лечение на умерен до тежък активен ревматоиден артрит (RA) при възрастни, които са имали незадоволителен отговор към предишна терапия с едно или повече модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARDs), включително метотрексат (MTX) или инхибитор на тумор-некротизиращ фактор (TNF) алфа.
- лечение на високо активно и прогресиращо заболяване при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, без предходна терапия с метотрексат.

Наблюдавано е намаляване на прогресията на ставното увреждане и подобрене на физическата функция по време на комбинираното лечение с абатацепт и метотрексат.

Псориатичен артрит

ORENCIA, прилаган като монотерапия или в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за лечение на активен псориатичен артрит (PsA) при възрастни пациенти, когато отговорът към предишна DMARD терапия, включително MTX е бил незадоволителен и за които не е необходима допълнителна системна терапия за псориатични кожни лезии.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

ORENCIA в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерен до тежък активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА) при педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години, които са имали незадоволителен отговор на предходна терапия с модифициращи болестта антиревматични лекарства.

ORENCIA може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато лечението с метотрексат е неподходящо.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и проследявано от лекари специалисти с опит в диагнозата и лечението на ревматоидния артрит или пЮИА.

При отсъствие на отговор към абатацепт в рамките на 6-месечно лечение, продължаването на лечението трябва да бъде обсъдено отново (вж. точка 5.1).

Дозировка

Ревматоиден артрит

Възрастни

Трябва да бъде приложен като 30-минутна интравенозна инфузия, в доза показана в таблица 1. След началното приложение, ORENCIA трябва да бъде приложен на 2-ра и 4-та седмица след първата инфузия, след което на всеки 4 седмици.

Таблица 1: Доза ORENCIA^a

Телесно тегло на пациента	Доза	Брой флакони ^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg до ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 000 mg	4

^a Приблизително 10 mg/kg.

^b Всеки флакон осигурява 250 mg абатацепт за приложение.

Не е необходимо адаптиране на дозата при комбинация с други модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARDs), кортикостероиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или аналгетици.

Псориатичен артрит

Възрастни

Да се прилага като 30-минутна интравенозна инфузия, с доза показана в таблица 1. След първоначалното приложение, ORENCIA трябва да се прилага на 2-ра и 4-та седмица след първата инфузия, след което на всеки 4 седмици.

Педиатрична популация

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната доза ORENCIA при пациенти на възраст от 6 до 17 години с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с тегло под 75 kg е 10 mg/kg, като дозата се изчислява въз основа на теглото на пациента при всяко приложение. При педиатрични пациенти с тегло 75 kg или повече трябва да се използва схемата на прилагане на ORENCIA за възрастни, която да не надхвърля максималната доза от 1 000 mg. ORENCIA трябва да се прилага като 30-минутна интравенозна инфузия. След първоначалното приложение ORENCIA трябва да се прилага на 2-та и 4-та седмица след първата инфузия и на 4 седмици след това.

Безопасността и ефикасността на ORENCIA за интравенозно приложение при деца под 6 години не са проучвани. Ето защо, не се препоръчва употребата на ORENCIA за интравенозно приложение при деца под 6-годишна възраст.

ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за подкожно приложение е наличен за педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години за лечение на пЮИА (вж. Кратка характеристика на продукта за ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се изисква адаптиране на дозата (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

ORENCIA не е проучвана при тези популации пациенти. Не могат да се направят препоръки по отношение на дозирането.

Начин на приложение

За интравенозно приложение

Целият напълно разреден разтвор ORENCIA трябва да бъде приложен за период от 30 минути, с помощта на инфузионна система и стерилен, апиrogenен, ниско-протеинно-свързващ филтър (размер на порите от 0,2 до 1,2 μm). За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Тежки и неовладени инфекции, като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Комбиниране с TNF-инхибитори

Има ограничен опит при употребата на абатацепт в комбинация с TNF-инхибитори (вж. точка 5.1). При плацебо-контролирани клинични проучвания, при сравнение на пациенти лекувани с TNF-инхибитори и плацебо, при пациентите получили комбинацията TNF-инхибитори и абатацепт е наблюдавано повишение на инфекциите като цяло и на тежките инфекции (вж. точка 4.5). Абатацепт не се препоръчва в комбинация с TNF-инхибитори.

При преминаването от лечение с TNF-инхибитори към ORENCIA пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на инфекция (вж. точка 5.1, проучване VII).

Алергични реакции

При клинични проучвания не често са съобщавани алергични реакции при приложението на абатацепт, при които пациентите не са изисквали предварително лечение за предотвратяване на алергичните реакции (вж. точка 4.8). Анафилаксия или анафилактоидни реакции могат да се появят след първата инфузия и да бъдат животозастрашаващи. По време на постмаркетинговия период е съобщен случай на анафилаксия с фатален изход след първата инфузия на ORENCIA. При появата на каквато и да е сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с ORENCIA интравенозно или подкожно, трябва да бъде незабавно преустановено и бъде започнато подходящо лечение, и употребата на ORENCIA трябва окончателно да се преустанови.

Ефекти върху имунната система

Лекарствените продукти, които въздействат върху имунната система, включително ORENCIA, може да повлияят защитата на организма срещу инфекции и злокачествени заболявания, както и да повлияят отговора при ваксинация.

Едновременното приложение на ORENCIA с биологични имуносупресори или имуномодулатори може да потенцира ефектите на абатацепт върху имунната система (вж. точка 4.5).

Инфекции

Съобщавани са сериозни инфекции при приложението на абатацепт, включително сепсис и пневмония (вж. точка 4.8). Някои от тези инфекции са били с фатален изход. Много от сериозните инфекции са настъпили при пациенти на съпътстващо имуносупресивно лечение, което, в допълнение на тяхното основно заболяване, може допълнително да ги предразполага към инфекции. Лечението с ORENCIA не трябва да бъде започвано при пациенти с активни инфекции, докато инфекциите не бъдат овладени. Необходимо е повишено внимание от страна на лекарите, при обмисляне на приложението на ORENCIA при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или подлежащи състояния, които може да ги предразположат към инфекции. Пациентите, които развият нова инфекция по време на лечението с ORENCIA трябва да бъдат редовно проследявани. Приложението на ORENCIA трябва да бъде преустановено, ако пациентът развие сериозна инфекция.

По време на основните плацебо-контролирани проучвания не е наблюдавано увеличаване на случаите на туберкулоза, въпреки това, всички пациенти на лечение с ORENCIA са подложени на скрининг за туберкулоза. Не е известен профилът на безопасност на ORENCIA при пациенти с латентна туберкулоза. Съобщавани са случаи на туберкулоза при пациенти на лечение с ORENCIA (вж. точка 4.8). Преди започване на лечението с ORENCIA, пациентите трябва да бъдат изследвани за наличието на латентна туберкулоза. Трябва да се вземат предвид и съществуващите медицински ръководства.

Антиревматичното лечение е свързано с реактивиране на хепатит В. Следователно, преди започване на лечението с ORENCIA е необходимо да се извърши изследване за вирусен хепатит, в съответствие с публикуваните ръководства.

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Съобщавани са случаи на ПМЛ при пациенти, получаващи абатацепт най-вече в комбинация с други имуносупресивни лекарства. ПМЛ може да бъде летален и трябва да бъде взета предвид в диференциалната диагноза при имуносупресирани пациенти с новопоявили се или влошаващи се неврологични, психиатрични и когнитивни симптоми. Ако по време на лечение с ORENCIA се появят симптоми, които са показателни за ПМЛ, лечението с ORENCIA трябва да бъде прекратено и да се предприемат съответните диагностични мерки.

Злокачествени заболявания

По време на плацебо-контролираните клинични проучвания, честотата на злокачествените заболявания при пациентите лекувани с абатацепт и плацебо е била съответно 1,2% и 0,9% (вж. точка 4.8). При тези клинични проучвания не са включвани пациенти с известни злокачествени заболявания. При проучвания за карциногенност при мишки, е установено повишаване честотата на лимфомите и туморите на млечната жлеза. Клиничната значимост на тези данни не е известна (вж. точка 5.3). Потенциалната роля на абатацепт в развитието на злокачествените заболявания, включително лимфом, при човека не е известна. Съобщавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти лекувани с ORENCIA (вж. точка 4.8). За всички пациенти се препоръчва периодичен преглед на кожата, особено при тези с рискови фактори за рак на кожата.

Ваксинации

Пациентите, лекувани с ORENCIA, могат да бъдат ваксинирани, като изключение правят ваксинации с живи ваксини. Живите ваксини не трябва да бъдат прилагани едновременно с абатацепт или в рамките на 3 месеца след неговото преустановяване. Лекарствените продукти въздействащи върху имунната система, включително абатацепт, може да намалят ефективността на някои имунизации.

Препоръчва се на пациентите с ювенилен идиопатичен артрит да се направят всички необходими имунизации в съответствие с настоящите указания за имунизации, преди да започне лечението с ORENCIA (вж. точка 4.5).

Пациенти в старческа възраст

Общо 404 пациенти на възраст 65 и повече години, включително 67 пациенти на и над 75-годишна възраст, са приемали абатацепт по време на плацебо-контролираните клинични проучвания. При тези пациенти и пациентите в по-млада възраст е наблюдавана подобна ефикасност. При пациентите над 65-годишна възраст, лекувани с абатацепт, честотата на сериозна инфекция и злокачествено заболяване е била по-висока от тази при пациентите под 65-годишна възраст, сравнена с плацебо. Тъй като честотата на инфекции и злокачествени заболявания като цяло е по-висока при пациентите в старческа възраст, то при лечението на тези пациенти е необходимо повишено внимание (вж. точка 4.8).

Автоимунни процеси

Теоретично, лечението с абатацепт може да повиши риска от автоимунни процеси при възрастни и деца, например влошаване при мултиплена склероза. При плацебо-контролираните клинични проучвания, лечението с абатацепт не е довело до повишено образуване на автоантитела, като антинуклеарни и анти-ДНК антитела, в сравнение с лечението с плацебо (вж. точки 4.8 и 5.3).

Изследване на кръвната захар

Парентералните лекарствени продукти, съдържащи малтоза могат да повлияят резултатите от проследяването на кръвната захар при използването на тест-ленти с глюкозо дехидрогеназа пиролохинолинхинон (GDH-PQQ). Системите за проследяване на глюкоза базирани на GDH-PQQ могат да реагират на съдържащата се в ORENCIA малтоза, което да доведе до фалшиво отчитане на повишена кръвна захар в деня на инфузията. Когато приемат ORENCIA, пациентите при които е необходимо проследяване на кръвната захар, трябва да бъдат посъветвани да използват методи, които не реагират на малтоза, като тестове на базата на глюкозодехидрогеназа никотинаденин динуклеотид (GDH-NAD), глюкозооксидаза или глюкозохексокиназа.

Пациенти на диета с контролиран прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 34,5 mg натрий на максимална доза от 4 флакона (8,625 mg натрий на флакон), които са еквивалентни на 1,7% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинация с TNF-инхибитори

Има ограничен опит при употребата на абатацепт в комбинация с TNF-инхибитори (вж. точка 5.1). Докато TNF-инхибиторите не повлияват клирънса на абатацепт, при плацебо-контролирани клинични проучвания, пациентите приемали комбинирано лечение с абатацепт и TNF-инхибитори са имали повече инфекции, включително сериозни инфекции, в сравнение с пациентите лекувани само с TNF-инхибитори. Ето защо не се препоръчва едновременното лечение с абатацепт и TNF-инхибитори.

Комбинация с други лекарствени продукти

Популационните фармакокинетични анализи не показват какъвто и да е ефект на метотрексат, НСПВС и кортикостероиди върху клирънса на абатацепт (вж. точка 5.2).

Не са установени съществени проблеми по отношение на безопасността при употребата на абатацепт в комбинация със сулфасалазин, хидроксихлорохин или лефлуномид.

Комбинация с други лекарствени продукти, повлияващи имунната система, и с ваксини

Едновременното приложение на абатацепт с биологични имunosупресори или имуномодулатори може да потенцира ефектите на абатацепт върху имунната система. Няма достатъчно данни за оценка на безопасността и ефикасността на абатацепт в комбинация с анакинра или ритуксимаб (вж. точка 4.4).

Ваксинации

Живите ваксини не трябва да бъдат прилагани едновременно с абатацепт или в рамките на 3 месеца след неговото преустановяване. Няма данни относно вторичното предаване на инфекция от лица, на които са поставени живи ваксини, на пациенти, лекувани с абатацепт. Лекарствените продукти, въздействащи върху имунната система, включително абатацепт, може да намалят ефективността на някои имунизации (вж. точки 4.4 и 4.6).

Експлоративни проучвания за оценка ефекта на абатацепт върху антицяло-отговора срещу ваксинация при здрави индивиди, както и антицяло отговора срещу противогрипна и пневмококова ваксини при пациенти с ревматоиден артрит, показват че абатацепт би могъл да понижи ефективността на имунния отговор, но не и значително да понижи възможността за развитие на клинично значим или позитивен имунен отговор.

Абатацепт е оценяван в отворено проучване при пациенти с ревматоиден артрит, на които е приложена 23-валентна пневмококова ваксина. След пневмококовата ваксинация, 62 от 112 пациента на абатацепт са развили адекватен имунен отговор, от минимум двукратно увеличение на титрите на антителата срещу пневмококова полизахаридна ваксина.

Също така, абатацепт е оценяван в отворено проучване при пациенти с ревматоиден артрит, на които е приложена сезонна, тривалентна, противогрипна ваксина. След противогрипна ваксинация, 73 от 119 пациенти на абатацепт, без първоначални защитни антитела, са развили адекватен имунен отговор, от минимум четирикратно увеличение на титрите на антителата срещу тривалентна противогрипна ваксина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност и жени с детероден потенциал

Няма достатъчно данни от употреба на абатацепт при бременни жени. При предклинични проучвания върху ембрио-феталното развитие не са наблюдавани нежелани ефекти при дози до 29-пъти по-високи спрямо прилаганите при човека дози от 10 mg/kg, въз основа на AUC. По

време на проучванията върху пре- и постнаталното развитие при плъхове, са наблюдавани ограничени промени в имунната функция при дози 11-пъти по-високи спрямо прилаганите при човека дози от 10 mg/kg, въз основа на AUC (вж. точка 5.3).

ORENCIA не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с абатацепт. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 14 седмици след последната доза абатацепт.

Абатацепт може да преминава през плацентата в серума на кърмачетата на жени, лекувани с абатацепт по време на бременност. Следователно, тези деца може да са изложени на повишен риск от инфекция. Безопасността при приложението на живи ваксини на бебета, с експозиция на абатацепт *in utero* е неизвестна. Приложението на живи ваксини на кърмачета, с експозиция на абатацепт *in utero* не се препоръчва в продължение на 14 седмици след последното приложение на абатацепт на майката, по време на бременност.

Кърмене

Абатацепт е открит в млякото при плъхове.

Не е известно дали абатацепт се отделя в кърмата при човека.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с ORENCIA и до 14 седмици след последната доза абатацепт.

Фертилитет

Не са провеждани официални проучвания върху потенциалния ефект на абатацепт върху фертилитета при човека.

Абатацепт не е показал нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на механизма на действие, абатацепт се очаква да няма или да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациенти, лекувани с ORENCIA са съобщавали замаяване и намалена зрителна острота като съответно чести и нечести нежелани реакции, следователно, ако пациентът има такива симптоми, шофирането и работата с машини трябва да се избягват.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратък профил на безопасност при ревматоиден артрит

Абатацепт е проучван при пациенти с активен ревматоиден артрит в плацебо-контролирани клинични проучвания (2 653 пациенти на абатацепт, 1 485 на плацебо).

По време на плацебо-контролираните клинични проучвания с абатацепт, нежелани реакции (НР) са съобщавани при 49,4% от пациентите лекувани с абатацепт и при 45,8% от пациентите на плацебо. Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 5\%$) при пациентите на лечение с абатацепт са били главоболие, гадене и инфекции на горните дихателни пътища (включително синусит). Процентът на пациентите, прекъснали лечението поради НЛР, е 3,0% при лекуваните с абатацепт и 2,0% при пациентите на плацебо.

Кратък профил на безопасност при псориатичен артрит

Абатацепт е проучван при пациенти с активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани клинични изпитвания (341 пациенти на абатацепт, 253 пациенти на плацебо) (вж. точка 5.1). По време на 24-седмичния плацебо-контролиран период в по-голямото проучване PsA-II, процентът на пациентите с нежелани реакции е подобен в групите на лечение с абатацепт и плацебо (съответно 15,5% и 11,4%). Липсват нежелани реакции с честота $\geq 2\%$ и при двете групи на лечение, по време на 24-седмичния плацебо-контролиран период. Общият профил на безопасност е сходен при проучвания PsA-I и PsA-II и съответства на профила на безопасност при ревматоиден артрит (Таблица 2).

Таблица на нежеланите реакции

В таблица 2 са изброени нежеланите реакции, наблюдавани в клинични проучвания и в постмаркетинговия период, представени по системо-органен клас и честота, при използване на следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции

Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекция на горните дихателни пътища (включително трахеит, назофарингит и синусит)
	Чести	Инфекции на долните дихателни пътища (включително бронхит), инфекция на пикочните пътища, херпесни инфекции (включително херпес симплекс, херпес на устата и херпес зостер), пневмония, грип
	Нечести	Зъбна инфекция, онихомикоза, сепсис, костно-мускулни инфекции, абсес на кожата, пиелонефрит, ринит, ушна инфекция
	Редки	Туберкулоза, бактериемия, гастроинтестинална инфекция, възпаление на органите в малкия таз
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	Нечести	Базоцелуларен карцином, папилом на кожата
	Редки	Лимфом, злокачествена неоплазма на белия дроб, сквамозноклетъчен карцином
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Тромбоцитопения, левкопения
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност

Психични нарушения	Нечести	Депресия, безпокойство, нарушения на съня (включително инсомния)
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замаяност
	Нечести	Мигрена, парестезии
Нарушения на очите	Нечести	Конюнктивит, сухо око, намалена зрителна острота
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърцебиене, тахикардия, брадикардия
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, повишено кръвно налягане
	Нечести	Хипотония, горещи вълни, зачервяване, васкулит, понижено кръвно налягане
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица
	Нечести	Обостряне на хронична обструктивна белодробна болест, бронхоспазм, хрипове, диспнея, стягане в гърлото
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, диария, гадене, диспепсия, разязвяване в устата, афтозен стоматит, повръщане
	Нечести	Гастрит
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Отклонения в чернодробните функционални показатели (включително повишени трансаминази)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив (включително дерматит)
	Нечести	Повишена склонност към появата на синини, суха кожа, алоpecia, пруритус, уртикария, псориазис, акне, еритема, хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Артралгия, болка в крайник

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Аменорея, менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести Нечести	Умора, астения Грипоподобно заболяване, увеличено телло

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

По време на плацебо-контролирани клинични проучвания с абатацепт, инфекции, за които има макар и малка вероятност да са свързани с лечението, са съобщавани при 22,7% от пациентите на лечение с абатацепт и при 20,5% от пациентите на плацебо.

Сериозни инфекции, поне възможно свързани с лечението, са съобщавани при 1,5% от пациентите на лечение с абатацепт и при 1,1% от пациентите на плацебо. Сериозните инфекции са подобни по вид в групите на абатацепт и плацебо (вж. точка 4.4).

Честотата (95% CI) на сериозни инфекции е 3,0 (2,3, 3,8) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт и 2,3 (1,5, 3,3) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с плацебо в двойнослепите проучвания.

В кумулативния период на клинични проучвания при 7 044 пациенти, лекувани с абатацепт за 20 510 пациентогодини, честотата на сериозните инфекции е била 2,4 на 100 пациентогодини, а годишната честота остава постоянна.

Злокачествени заболявания

По време на плацебо-контролирани клинични проучвания, злокачествени заболявания са съобщавани при 1,2% (31/2 653) от пациентите, лекувани с абатацепт и при 0,9% (14/1 485) от пациентите на плацебо. Честотата на злокачествени заболявания е 1,3 (0,9, 1,9) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт и 1,1 (0,6, 1,9) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с плацебо.

В кумулативния период 7 044 пациенти, лекувани с абатацепт за 21 011 пациентогодини (от които над 1 000 са лекувани с абатацепт повече от 5 години), годишната честота на злокачествени заболявания е била 1,2 (1,1, 1,4) на 100 пациентогодини, като честотата остава постоянна.

Най-често съобщаваното злокачествено заболяване в плацебо-контролираните клинични проучвания е немеланомен рак на кожата; 0,6 (0,3, 1,0) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт и 0,4 (0,1, 0,9) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с плацебо и 0,5 (0,4, 0,6) за 100 пациентогодини в кумулативния период.

Най-често съобщаваният карцином при плацебо-контролирани клинични проучвания е белодробният карцином 0,17 (0,05, 0,43) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт, 0 при пациентите на лечение с плацебо и 0,12 (0,08, 0,17) за 100 пациентогодини в кумулативния период. Най-честото злокачествено хематологично заболяване е лимфом 0,04 (0, 0,24) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт, 0 при пациентите на лечение с плацебо и 0,06 (0,03, 0,1) за 100 пациентогодини в кумулативния период.

При проучвания по регистър в Дания и Швеция се съобщава за по-висок риск от немеланомен рак на кожата при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с абатацепт, в сравнение с други DMARDs. В Дания стандартизираната честота на заболяемост (ЧЗ) за базалноклетъчен

карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК) при пациенти, лекувани с абатацепт (n = 1 280), е 0,86/100 пациентогодини (95% CI 0,66-1,11) и 0,21/100 пациентогодини (95% CI 0,12-0,36), а коефициентите на риск (КР), коригирани по възраст, пол и анамнеза, за БКК и СКК при лекувани с абатацепт пациенти са 1,49 (95% CI 1,07-2,09) и 2,49 (1,26-4,91) в сравнение с таргетни DMARD (n = 9 256). В данните от Швеция ЧЗ при пациенти, лекувани с абатацепт (n = 5 052), са 1,13/100 пациентогодини (95% CI 1,01-1,26) и 0,38/100 пациентогодини (95% CI 0,32-0,46) за БКК и СКК, а съответстващите коригирани КР са 1,11 (95% CI 0,98-1,25) и 1,61 (95% CI 1,29-1,99) при пациенти, лекувани с абатацепт, в сравнение с пациенти, лекувани с биологично/таргетно DMARD (n = 43 096). Пациентите, лекувани с абатацепт, са имали по-тежък ревматоиден артрит и по-висока коморбидност на изходно ниво. В тези данни от регистри не е наблюдаван повишен риск от други злокачествени заболявания.

Реакции свързани с инфузията

Острите, свързани с инфузията събития (нежелани реакции появяващи се в рамките на 1 час от началото на инфузията) в седем кумулативни проучвания при интравенозно приложение (за проучвания II, III, IV и V вж. точка 5.1) са били по-чести при пациентите лекувани с абатацепт, в сравнение с тези на плацебо (5,2% при абатацепт, 3,7% при плацебо). Най-често съобщаваните събития при абатацепт (1-2%) е била замаяност.

Острите, свързани с инфузията събития, съобщавани при $> 0,1\%$ и $\leq 1\%$ от пациентите лекувани с абатацепт включват кардиопулмонални симптоми, като хипотония, понижено кръвно налягане, тахикардия, бронхоспазм и диспнея; други симптоми включват мигалгия, гадене, еритема, зачервяване на лицето, уртикария, свръхчувствителност, сърбеж, стягане в гърлото, дискомфорт в гърдите, студени тръпки, екстравазация на мястото на инфузия, болка на мястото на инфузията, подуване на мястото на инфузия, реакция свързана с инфузията и обрив. Повечето от тези реакции са били леки до умерени.

Проявата на анафилаксия остава рядка по време на двойнослепия и кумулативния период. Съобщенията за свръхчувствителност са нечести. Други реакции, потенциално свързани със свръхчувствителност към лекарствения продукт, като хипотония, уртикария и диспнея, които са настъпили до 24 часа след инфузия с ORENCIA, са били нечести.

Преустановяване на лечението поради остри, свързани с инфузията реакции е наблюдавано при 0,3% от пациентите, приемащи абатацепт и при 0,1% от пациентите на плацебо.

Нежелани реакции при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

В проучване IV, 37 от пациентите с ХОББ са били на лечение с абатацепт приложен интравенозно, а 17 - на плацебо. Пациентите с ХОББ, лекувани с абатацепт, са развивали нежелани реакции по-често от тези на плацебо (съответно 51,4% спрямо 47,1%). Респираторни нарушения са наблюдавани по-често при лекуваните с абатацепт пациенти, спрямо тези на плацебо (съответно 10,8% спрямо 5,9%); това включва обостряне на ХОББ и диспнея. По-голям процент от пациентите с ХОББ на лечение с абатацепт, спрямо тези на плацебо, са развили сериозни нежелани реакции (5,4% спрямо 0%), включително обостряне на ХОББ (1 от 37 пациенти (2,7%)) и бронхит (1 от 37 пациенти (2,7%)).

Автоимунни процеси

Лечението с абатацепт не води до повишено образуване на автоантитела, напр. антинуклеарни и анти-ДНК антитела, в сравнение с плацебо.

Честотата на автоимунните нарушения при пациентите на лечение с абатацепт по време на двойнослепия период е 8,8 (7,6, 10,1) за 100 пациентогодини експозиция, а при пациентите на лечение с плацебо е 9,6 (7,9, 11,5) за 100 пациентогодини експозиция. Честотата при пациентите на лечение с абатацепт в кумулативния период е 3,8 за 100 пациентогодини. Най-често съобщаваните автоимунно-свързани нарушения извън проучваната индикация по време на кумулативния период са псориазис, ревматоиден възел и синдром на Sjogren.

Имуногенност

Антителата, насочени срещу молекулата на абатацепт, са оценени чрез ELISA метода при 3 985 пациента с ревматоиден артрит, лекувани до 8 години с абатацепт. Сто осемдесет и седем от 3 877 (4,8%) пациенти са развили анти-абатацепт антитела по време на лечението. При пациентите изследвани за анти-абатацепт антитела след прекратяване на абатацепт (> 42 дни след последната доза), 103 от 1 888 (5,5%) са били серопозитивни.

За оценка наличието на неутрализиращи антитела, са използвани проби с потвърдена свързваща активност към CTLA-4. При двадесет и двама от 48 оценявани пациенти е установена значителна неутрализираща активност. Потенциалната клинична значимост на образуването на неутрализиращи антитела не е известна.

Като цяло, не е установена ясна връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции. Все пак, броят на пациентите развили антитела е доста ограничен за да се направи окончателна оценка. Тъй като анализите за имуногенност са продукт-специфични, сравнението на нивата на антитела с други такива продукти не е подходящо.

Информация относно безопасността, свързана с фармакологичния клас

Абатацепт е първият селективен костимулиращ модулатор. Информацията относно относителната безопасност при клинично проучване спрямо инфликсимаб е обобщена в точка 5.1.

Педиатрична популация

Абатацепт е проучен при пациенти с пЮИА в две клинични изпитвания (пЮИА SC проучване и пЮИА IV проучване). В пЮИА SC проучването са включени 46 пациенти от 2 до 5 годишна възраст и 173 пациенти на възраст от 6 до 17 години. В пЮИА IV проучване са включени 190 пациенти на възраст от 6 до 17 години. По време на първия 4-месечен отворен период, общият профил на безопасност при тези 409 пЮИА пациенти е подобен на този, наблюдаван в групата с RA със следните изключения при пациенти с пЮИА

- Чести нежелани реакции: пирексия
- Нечести нежелани реакции: хематурия, отит (на средно ухо и външен).

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

Инфекциите са най-често съобщаваните нежелани събития при пациенти с пЮИА. Видовете инфекции съответстват на онези, които често се наблюдават при амбулаторно лекувани педиатрични пациенти. По време на първия 4-месечен период на лечение с абатацепт, приложен интравенозно и подкожно при 409 пациенти с пЮИА, най-честите нежелани реакции са назофарингит (3,7% пациенти) и инфекция на горните дихателни пътища (2,9% пациенти). По време на първите 4 месеца от лечението с абатацепт се съобщава за две сериозни инфекции (варицела и сепсис).

Свързани с инфузията реакции

От 190 пациенти с пЮИА, лекувани с ORENCIA за интравенозно приложение, един пациент (0,5%) е преустановил лечението поради реакции от забавен тип свързани с инфузията, включващи бронхоспазм и уртикария. По време на А, Б и В периодите, остри реакции свързани с инфузията са настъпили с честота съответно 4%, 2% и 4%, и са съответствали на типа реакции, съобщавани при възрастните.

Имуногенност

Антителата, насочени срещу цялата молекула на абатацепт или към CTLA-4 частта от абатацепт са оценени чрез тестове ELISA при пациентите с пЮИА, след повторно лечение с ORENCIA за интравенозно приложение. Серопозитивността по време на лечението на пациентите с абатацепт е 0,5% (1/189) през период А; 13,0% (7/54) през период Б; и

12,8% (19/148) през период В. При пациентите в период Б, които са рандомизирани на плацебо (поради което не са лекувани в продължение на 6 месеца), серопозитивността е 40,7% (22/54). Наличието на анти-абатацепт антитела е обикновено преходно и те са с нисък титър. Липсата на съпътстващо лечение с метотрексат (MTX) изглежда не е свързано с по-висока серопозитивност при пациентите на плацебо в период Б. Наличието на антитела не се свързва с нежелани реакции или реакции вследствие на инфузията, нито с промени в ефикасността или в серумните концентрации на абатацепт. От 54 пациенти, които са преустановили лечението с ORENCIA през двойнослепия период в продължение на 6 месеца, нито един не е показал реакция в резултат на инфузията при повторното въвеждане на ORENCIA.

Период на дългосрочно удължаване

По време на периода на удължаване на пЮИА проучванията (20 месеца за пЮИА SC проучването и 5 години за пЮИА IV проучване), профилът на безопасност при пациенти с пЮИА на възраст от 6 до 17 години е сравним с този, наблюдаван при възрастни пациенти. На един пациент е поставена диагноза множествена склероза по време на периода на удължаване на пЮИА IV проучването. Съобщава се за една сериозна нежелана реакция на инфекция (абсцес на крайник) в кохортата на възраст от 2 до 5 години по време на 20-месечния удължен период на пЮИА SC проучването.

Данните за дългосрочна безопасност при пациенти в кохортата на възраст от 2 до 5 години с пЮИА са ограничени, но съществуващите данни не показват никакви нови факти, свързани с безопасността, при тази по-млада педиатрична популация. По време на 24-месечния кумулативен период на пЮИА SC проучването (4-месечен краткосрочен период плюс 20-месечен период на удължаване), се съобщава за по-висока честота на инфекции в кохортата на възраст от 2 до 5 години (87,0%) в сравнение със съобщените в кохортата на възраст от 6 до 17 години (68,2%). Това се дължи най-вече на несериозни инфекции на горните дихателни пътища в кохортата на възраст от 2 до 5 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Прилагани са дози до 50 mg/kg без видим токсичен ефект. В случай на предозиране, се препоръчва проследяване на пациента за каквито и да е признаци или симптоми на нежелани реакции и назначаване на подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективен имуносупресор, АТС код: L04AA24

Абатацепт е фузионен протеин, състоящ се от екстрацелуларен домейн на човешки цитотоксичен Т-лимфоцит-свързващ антиген 4 (CTLA-4), свързан с модифицирана Fc част на човешкия имуноглобулин G1 (IgG1). Абатацепт е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

Механизъм на действие

Абатацепт селективно модулира, основния костимулиращ сигнал, необходим за пълното активиране на Т лимфоцитите, експресиращи CD28. Пълното активиране на Т-лимфоцитите изисква два сигнала, изпратени от антиген-представящите клетки: разпознаване на специфичния антиген чрез Т-клетъчния рецептор (сигнал 1) и втори, костимулиращ сигнал. Основният костимулиращ път включва свързването на CD80 и CD86 молекулите разположени върху повърхността на антиген-представящите клетки с CD28 рецептора върху Т-лимфоцитите (сигнал 2). Абатацепт селективно инхибира този костимулиращ път чрез специфично свързване с CD80 и CD86. Проучванията показват, че отговорът на наивните Т-лимфоцити е повлиян в по-голяма степен, отколкото тозина паметовите Т-лимфоцити.

Проучванията *in vitro* и в животинските модели показват, че абатацепт модулира отговора на Т-лимфоцит-зависимите антители и възпалението. *In vitro* абатацепт отслабва активирането на човешките Т-лимфоцити, изразяващо се чрез намаляване на пролиферацията и образуването на цитокини. Абатацепт понижава антиген специфичния TNF α , интерферон- γ и образуването на интерлевкин-2 от Т-лимфоцитите.

Фармакодинамични ефекти

При абатацепт е наблюдавано доза-зависимо понижение на серумните нива на разтворим интерлевкин-2 рецептор, маркер за активирането на Т-лимфоцитите; серумен интерлевкин-6, продукт на активираните синовиални макрофаги и фибробластоподобни синовиоцити при ревматоиден артрит; ревматоидния фактор, който представлява едно автоантитяло образувано от клетките на плазмата; и С-реактивния протеин, реагент на острата фаза на възпалението. Освен това е установено понижение на серумните нива на матриксната металопротеиназа-3, която причинява деструкция на хрущяла и тъканно ремоделиране. Наблюдавано е и понижение на серумния TNF α .

Клинична ефикасност и безопасност при възрастни с ревматоиден артрит

Ефикасността и безопасността на интравенозния абатацепт е оценена при рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, диагностициран съгласно критериите на Американски колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR). В проучване I, II, III, V и VI при рандомизирането се е изисквало пациентите да имат най-малко 12 болезнени и 10 оточни стави. При проучване IV не се е изисквал точно определен брой болезнени и оточни стави.

При проучвания I, II и V ефикасността и безопасността на абатацепт в сравнение с плацебо, е оценена при пациенти с незадоволителен отговор към метотрексат, които продължават лечението си с определената им доза метотрексат. Освен това, проучване V изследва безопасността и ефикасността на абатацепт или инфликсимаб спрямо плацебо. При проучване III ефикасността и безопасността на абатацепт е оценена при пациенти с незадоволителен отговор към TNF-инхибитора, като преди рандомизирането приемът на TNF-инхибитора е преустановен; разрешени са други DMARDs. При проучване IV първичната оценка на безопасността при пациентите с активен ревматоиден артрит изисква допълнителна интервенция, въпреки съответното лечение с небиологични и/или биологични DMARDs; всички прилагани DMARDs при включване в проучването са продължени. При проучване VI ефикасността и безопасността на абатацепт са изследвани при нелекувани с метотрексат пациенти с положителен ревматоиден фактор (RF) и/или антициклични цитрулинирани пептидни 2 антители (анти-CCP2) с ранен, ерозивен ревматоиден артрит (продължителност на заболяването $\leq$ 2 години), рандомизирани да приемат абатацепт плюс метотрексат или метотрексат плюс плацебо. Проучване SC-II изследва относителната ефикасност и безопасност на абатацепт и адалимумаб, прилагани подкожно без интравенозна натоварваща доза и на фона на MTX, при пациенти с активен ревматоиден артрит (RA) в умерена до тежка степен и незадоволителен отговор на предишна терапия с MTX. При проучване SC-III абатацепт за подкожното приложение е оценен в комбинация с метотрексат (MTX) или като монотерапия, и

сравнен с MTX монотерапия при индукция на ремисия след 12 месеца на лечение, както и възможното поддържане на ремисия без лекарство след пълното спиране на терапията, при възрастни без предходна терапия с MTX с високо активен, ранен ревматоиден артрит (среден DAS28-CRP-CRP 5,4; средна продължителност на симптомите, по-малка от 6,7 месеца) с лоши прогностични фактори за бързо прогресиращо заболяване (напр. анти-цитрулинирани протеин антитела [ACPA+], измерени чрез анти-CCP2 тест и/или RF+, изходни ерозии на ставите).

При проучване I пациентите са рандомизирани да приемат абатацепт 2 или 10 mg/kg или плацебо за 12 месеца. При проучвания II, III, IV и VI пациентите са рандомизирани да приемат фиксирана доза от 10 mg/kg абатацепт или плацебо за 12 (проучване II, IV и VI) или 6 месеца (проучване III). Дозата на абатацепт е 500 mg за пациентите с тегло под 60 kg, 750 mg - за пациентите, тежащи от 60 до 100 kg и 1 000 mg - за пациентите с тегло над 100 kg. При проучване V пациентите са рандомизирани да приемат същата тази фиксирана схема на прилагане на абатацепт или 3 mg/kg инфликсимаб или плацебо за 6 месеца. Проучване V е продължило още 6 месеца само за групите на абатацепт и инфликсимаб.

При проучване I, II, III, IV, V, VI, SC-II и SC-III са оценени съответно 339, 638, 389, 1 441, 431, 509, 646 и 351 възрастни пациенти.

Клиничен отговор

ACR отговор

Процентът на лекуваните с абатацепт пациенти постигнали отговор ACR 20, 50 и 70 при проучване II (пациенти с незадоволителен отговор към метотрексат), проучване III (пациенти с незадоволителен отговор към TNF-инхибитор) и проучване VI (нелекувани с метотрексат пациенти) е показан на таблица 3.

При лекуваните с абатацепт пациенти в проучвания II и III статистически значимо подобрене на ACR 20 отговора спрямо плацебо е наблюдавано след прилагането на първата доза (ден 15), като по време на проучванията това подобрене е останало значимо. В проучване VI статистически значимо подобрене на ACR 20 отговори при пациенти, лекувани с абатацепт плюс метотрексат, спрямо пациентите, лекувани с метотрексат плюс плацебо, е наблюдавано на ден 29, като това подобрене се запазва по време на проучването. В проучване II, 43% от пациентите постигнали ACR 20 отговор на 6-ия месец са имали ACR 20 отговор и на 12-ия месец.

Таблица 3: Клиничен отговор при контролирани проучвания

Процент пациенти						
	Нелекувани с MTX		Незадоволителен отговор към MTX		Незадоволителен отговор към TNF-инхибитор	
	Проучване VI		Проучване II		Проучване III	
Степен на повлияване	Абата-цепт ^a +MTX n = 256	Плацебо +MTX n = 253	Абата-цепт ^a +MTX n = 424	Плацебо +MTX n = 214	Абатацепт ^a +DMARDs ^b n = 256	Плацебо +DMARDs ^b n = 133
ACR 20						
На 15-ия ден	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%
На 3-ия месец	64% ^{††}	53%	62%***	37%	46%***	18%
На 6-ия месец	75% [†]	62%	68%***	40%	50%***	20%
На 12-ия месец	76% [‡]	62%	73%***	40%	NA ^d	NA ^d
ACR 50						
На 3-ия месец	40% [‡]	23%	32%***	8%	18%**	6%
На 6-ия месец	53% [‡]	38%	40%***	17%	20%***	4%
На 12-ия месец	57% [‡]	42%	48%***	18%	NA ^d	NA ^d
ACR 70						
На 3-ия месец	19% [†]	10%	13%***	3%	6% ^{††}	1%
На 6-ия месец	32% [†]	20%	20%***	7%	10%**	2%
На 12-ия месец	43% [‡]	27%	29%***	6%	NA ^d	NA ^d
Голям клиничен отговор^c	27% [‡]	12%	14%***	2%	NA ^d	NA ^d
DAS28-CRP ремисия^e						
На 6-ия месец	28% [‡]	15%	NA	NA	NA	NA
На 12-ия месец	41% [‡]	23%	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, абатацепт спрямо плацебо.

** p < 0,01, абатацепт спрямо плацебо.

*** p < 0,001, абатацепт спрямо плацебо.

[†] p < 0,01, абатацепт плюс MTX спрямо MTX плюс плацебо

[‡] p < 0,001, абатацепт плюс MTX спрямо MTX плюс плацебо

^{††} $p < 0,05$, абатацепт плюс MTX спрямо MTX плюс плацебо

^a Фиксирана доза около 10 mg/kg (вж. точка 4.2)

^b Съпътстващите DMARDs включват един или повече от следните продукти: метотрексат, хлорохин/хидроксихлорохин, сулфасалазин, лефлуномид, азатиоприн, злато и анакинра.

^c Голям клиничен отговор се дефинира като постигането на ACR 70 отговор за продължителен период от 6 месеца.

^d След 6 месеца, на пациентите е предоставена възможност да бъдат включени в отворено проучване.

^e DAS28-CRP ремисия се дефинира като DAS28-CRP скор $< 2,6$

При отвореното продължение на проучванията I, II, III и VI продължителен и устойчив ACR 20, 50 и 70 отговор е наблюдаван съответно в продължение на 7 години, 5 години, 5 години и 2 години от лечението с абатацепт. При проучване I, ACR отговорите са оценявани в продължение на 7 години при 43 пациенти, ACR 20 при 72% от пациентите, ACR 50 при 58%, ACR 70 при 44%. При проучване II, ACR отговорите са оценявани в продължение на 5 години, при 270 пациенти, ACR 20 при 84% от пациентите, ACR 50 при 61%, ACR 70 при 40%. При проучване III, ACR отговорите са оценявани в продължение на 5 години при 91 пациенти, ACR 20 при 74%, ACR 50 при 51%, а ACR 70 при 23%. В проучване VI, ACR отговорите са оценявани в продължение на 2 години при 232 пациенти, ACR 20 при 85%, ACR 50 при 74% и ACR 70 при 54%.

По-голямо подобрене е наблюдавано при абатацепт, в сравнение с плацебо по отношение на останалите измерители за активността на ревматоидния артрит, невключени в критериите за отговор на ACR, като сутрешна скованост.

DAS28 отговор

Активността на заболяването е оценена и с помощта на Скор за активността на заболяването 28. Съществува значимо подобрене на DAS при проучвания II, III, V и VI в сравнение с плацебо или компаратор.

При проучване VI, в което са включени само възрастни, значително по-голям процент пациенти от групата на абатацепт плюс метотрексат (41%) са постигнали DAS28 (CRP)-дефинирана ремисия (скор $< 2,6$) в година 1 в сравнение с групата на метотрексат плюс плацебо (23%). Отговорът в година 1, в групата на абатацепт, се запазва и през година 2.

В подпроучване на проучване VI, пациенти, които са достигнали ремисия в година 2 (DAS 28 ESR $< 2,6$) и най-малко след 1 година лечение с абатацепт в проучване VI, са били подходящи за включване в подпроучването. В подпроучването, 108 пациенти са били рандомизирани по двойносляп модел 1:1, да получават абатацепт в дози, достигащи до 10 mg/kg (ABA 10) или 5 mg/kg (ABA 5). След 1 година лечение, поддържането на ремисия е оценено чрез релапса на заболяването. Времето до релапс и процентът на пациентите с релапс на болестта, наблюдавани при двете групи, са били подобни.

Проучване V: абатацепт или инфликсимаб спрямо плацебо

Проведено е рандомизирано, двойносляпо проучване за оценка на безопасността и ефикасността на абатацепт или инфликсимаб спрямо плацебо при пациенти с незадоволителен отговор към метотрексат (проучване V). Първичният резултат е бил средната промяна на активността на заболяването при пациентите на лечение с абатацепт, в сравнение с пациентите на плацебо на 6-ия месец, последвано от двойносляпа оценка на безопасността и ефикасността на абатацепт и инфликсимаб на 12-ия месец. По-голямо подобрене ($p < 0,001$) на DAS28 е наблюдавано при абатацепт и инфликсимаб в сравнение с плацебо на 6-ия месец в плацебо-контролираната част на проучването; резултатите между групите на абатацепт и инфликсимаб са били подобни. ACR отговорите в проучване V са били съвместими с резултатите от DAS28. По-нататъшно подобрене е наблюдавано на 12-тия месец при абатацепт. На 6-тия месец, честотата на НЛР от инфекции е била 48,1% (75), 52,1% (86) и 51,8% (57) и честотата на сериозни НЛР от инфекции е била 1,3% (2), 4,2% (7), и 2,7% (3) съответно за абатацепт, инфликсимаб и плацебо групите. На 12-тия месец, честотата на НЛР от инфекции е била 59,6% (93), 68,5% (113) и честотата на сериозни НЛР от инфекции е била съответно 1,9% (3) и 8,5% (14) за абатацепт и инфликсимаб групите. Отвореният период на проучването дава оценка на способността на абатацепт да поддържа ефикасност при участници, първоначално

рандомизирани да приемат абатацепт, и отговора за ефикасност при пациентите, които са преминали на абатацепт след лечение с инфликсимаб. Понижението от изходната стойност в средния DAS28 скор в ден 365 (-3,06) се запазва до ден 729 (-3,34) при пациентите, които са продължили лечението с абатацепт. При пациентите, които първоначално са приемали инфликсимаб и след това са преминали на абатацепт, понижението в средния DAS28 скор от изходната стойност е било 3,29 в ден 729 и 2,48 в ден 365.

Проучване SC-II: абатацепт спрямо адалимумаб

Проведено е рандомизирано, единично (изследователско)-сляпо, неинфериорно проучване за оценка на безопасността и ефикасността на ежеседмично подкожно (s.c.) прилаган абатацепт без абатацепт интравенозно (i.v.) натоварваща доза спрямо всеки друг-ежеседмично подкожно прилаган адалимумаб, и двата на фона на МТХ при пациенти с незадоволителен отговор към метотрексат (проучване SC-II). Първичната крайна точка показва не по-малък (при предварително определена граница от 12%) ACR 20 отговор след 12-месечно лечение, 64,8% (206/318) за абатацепт s.c. група и 63,4% (208/328) за групата на адалимумаб s.c.; разликата в лечението е 1,8% [95% доверителен интервал (CI): -5,6, 9,2], със сравними отговори към целия 24-месечен период. Съответните стойности за ACR 20 на 24 месец са 59,7% (190/318) за абатацепт s.c. групата и 60,1% (197/328) за групата на адалимумаб s.c.. Съответните стойности за ACR 50 и ACR 70 на 12-я месец и 24-я месец са последователни и подобни за абатацепт и адалимумаб. Коригираните средни промени (стандартна грешка; SE) от изходното ниво в DAS28 CRP са -2,35 (SE 0,08) [95% CI: -2,51, -2,19] и -2,33 (SE 0,08) [95% CI: -2,50, -2,17] в абатацепт s.c. групата и адалимумаб групата, съответно, на 24 месеца, с подобни промени във времето. На 24-я месец 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] от пациентите в абатацепт и 53,3% (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] от пациентите в адалимумаб групите са постигнали DAS 28 < 2,6. Подобреното спрямо изходното ниво, измерено чрез HAQ-DI на 24 месеца, с течение на времето също е сходно между абатацепт s.c. и адалимумаб s.c..

Оценките за безопасност и структурни увреждания са проведени на една и две години. Общият профил на безопасност по отношение на нежеланите реакции е сходен между двете групи през 24-месечния период. След 24 месеца нежелани реакции се съобщават при 41,5% (132/318) и 50% (164/328) при пациенти, лекувани с абатацепт и с адалимумаб. Сериозни нежелани реакции се съобщават при 3,5% (11/318) и 6,1% (20/328) от съответната група. На 24-я месец при 20,8% (66/318) от пациентите на абатацепт и 25,3% (83/328) на адалимумаб са прекъснали.

В SC-II сериозни инфекции са съобщени при 3,8% (12/318) от пациентите, лекувани с абатацепт s.c. ежеседмично, никоя от които не е довела до прекратяване на лечението и в 5,8% (19/328) от пациентите, лекувани с адалимумаб s.c. всяка друга седмица, водещи до 9 прекъсвания за 24-месечния период.

Честотата на реакциите на мястото на приложение е 3,8% (12/318) и 9,1% (30/328) на 12 месеца ($p = 0,006$) и 4,1% (13/318) и 10,4% (34/328) в 24 месец за абатацепт s.c. и адалимумаб s.c., съответно. През 2-годишния период на проучването 3,8% (12/318) и 1,5%, (5/328) пациенти, лекувани с абатацепт s.c. и адалимумаб s.c. съответно докладват леки до умерени по тежест автоимунни нарушения (напр., псориазис, феномен на Рейно, еритема нодозум).

Проучване SC-III: Индукция на ремисия при нелекувани с метотрексат пациенти, с ревматоиден артрит

Рандомизирано и двойносляпо проучване оценява подкожно приложен абатацепт в комбинация с метотрексат (абатацепт + МТХ), подкожно приложен абатацепт като монотерапия, или метотрексат като монотерапия (група на МТХ) при индукция на ремисия след 12 месеца лечение и поддържане на ремисия без лекарство след пълно прекратяване на приема на лекарството при нелекувани с МТХ възрастни пациенти с високо активен, ранен ревматоиден артрит с лоши прогностични фактори. Пълното прекратяване на приема на лекарството води до липса на ремисия (възстановяване на активно заболяване) при всичките три рамена (абатацепт с метотрексат, абатацепт или самостоятелно приложен метотрексат) при по-голямата част от пациентите (Таблица 4).

Таблица 4: Честота на ремисия в края на терапията и фази на прекратяване на лечението при проучване SC-III

Брой пациенти	Абатацепт подкожно+ MTX n = 119	MTX n = 116	Абатацепт подкожно n = 116
Дял на рандомизирани пациенти с индуциране на ремисия след 12-месечно лечение			
DAS28-ремисия ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
P стойност	0,010	N/A	N/A
SDAI клинична ремисия ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Изчислена разлика (95% CI) спрямо MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean клинична ремисия	37,0%	22,4%	26,7%
Изчислена разлика (95% CI) спрямо MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Дял на рандомизирани пациенти в ремисия на 12 месеца и на 18 месеца (6 месеца на пълно прекратяване на лечението)			
DAS28-ремисия ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
P стойност	0,045	N/A	N/A

^a DAS28-дефинирана ремисия (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI критерий (SDAI ≤ 3,3)

При SC-III профилите на безопасност на трите групи на лечение (абатацепт + MTX, абатацепт монотерапия, група на MTX) са сходни. По време на периода на 12-месечно лечение, нежелани реакции са съобщени при 44,5% (53/119), 41,4% (48/116), и 44,0% (51/116) и сериозни нежелани реакции са съобщени при 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) и 0,9% (1/116) от пациентите, съответно в трите групи на лечение. Сериозни инфекции се съобщават при 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) и 0% (0/116) пациенти.

Рентгенографски отговор

При проучване II и VI е оценено рентгенографски структурното увреждане на ставите за период от две години. Резултатите са измерени с помощта на Genant-модифициран TSS (Total Sharp score) и неговите компоненти, ерозионният скор и скор на стеснението на свободното пространство в ставата (Joint Space Narrowing, JSN).

При проучване II изходната медиана TSS е била 31,7 при пациентите на лечение с абатацепт и 33,4 при пациентите на плацебо. Абатацепт/метотрексат намалява скоростта на прогресия на структурното увреждане, в сравнение с плацебо/метотрексат след 12 месеца лечение, както е показано на Таблица 5. Скоростта на прогресия на структурното увреждане през втората година е била значимо по-ниска в сравнение с тази през първата година за пациенти, рандомизирани на абатацепт ($p < 0,0001$). Пациентите, навлизащи в етапа на продължение след 1 година двойнослъпо лечение, са получили лечение с абатацепт, а рентгенографската прогресия е изследвана в продължение на 5 години. Данните са анализирани според наблюденията при използване на средната промяна в тоталния скор от визитата от предишната година. Средната промяна е била 0,41 и 0,74 от година 1 до година 2 ($n = 290, 130$), 0,37 и 0,68 от година 2 до година 3 ($n = 293, 130$), 0,34 и 0,43 от година 3 до година 4 ($n = 290, 128$) и промяната е била 0,26 и 0,29 ($n = 233, 114$) от година 4 до година 5 за пациенти, първоначално рандомизирани на абатацепт плюс MTX и съответно плацебо плюс MTX.

Таблица 5: Средни рентгенографски промени на 12-ия месец при проучване II

Параметър	Абатацепт/MTX n = 391	Плацебо/MTX n = 195	Р-стойност ^a
Total Sharp score	1,21	2,32	0,012
Ерозионен скор	0,63	1,14	0,029
JSN скор	0,58	1,18	0,009

^a Въз основа на непараметричен анализ.

При проучване VI средната промяна в TSS на 12-ия месец е значително по-ниска при пациентите, лекувани с абатацепт плюс метотрексат в сравнение с лекуваните с метотрексат плюс плацебо. На 12-ия месец 61% (148/242) от пациентите, лекувани с абатацепт плюс метотрексат и 53% (128/242) от пациентите, лекувани с метотрексат плюс плацебо, не са показали прогресия (TSS ≤ 0). Прогресията на структурното увреждане е по-ниска при пациенти на продължително лечение с абатацепт плюс метотрексат (в продължение на 24 месеца) в сравнение с пациенти, които първоначално са получавали метотрексат плюс плацебо (в продължение на 12 месеца) и след това са преминали на абатацепт плюс метотрексат през следващите 12 месеца. От пациентите, които са участвали в отворения 12-месечен период на проучването, 59% (125/213) от пациентите на продължително лечение с абатацепт плюс метотрексат и 48% (92/192) от пациентите, които първоначално са получавали метотрексат и са преминали след това на комбинация с абатацепт, не са показали прогресия.

В проучване SC-III, е оценено структурното увреждане на ставите посредством ЯМР. Групите на абатацепт + MTX имат по-слаба прогресия в структурното увреждане в сравнение с групата на MTX, както е отразено по средна терапевтична разлика на групата на абатацепт+MTX спрямо групата на MTX (Таблица 6).

Таблица 6: Структурна и възпалителна ЯМР оценка в проучване SC-III

Средна терапевтична разлика между приложен подкожно абатацепт+MTX спрямо MTX на 12 месеца (95% CI)*

ЯМР ерозионен скор	-1,22 (-2,20, -0,25)
ЯМР остейт/костен едем скор	-1,43 (-2,68, -0,18)
ЯМР синовит скор	-1,60 (-2,42, -0,78)

* n = 119 за подкожно приложен абатацепт + MTX; n = 116 за MTX

Повлияване на физическата функция

Подобрението на физическата функция е измерено с помощта на Въпросник за здравна оценка на индекса на инвалидността (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) при проучвания II, III, IV, V и VI и модифицирания HAQ-DI в проучване I. Резултатите от проучване II, III и VI са показани на Таблица 7.

Таблица 7: Подобрение на физическата функция при контролирани проучвания

HAQ ^c индекс на инвалидността	Нелекувани с Метотрексат		Незадоволителен отговор към Метотрексат		Незадоволителен отговор към TNF-инхибитор	
	Проучване VI		Проучване II		Проучване III	
	Абата-цепт ^a +MTX	Плацебо +MTX	Абата-цепт ^a +MTX	Плацебо +MTX	Абатацепт ^a +DMARDs ^b	Плацебо +DMARDs ^b
Изходни стойности (средно)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Средно подобрение спрямо изходните стойности						
На 6-ия месец	0,85 (n = 250)	0,68 (n = 249)	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
На 12-ия месец	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Процент на пациентите с клинично значимо подобрение ^d						
На 6-ия месец	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
На 12-ия месец	72% [†]	62%	64%***	39%	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, абатацепт спрямо плацебо

† p < 0,05, абатацепт плюс MTX спрямо MTX плюс плацебо

^a Фиксирана доза около 10 mg/kg (вж. точка 4.2)

^b Съпътстващите DMARDs включват един или повече от следните продукти: метотрексат, хлорохин/хидроксихлорохин, сулфасалазин, лефлуномид, азатиоприн, злато и анакинра.

^c Въпросник за здравна оценка; 0 = най-добра, 3 = най-лоша; 20 въпроса; 8 категории: обличане и грижа за външния вид, ставане, хранене, разхождане, хигиена, обхват на движенията, стискане и активност

^d Намаление на HAQ-DI с $\geq 0,3$ единици, спрямо изходните стойности

^e След 6 месеца, на пациентите е предоставена възможност да бъдат включени в отворено проучване.

При проучване II, при пациентите с клинично значимо подобрение на 12-ия месец, 88% са запазили отговора на 18-ия месец, а 85% и на 24-ия месец. По време на отворения период на проучвания I, II, III и VI, подобрието на физическата функция се е запазило съответно в продължение на 7 години, 5 години, 5 години и 2 години.

В проучване SC-III, процентът на участниците с HAQ отговор като мярка за клинично значимо подобрение във физическата функция (намаление на HAQ-DI с $\geq 0,3$ единици, спрямо изходните стойности) е по-голям за групата на абатацепт + MTX спрямо групата на MTX на месец 12 (съответно 65,5% спрямо 44,0%; терапевтична разлика спрямо групата на MTX 21,6% [95% CI: 8,3, 34,9]).

Свързани със здравето резултати и качество на живот

Свързаното със здравето качество на живот е оценено с помощта на SF-36 въпросник на 6-ия месец при проучвания I, II и III и на 12-ия месец при проучвания I и II. При тези проучвания, клинично и статистически значимо подобрение е наблюдавано в групата на абатацепт, в

сравнение с групата на плацебо, по отношение на всички 8 категории от SF-36 въпросника (4 физически категории: физическа функция, изпълнението на определени физически дейности, болки в тялото, общо здравословно състояние; и 4 категории, свързани с умствената активност: жизненост, социална дейност, емоционална роля, състояние на умствената дейност), наред с обобщеното представяне на физическия (PCS) и умствения (MCS) компонент. При проучване VI, подобрение в PCS и MCS е наблюдавано на 12-ия месец в групата на абатацепт плюс метотрексат в сравнение с групата на метотрексат плюс плацебо и това подобрение се е запазило в продължение на 2 години.

Проучване VII: Безопасност на абатацепт при пациенти със или без очистване от предшестваща терапия с TNF-инхибитор

Отворено проучване за абатацепт при небиологични DMARDs е проведено при пациенти с активен RA, които са показали незадоволителен отговор на предшестваща (период на очистване най-малко 2 месеца; n = 449) или настояща (без период на очистване; n = 597) терапия с TNF-инхибитор (проучване VII). Първичният резултат, честотата на нежеланите събития, сериозните нежелани събития и прекратяване на лечението вследствие нежелани събития по време на 6-месечното лечение, са били сходни при пациентите, които при включване в проучването са били лекувани или понастоящем са лекувани с TNF-инхибитор. По същия начин е имало сходство и по отношение честотата на сериозните инфекции.

Клинична ефикасност и безопасност при възрастни с псориатичен артрит

Ефикасността и безопасността на абатацепт е оценена при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания (проучвания PsA-I и PsA-II) при възрастни пациенти на възраст на и над 18 години. Пациентите са били с активен PsA (≥ 3 оточни стави и ≥ 3 болезнени стави), въпреки предишна DMARD терапия и са имали псориатична кожна лезия поне 2 cm в диаметър.

При проучване PsA-I, 170 пациенти са получавали плацебо или абатацепт интравенозно на ден 1, 15, 29 и след това на всеки 28 дни при двойносляпо приложение за 24 седмици, последвано от отворено приложение на абатацепт 10 mg/kg интравенозно на всеки 28 дни. Пациентите са рандомизирани на плацебо или абатацепт 3 mg/kg, 10 mg/kg, или две дози от 30 mg/kg, последвани от 10 mg/kg, без изход за 24 седмици, последвано от отворено приложение на абатацепт 10 mg/kg интравенозно на месец всеки месец. По време на изпитването се допуска пациентите да получават като съпътстващо лечение установени дози метотрексат, ниски дози кортикостероиди (еквивалентни на ≤ 10 mg преднизон) и/или НСПВС.

При проучване PsA-II, 424 пациенти са рандомизирани 1:1 да получават двойносляпо, ежеседмично подкожно плацебо или абатацепт 125 mg, без натоварваща доза за 24 седмици, последвано от отворено подкожно приложение на абатацепт 125 mg седмично. По време на изпитването се допуска пациентите да получават като съпътстващо лечение установени дози метотрексат, сулфасалазин, лефлуномид, хидрохлороквин, ниски дози кортикостероиди (еквивалентни на ≤ 10 mg преднизон) и/или НСПВС. Пациентите, които не са имали подобрение поне 20% от изходното ниво в броя на техните оточни и чувствителни стави до седмица 16, са прехвърлени на отворено подкожно приложение на абатацепт 125 mg седмично.

Първичната крайна точка за PsA-I и за PsA-II е процентът пациенти, получили ACR 20 отговор на седмица 24 (ден 169).

Клиничен отговор

Признаци и симптоми

Процентът от пациентите, получили ACR 20, 50 или 70 отговори с препоръчителната доза абатацепт в проучвания PsA-I (10 mg/kg интравенозно) и PsA-II (125 mg подкожно), са представени по-долу в таблица 8.

Таблица 8: Процент пациенти с отговори по ACR на седмица 24 в проучвания PsA-I и PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{б,в}		
	абатацепт 10 mg/kg i.v. N = 40	плаце- бо N = 42	изчислена разлика (95% CI)	абатацепт 125 mg s.c. N = 213	плацебо N = 211	изчислена разлика (95% CI)
ACR 20	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4, 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7, 25,6)
ACR 50	25,0%	2,4%	22,7 (8,6, 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1, 13,7)
ACR 70	12,5%	0%	12,5 (2,3, 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5, 8,9)

* $p < 0.05$ спрямо плацебо, не са оценявани p стойности за ACR 50 и ACR 70.

^a 37% от пациентите са с предишна терапия с TNF-инхибитор.

^б 61% от пациентите са с предишна терапия с TNF-инхибитор.

^в Пациенти, които са имали по-малко от 20% подобрение в броя на чувствителни и оточни стави на седмица 16, достигат критерий за изход и се считат за пациенти без отговор.

Значително по-голям процент пациенти са получили ACR 20 отговор след терапия с абатацепт 10 mg/kg интравенозно в PsA-I или 125 mg подкожно в PsA-II в сравнение с плацебо на седмица 24 в общата популация на проучването. Повече ACR 20 отговори са наблюдавани с абатацепт спрямо плацебо, независимо от наличието на предходна терапия с TNF-инхибитор в двете проучвания. В по-малкото проучване PsA-I, ACR 20 отговорите с абатацепт 10 mg/kg интравенозно спрямо плацебо, при пациенти, нелекувани досега с TNF-инхибитор, са съответно 55,6% спрямо 20,0%, а при пациенти, които са имали предходна терапия с TNF-инхибитор са съответно 30,8% спрямо 16,7%. В проучване PsA-II, ACR 20 отговорите с абатацепт 125 mg подкожно спрямо плацебо при пациенти, нелекувани досега с TNF-инхибитор, са съответно 44,0% спрямо 22,2%, (21,9 [8,3, 35,6], изчислена разлика [95% CI]), а при пациенти които са имали предходна терапия с TNF-инхибитор са съответно 36,4% спрямо 22,3%, (14,0 [3,3, 24,8], изчислена разлика [95% CI]).

Повече ACR 20 отговори се наблюдават в проучване PsA-II с абатацепт 125 mg подкожно спрямо плацебо, независимо от съпътстваща небиологична DMARD терапия. ACR 20 отговорите с абатацепт 125 mg подкожно спрямо плацебо, при пациенти, които не са използвали небиологична DMARD терапия са съответно 27,3% спрямо 12,1%, (15,15 [1,83, 28,47], изчислена разлика [95% CI]), а при пациенти, които са използвали небиологична DMARD терапия са съответно 44,9% спрямо 26,9% (18,00 [7,20, 28,81], изчислена разлика [95% CI]). Клиничните отговори се запазват или се подобряват до една година в проучвания PsA-I и PsA-II.

Структурен отговор

В проучване PsA-II, процентът на пациентите без рентгенографска прогресия (≤ 0 промяна от изходно ниво) в общия PsA-модифициран SHS на рентгеновите снимки на седмица 24 е по-висок с абатацепт 125 mg подкожно (42,7%) отколкото с плацебо (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] изчислена разлика [95% CI]).

Повлияване на физическата функция

В проучване PsA-I, процентът на пациентите с $\geq 0,30$ намаление спрямо изходно ниво в скор HAQ-DI е 45,0% с абатацепт интравенозно спрямо 19,0% с плацебо (26,1 [6,8, 45,5], изчислена разлика [95% CI]) на седмица 24. В проучване PsA-II, процентът пациенти с поне $\geq 0,35$ намаление спрямо изходно ниво в скор HAQ-DI е 31,0% с абатацепт спрямо 23,7% с плацебо (7,2 [-1,1, 15,6], изчислена разлика [95% CI]). Подобрение в скор HAQ-DI се запазва или

подобрява до една година при продължаваща терапия с абатацепт и в двете проучвания PsA-I и PsA-II.

Не се наблюдава значима промяна в скор PASI с абатацепт през 24-седмичния, двойносляп период. Пациентите включени в двете PsA проучвания са имали лек до умерен псориазис с медиана на скор PASI 8,6 в PsA-I и 4,5 в PsA-II. В проучване PsA-I, процентът на пациентите достигнали PASI 50 отговор е 28,6% с абатацепт спрямо 14,3% с плацебо (14,3 [-15,3, 43,9], изчислена разлика [95% CI]), а процентът на пациентите достигнали PASI 75 отговор е 14,3% с абатацепт спрямо 4,8% с плацебо (9,5 [-13,0, 32,0], изчислена разлика [95% CI]). В проучване PsA-II, процентът на пациентите достигнали PASI 50 отговоре 26,7% с абатацепт спрямо 19,6% с плацебо (7,3 [-2,2, 16,7], изчислена разлика [95% CI]), а процентът на пациентите достигнали PASI 75 отговор е 16,4% с абатацепт спрямо 10,1% с плацебо (6,4 [-1,3, 14,1], изчислена разлика [95% CI]).

Педиатрична популация при полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Включени са деца и юноши с умерен до тежък пЮИА на възраст от 6 до 17 години, с незадоволителен отговор или с непоносимост към най-малко едно DMARD, което може да включва и биологични средства. Безопасността и ефикасността на интравенозен абатацепт са оценени в проучване от три части. Период А е 4-месечен отворен въвеждащ период, с дизайн, целящ да индуцира ACR Pedi 30 отговор. Пациентите, постигнали поне ACR Pedi 30 отговор в края на период А са рандомизирани в двойносляпа фаза на преустановяване (период Б) и са получавали абатацепт или плацебо в продължение на 6 месеца, или до настъпване на пристъп на пЮИА заболяването, както е дефинирано в проучването. Освен ако не са прекратили лечението по причини за безопасност, на всички пациенти, които са завършили или са имали пристъп на заболяването през период Б, или не са показали отговор през период А, е предложено да се включат в период В – отвореното продължение на проучването, което прави оценка на безопасността и ефикасността в дългосрочен план.

През период А всички пациенти са получавали 10 mg/kg абатацепт на 1-и, 15-и, 29-и, 57-и и 85-и ден и са били оценени на 113-ия ден. През период А, 74% от пациентите са приемали метотрексат (средна доза при включване в проучването 13,2 mg/m²/седмица, като по този начин 26% от пациентите са получавали монотерапия с абатацепт през период А. От 190 пациенти, участващи в проучването, 57 (30%) са били преди това на лечение с TNF-инхибитор.

Пациентите с ACR Pedi 30 отговор в края на период А са рандомизирани в период Б – двойносляпата фаза на преустановяване, за да получават абатацепт или плацебо в продължение на 6 месеца или до настъпване на пристъп на ювенилен идиопатичен артрит.

Пристъпът се определя като:

- $\geq 30\%$ влошаване при поне 3 от 6-те основни променливи на пЮИА
- $\geq 30\%$ подобрение при не повече от 1 от 6-те основни променливи на пЮИА
- ≥ 2 cm (възможно и до 10 cm) влошаване трябва да е било налице, ако е използвана лекарска или родителска глобална оценка (Physician or Parent Global Assessment) за определяне на пристъп.
- Влошаване в ≥ 2 стави трябва да е било налице, ако броят на активните стави или ставите с ограничен обсег на движение е бил използван за определяне на пристъп.

Пациентите, участващи в проучването, са били на средна възраст 12,4 години със средна продължителност на заболяването 4,4 години. Те са имали активно заболяване, с изходен среден брой на активни стави 16 и среден брой на стави със загуба на движение 16, и повишени нива на С-реактивен протеин (CRP) (средно 3,2 mg/dl), и ESRs (средно 32 mm/час). Техните пЮИА подтипове в началото на заболяването са: олигоартикуларен (16%), полиартикуларен (64%; 20% от общия брой са с положителен ревматоиден фактор) и системен (20%).

От 190 включени пациенти, 170 са завършили период А, 65% (123/190) са постигнали ACR Pedi 30 отговор, а 122 са рандомизирани в период Б. Отговорите са сходни при всички подвидове на

проучвания пЮИА и при пациентите със или без употреба на метотрексат. От 133 (70%) пациенти без проведена преди това терапия с TNF-инхибитор, 101 (76%) са постигнали поне ACR Pedi 30 отговор; от 57 пациенти, при които е проведена преди това терапия с TNF-инхибитор, 22 (39%) са постигнали поне ACR Pedi 30 отговор.

През период Б времето до настъпване на пристъп на заболяването за пациенти, рандомизирани на плацебо, е било значително по-кратко отколкото за рандомизираните на абатацепт (първична крайна точка $p = 0,0002$; логаритмично преобразуван ренков тест). Значително по-голям брой пациенти на плацебо са получили пристъп през период Б (33/62; 53%) отколкото пациентите, поддържани на абатацепт (12/60; 20%; хи квадрат $p < 0,001$). Рискът от пристъп на заболяването за пациенти, които продължават лечението с абатацепт, е бил под една трета в сравнение с пациентите на плацебо (оценка на коефициент на риск = 0,31; 95% CI 0,16, 0,59).

Повечето рандомизирани в период Б пациенти са навлезли в период В (58/60 пациенти на абатацепт от период Б; 59/62 пациенти на плацебо от период Б); както и 36 от 47 пациенти без отговор в период А ($n = 153$ общо пациенти).

Отговорите в края на период А, в края на период Б и след 5 години експозиция през период В, са обобщени в Таблица 9:

Таблица 9: Процент (%) от пациентите с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с ACR отговор или неактивно заболяване

	Краят на период А (113-и ден)	Краят на период Б ^a (169-и ден)		период В ^b (1 765-и ден)		
	Абатацепт	Абатацепт	Плацебо	Група на абатацепт през период Б	Група на плацебо през период Б	Пациенти без отговор през период А
	$n = 190$	$n = 58$	$n = 59$	$n = 33$	$n = 30$	$n = 13$
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
Неактивно заболяване	Не е оценено	31	10	52	33	31

^a 169-и ден Последно проведено наблюдение (LOCF) при пациенти лекувани през период В

^b По наблюдение

Участниците в период В на 1 765-и ден са включвали 33 от 58 пациенти, лекувани с абатацепт през период Б, 30 от 59 пациенти на плацебо през период Б и 13 от 36 пациенти без отговор през период А. Медианата на продължителност на лечението с абатацепт през период В е била 1 815 дни (диапазон 57-2 415 дни; близо 61 месеца). Сто и двама (67%) от пациентите са получили най-малко 1 080 дни (~ 36 месеца) лечение с абатацепт през период В. Всички пациенти са имали най-малко 4-месечно предварително, отворено лечение с абатацепт през период А.

Абатацепт при пЮИА пациенти е проучен също с подкожна форма на приложение при деца и юноши с умерен до тежък активен пЮИА на възраст от 2 до 17 години, с незадоволителен отговор или с непоносимост към най-малко едно DMARD, което може да включва и биологични средства. Безопасността и ефикасността на абатацепт в продължаващото SC проучване са в съответствие с резултатите, наблюдавани с абатацепт в IV проучването (вж.

точка 5.1 от КХП на ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за пълно описание и резултати от проучването).

5.2 Фармакокинетични свойства

Ревматоиден артрит при възрастни

След многократна интравенозна инфузия (ден 1, 15, 30 и на всеки 4 седмици, след това), фармакокинетиката на абатацепт при пациенти с ревматоиден артрит показва пропорционално на дозата повишение на C_{max} и AUC при дози от 2 mg/kg до 10 mg/kg. При 10 mg/kg, средният терминален полуживот е 13,1 дни, вариращ от 8 до 25 дни. Средният обем на разпределение (V_{ss}) е 0,07 l/kg, вариращ от 0,02 до 0,13 l/kg. Системният клирънс е около 0,22 ml/h/kg. Средните стационарни най-ниски концентрации са около 25 µg/ml, а средните C_{max} концентрации са около 290 µg/ml. Не е наблюдавано системно кумулиране на абатацепт при продължително многократно лечение с 10 mg/kg през едномесечен интервал, при пациенти с ревматоиден артрит.

Популационните фармакокинетични анализи показват, че е налице склонност към повишаване клирънса на абатацепт с увеличаване на телесното тегло. Възрастта и пола (в случай, че са направени корекции по отношение на телесното тегло) не повлияват клирънса. Не е установено, че метотрексат, НСПВС, кортикостероидите и TNF-инхибиторите, повлияват клирънса на абатацепт. Не са проведени проучвания за оценка на ефектите както на бъбречното, така и на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на абатацепт.

Псориатичен артрит при възрастни

В PsA-I, пациентите са рандомизирани да получават плацебо интравенозно или абатацепт 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), или две дози по 30 mg/kg последвани от 10 mg/kg (30/10 mg/kg), на ден 1, 15, 29 и след това на всеки 28-и ден. В това проучване, стационарните концентрации на абатацепт са дозозависими. Средно геометричната (CV%) c_{min} на ден 169 е 7,8 µg/ml (56,3%) за схемите 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8%) за 10/10 mg/kg и 26,6 µg/ml (39,0%) за 30/10 mg/kg.

В проучване PsA-II, след ежеседмично подкожно приложение на абатацепт 125 mg, стационарно състояние на абатацепт се достига на ден 57 със средно геометрична (CV%) c_{min} , варираща от 22,3 (54,2%) до 25,6 (47,7%) µg/ml съответно на ден 57 до 169.

В съответствие с резултатите, наблюдавани по-рано при пациентите с RA, популационните фармакокинетични анализи на абатацепт при пациенти с PsA показват тенденция към по-висок клирънс (l/h) на абатацепт с повишаване на телесното тегло.

Педиатрична популация

Популационният фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на абатацепт при пациенти с пЮИА на възраст от 6 до 17 години, след интравенозно приложение на абатацепт 10 mg/kg показва, че клирънсът на абатацепт, когато се коригира спрямо изходното телесно тегло, е по-висок при пациенти с пЮИА (0,4 ml/час/kg за дете с тегло 40 kg) спрямо възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Обикновено показателите за обем на разпределение и елиминационен полуживот са съответно 0,12 l/kg и 11,4 дни за дете с тегло 40 kg. В резултат от по-високия коригиран спрямо телесно тегло клирънс и обем на разпределение при пациенти с пЮИА, прогнозираната и наблюдаваната системни експозиции на абатацепт са били по-ниски от тези при възрастните, така че наблюдаваните средни пикови и най-ниски концентрации са били 204 (66 до 595) µg/ml и 10,6 (0,15 до 44,2) µg/ml съответно, при пациенти с тегло под 40 kg, и 229 (58 до 700) µg/ml и 13,1 (0,34 до 44,6) µg/ml съответно при пациенти с тегло 40 kg и повече.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не е наблюдавана мутагенност или кластогенност при абатацепт при батерия от *in vitro* проучвания. При проучване за карциногенност при мишки, е наблюдавана повишена честота на поява на малигнени лимфоми и тумори на млечната жлеза (при женските). Повишената честота на лимфоми и тумори на млечната жлеза, наблюдавана при мишки, на които е прилаган абатацепт, може да бъде свързана с намаления контрол съответно върху вируса на левкемия при мишките и вируса на тумори на млечната жлеза при мишки, в случай на продължително имуномодулиране. При едногодишно токсикологично проучване при маймуни от рода *cynomolgus*, приложението на абатацепт не е било свързано с каквато и да е значима токсичност. Обратимите фармакологични ефекти отговарят на минималното преходно понижение на серумния IgG и минималното до тежко лимфоидно изчерпване на герминативните центрове в слезката и/или лимфните възли. Няма данни за наличието на лимфоми или пренеопластични морфологични промени, независимо от наличието на вирус, лимфокриптовирус, за който е известно, че причинява подобни лезии при имunosупресирани маймуни в рамките на това проучване. Значението на тези находки за клиничната употреба на абатацепт не е известно.

Абатацепт няма нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове. Проведени са проучвания с абатацепт върху ембрио-феталното развитие при мишки, плъхове и зайци, при дози от 20 до 30 пъти по-високи от дозата при човека - 10 mg/kg, при което не са наблюдавани нежелани ефекти върху поколението. При плъхове и зайци, експозицията на абатацепт е била до 29 пъти по-висока спрямо тази при човека при 10 mg/kg, въз основа на AUC. Установено е, че абатацепт преминава през плацентата при плъхове и зайци. По време на проучванията с абатацепт върху пре- и постнаталното развитие при плъхове, не са наблюдавани нежелани ефекти върху малките, чийто майки са получавали абатацепт в дози до 45 mg/kg, превишаващи 3 пъти експозицията при хора при 10 mg/kg, въз основа на AUC. При дози от 200 mg/kg, превишаващи 11 пъти експозицията при хора при 10 mg/kg, въз основа на AUC, са наблюдавани ограничени промени в имунната функция (9 пъти увеличаване на средния отговор по отношение на образуване на антитела от Т-клетките при женски плъхчета и възпаление на щитовидната жлеза при 1 женско спрямо 10 мъжки и 10 женски плъхчета, оценени при тази доза).

Неклинични проучвания, които имат отношение към употребата в педиатричната популация

Проучвания при плъхове с експозиция на абатацепт, показват патологични промени в имунната система, включително малък брой смъртоносни инфекции (при млади плъхове). Освен това често се наблюдава възпаление на щитовидната жлеза и панкреаса както при млади, така и при възрастни плъхове, на които е прилаган абатацепт. Младите плъхове изглежда са по-чувствителни към лимфоцитно възпаление на щитовидната жлеза. Проучванията при възрастни мишки и маймуни не показват същите находки. Вероятно повишената чувствителност към опортюнистични инфекции, наблюдавана при млади плъхове, е свързана с експозиция на абатацепт преди развитието на имунологична памет. Не е известно значението на тези резултати при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Малтоза

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Натриев хлорид

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. ORENCIA не трябва да се влива едновременно с други лекарства през един и същи интравенозен път.

ORENCIA НЕ трябва да се прилага със спринцовки, които съдържат силикон (вж. точка 6.6).

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След реконституиране

Химична и физична стабилност при употреба са установени за 24 часа при 2 °C - 8 °C. От микробиологична гледна точка, приготвеният разтвор трябва да бъде разреден веднага.

След разреждане

Когато приготвеният разтвор бъде разреден веднага, химична и физична стабилност при употреба са установени за 24 часа при 2 °C - 8 °C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван веднага.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон (15 ml стъкло тип 1) със запушалка (халобутилова гума) и отчупваща се обкатка (алуминий).

Опаковка, съдържаща 1 флакон и 1 несъдържаща силикон спринцовка (полиетилен), и групови опаковки, съдържащи 2 или 3 флакона и 2 или 3 несъдържащи силикон спринцовки (2 или 3 опаковки от 1).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтварянето и разреждането трябва да бъдат извършени съгласно принципите на добрата практика, особено по отношение на асептиката.

Разтваряне

1. Определете дозата и необходимия брой флакони ORENCIA (вж. точка 4.2).
2. При асептични условия, разтворете всеки флакон с 10 ml вода за инжекции, като използвате **предоставената с всеки флакон спринцовка**, която не съдържа силикон (вж. точка 6.2) и игла с размер 18-21 G.
 - Махнете отчупващата се капачка от флакона и почистете горната му част с напоен със спирт тампон.

- Вкарайте иглата на спринцовката във флакона през центъра на гумената запушалка и насочете струята от водата за инжекции към стъклената стена на флакона.
- Не използвайте флакона, ако няма вакуум.
- След като инжектирате 10 ml вода за инжекции във флакона, отстранете спринцовката и иглата.
- За да сведете до минимум образуването на пяна в разтвора на ORENCIA, флакона трябва да се върти с леки спираловидни движения до пълното разтваряне на съдържимото. **Не разклащайте.** Не извършвайте продължително или енергично разтръскване.
- След пълното разтваряне на праха, флаконът трябва да бъде пробит с игла, за да излезнат всички налични мехурчета.
- След разтваряне, разтворът трябва да бъде бистър и безцветен до бледожълт. Не използвайте разтвора при наличието на непрозрачни частици, промяна в цвета или наличието на други чужди частици.

Разреждане

- Веднага след разтварянето, разрежете концентрата до получаването на 100 ml, с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
 - От 100 ml инфузионен сак или бутилка, изтеглете такъв обем от инжекционния разтвор на 0,9% натриев хлорид, какъвто обем сте използвали за разтваряне на флаконите ORENCIA.
 - Бавно добавете приготвения разтвор ORENCIA от всеки флакон към инфузионния сак или бутилка, като използвате същата **предоставена с всеки флакон спринцовка**, която не съдържа силикон.
 - Внимателно смесете. Крайната концентрация на абатацепт в инфузионния сак или бутилка ще зависи от количеството добавено активно вещество, но не трябва да надвишава 10 mg/ml.
 - Неизползваното количество от флаконите трябва да бъде веднага изхвърлено в съответствие с местните изисквания.
- След разтварянето и разреждането при асептични условия, инфузионният разтвор ORENCIA трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако е съхраняван в хладилник от 2 °C до 8 °C. Преди прилагане разтворът ORENCIA трябва да бъде огледан за видими частици или промяна в цвета. Изхвърлете разтвора при наличието на каквито и да е видими частици или промяна в цвета.
 - Не съхранявайте за повторна употреба никакво количество неизползван инфузионен разтвор.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/001-003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 май 2007 г.

Дата на последно подновяване: 15 март 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
ORENCIA 87,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ORENCIA 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg абатацепт в 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 87,5 mg абатацепт в 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 125 mg абатацепт (abatacept) в един ml.

Абатацепт е фузионен протеин, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Разтворът е бистър, безцветен до бледо жълт, с pH от 6,8 до 7,4.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

ORENCIA, в комбинация с метотрексат, е показан за:

- лечение на умерен до тежък активен ревматоиден артрит (RA) при възрастни, които са имали незадоволителен отговор към предишна терапия с едно или повече модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARDs), включително метотрексат (MTX) или инхибитор на тумор-некротизиращ фактор (TNF) алфа.
- лечение на високо активно и прогресиращо заболяване при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, без предходна терапия с метотрексат.

Наблюдавано е намаляване на прогресията на ставното увреждане и подобрене на физическата функция по време на комбинираното лечение с абатацепт и метотрексат.

Псориатичен артрит

ORENCIA, прилаган като монотерапия или в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за лечение на активен псориатичен артрит (PsA) при възрастни пациенти, когато отговорът към предишна DMARD терапия, включително MTX е бил незадоволителен и за които не е необходима допълнителна системна терапия за псориатични кожни лезии.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

ORENCIA в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерен до тежък активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИЯ) при педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години, които са имали незадоволителен отговор на предходна терапия с DMARD.

ORENCIA може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато лечението с метотрексат е неподходящо.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и проследявано от лекари специалисти с опит в диагнозата и лечението на ревматоидния артрит.

При отсъствие на отговор към абатацепт в рамките на 6-месечно лечение, продължаването на лечението трябва да бъде обсъдено отново (вж. точка 5.1).

Дозировка

Ревматоиден артрит

Възрастни

Лечението с ORENCIA подкожно (s.c.) може да бъде започнато с или без интравенозна (i.v.) натоварваща доза. ORENCIA s.c. трябва да се прилага ежеседмично в доза от 125 mg абатацепт чрез подкожна инжекция, независимо от теглото (вж. точка 5.1). Ако лечението е стартирано с една i.v. инфузия (i.v. натоварваща доза преди s.c. приложение), първите 125 mg абатацепт s.c. трябва да бъдат приложени в рамките на един ден от i.v. инфузия, последвани от 125 mg абатацепт s.c. прилагани ежеседмично (за дозировката на интравенозната натоварваща доза, вижте точка 4.2 на ORENCIA 250 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор).

Пациенти, които преминават от интравенозна терапия с абатацепт към подкожно приложение, трябва да приемат първата подкожна доза вместо следващата планирана интравенозна доза.

Не е необходимо адаптиране на дозата при комбинация с други модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARDs), кортикостероиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или аналгетици.

Псориатичен артрит

Възрастни

ORENCIA трябва да бъде прилаган ежеседмично в доза от 125 mg чрез подкожна инжекция без да е необходима интравенозна натоварваща доза.

Пациентите, преминаващи от интравенозна терапия с ORENCIA към подкожно приложение, трябва да приложат първата подкожна доза вместо следващата планирана интравенозна доза.

Педиатрична популация

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната седмична доза ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за пациенти на възраст от 2 до 17 години с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит трябва да започне без интравенозна натоварваща доза и да се прилага при дозиране на база на теглото, както е посочено в таблицата по-долу:

Таблица 1: Седмична доза ORENCIA

Телесно тегло на пациента	Доза
10 kg до под 25 kg	50 mg
25 kg до под 50 kg	87,5 mg
50 kg или повече	125 mg

Пациенти, които преминават от интравенозна терапия с абатацепт към подкожно приложение, трябва да приложат първата подкожна доза вместо следващата планирана интравенозна доза.

ORENCIA прах за концентрат за инфузионен разтвор за интравенозно приложение е наличен за педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години за лечение на пЮИА (вж. Кратка характеристика на продукта за ORENCIA прах за концентрат за инфузионен разтвор).

Пропусната доза

Ако пациентът пропусне една инжекция абатацепт до три дни от планираната дата, той/тя трябва да бъде инструктиран да приеме незабавно пропуснатата доза и да запази първоначалната ежеседмична схема на приложение. Ако дозата е пропусната с повече от три дни, пациентът трябва да бъде инструктиран кога да приеме следващата доза, на базата на медицинска преценка (състояние на пациента, развитие на болестта и т.н.).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се изисква адаптиране на дозата (вж точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

ORENCIA не е проучвана при тези популации пациенти. Не могат да се направят препоръки по отношение на дозирането.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ORENCIA при деца под 2 години не са проучвани. Липсват данни.

Няма съответно приложение на ORENCIA при деца под две години.

Начин на приложение

За подкожно приложение.

ORENCIA трябва да се прилага под ръководството на медицински специалист. След подходящо обучение относно техниката на подкожното инжектиране, пациентът или болногледачът може да инжектира ORENCIA, ако лекарят/медицинският специалист счита това за уместно.

Общото количество на предварително напълнената спринцовка трябва да се прилага само като подкожна инжекция. Мястото на инжектиране трябва да се сменя и инжекциите никога да не се поставят на места, където кожата е нежна, наранена, зачервена или втвърдена.

Изчерпателни инструкции относно приготвянето и прилагането на ORENCIA в предварително напълнена спринцовка са дадени в листовката за пациента и "Важни инструкции за употреба".

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежки и неовладени инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Комбиниране с TNF-инхибитори

Има ограничен опит при употребата на абатацепт в комбинация с TNF-инхибитори (вж. точка 5.1). При плацебо-контролирани клинични проучвания при сравнение на пациенти, лекувани с TNF-инхибитори и плацебо, при пациентите, получили комбинацията TNF-инхибитори и абатацепт, е наблюдавано повишение на инфекциите като цяло и на тежките инфекции (вж. точка 4.5). Абатацепт не се препоръчва в комбинация с TNF-инхибитори.

При преминаването от лечение с TNF-инхибитори към ORENCIA пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на инфекция (вж. точка 5.1, проучване VII).

Алергични реакции

При клинични проучвания нечесто са съобщавани алергични реакции при приложението на абатацепт, при които пациентите не са изисквали предварително лечение за предотвратяване на алергичните реакции (вж. точка 4.8). Анафилаксия или анафилактоидни реакции могат да се появят след първата инфузия и да бъдат животозастрашаващи. По време на постмаркетинговия период е съобщен случай на анафилаксия с фатален изход след първата инфузия на ORENCIA. При появата на каквато и да е сериозна алергична или анафилактична реакция лечението с ORENCIA интравенозно или подкожно, трябва да бъде незабавно преустановено и бъде започнато подходящо лечение, и употребата на ORENCIA трябва окончателно да се преустанови (вж. точка 4.8).

Ефекти върху имунната система

Лекарствените продукти, които въздействат върху имунната система, включително ORENCIA, може да повлияят защитата на организма срещу инфекции и злокачествени заболявания, както и да повлияят отговора при ваксинация.

Едновременното приложение на ORENCIA с биологични имуносупресори или имуномодулатори може да потенцира ефектите на абатацепт върху имунната система (вж. точка 4.5).

Инфекции

Съобщавани са сериозни инфекции при приложението на абатацепт, включително сепсис и пневмония (вж. точка 4.8). Някои от тези инфекции са били с фатален изход. Много от сериозните инфекции са настъпили при пациенти на съпътстващо имуносупресивно лечение, което в допълнение на тяхното основно заболяване, може допълнително да ги предразполага към инфекции. Лечението с ORENCIA не трябва да бъде започвано при пациенти с активни инфекции, докато инфекциите не бъдат овладени. Необходимо е повишено внимание от страна на лекарите при обмисляне на приложението на ORENCIA при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или подлежащи състояния, които може да ги предразположат към инфекции. Пациентите, които развият нова инфекция по време на лечението с ORENCIA, трябва да бъдат редовно проследявани. Приложението на ORENCIA трябва да бъде преустановено, ако пациентът развие сериозна инфекция.

По време на основните плацебо-контролирани проучвания не е наблюдавано увеличаване на случаите на туберкулоза, въпреки това, всички пациенти на лечение с ORENCIA са подложени на скрининг за туберкулоза. Не е известен профилът на безопасност на ORENCIA при пациенти с латентна туберкулоза. Съобщавани са случаи на туберкулоза при пациенти на лечение с ORENCIA (вж. точка 4.8). Преди започване на лечението с ORENCIA, пациентите трябва да

бъдат изследвани за наличието на латентна туберкулоза. Трябва да се вземат предвид и съществуващите медицински ръководства.

Антиревматичното лечение е свързано с реактивиране на хепатит В. Следователно, преди започване на лечението с ORENCIA е необходимо да се извърши изследване за вирусен хепатит, в съответствие с публикуваните ръководства.

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Съобщавани са случаи на ПМЛ при пациенти, получаващи абатацепт най-вече в комбинация с други имunosупресивни лекарства. ПМЛ може да бъде летален и трябва да бъде взета предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с новопоявили се или влошаващи се неврологични, психиатрични и когнитивни симптоми. Ако по време на лечение с ORENCIA се появят симптоми, които са показателни за ПМЛ, лечението с ORENCIA трябва да бъде прекратено и да се предприемат съответните диагностични мерки.

Злокачествени заболявания

По време на плацебо-контролираните клинични проучвания честотата на злокачествените заболявания при пациентите, лекувани с абатацепт и плацебо, е била съответно 1,2% и 0,9% (вж. точка 4.8). При тези клинични проучвания не са включвани пациенти с известни злокачествени заболявания. При проучвания за карциногенност при мишки е установено повишаване честотата на лимфомите и туморите на млечната жлеза. Клиничната значимост на тези данни не е известна (вж. точка 5.3). Потенциалната роля на абатацепт в развитието на злокачествените заболявания, включително лимфом, при човека не е известна. Съобщавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти лекувани с ORENCIA (вж. точка 4.8). За всички пациенти се препоръчва периодичен преглед на кожата, особено при тези с рискови фактори за рак на кожата.

Ваксинации

Пациентите, лекувани с ORENCIA, могат да бъдат ваксинирани, като изключение правят ваксинации с живи ваксини. Живите ваксини не трябва да бъдат прилагани едновременно с абатацепт или в рамките на 3 месеца след неговото преустановяване. Лекарствените продукти, въздействащи върху имунната система, включително абатацепт, може да намалят ефективността на някои имунизации (вж. точка 4.5).

Пациенти в старческа възраст

Общо 404 пациенти на възраст 65 и повече години, включително 67 пациенти на и над 75-годишна възраст, са приемали интравенозно абатацепт по време на плацебо-контролираните клинични проучвания. Общо 270 пациенти на възраст 65 и повече години, включително 46 пациенти на и над 75 години, са получили подкожно абатацепт при контролирани клинични проучвания. Честотата на сериозна инфекция и злокачествено заболяване е била по-висока при лекуваните интравенозно с абатацепт пациентите над 65-годишна възраст, от тази при пациентите под 65-годишна възраст, при сравняване с плацебо. По същия начин честотата на сериозна инфекция и злокачествено заболяване е била по-висока при лекуваните подкожно с абатацепт пациенти над 65-годишна възраст, отколкото при пациентите под 65-годишна възраст. Тъй като честотата на инфекции и злокачествени заболявания като цяло е по-висока при пациентите в старческа възраст, то при лечението на тези пациенти е необходимо повишено внимание (вж. точка 4.8).

Автоимунни процеси

Теоретично, лечението с абатацепт може да повиши риска от автоимунни процеси при възрастни, например влошаване при мултипла склероза. При плацебо-контролираните клинични проучвания лечението с абатацепт не е довело до повишено образуване на автоантитела, като антинуклеарни и анти-ДНК антитела, в сравнение с лечението с плацебо (вж. точки 4.8 и 5.3).

Пациенти на диета с контролиран прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една предварително напълнена спринцовка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинация с TNF-инхибитори

Има ограничен опит при употребата на абатацепт в комбинация с TNF-инхибитори (вж. точка 5.1). Докато TNF-инхибиторите не повлияват клирънса на абатацепт, при плацебо-контролирани клинични проучвания пациентите, приемали комбинирано лечение с абатацепт и TNF-инхибитори, са имали повече инфекции, включително сериозни инфекции, в сравнение с пациентите, лекувани само с TNF-инхибитори. Ето защо не се препоръчва едновременното лечение с абатацепт и TNF-инхибитори.

Комбинация с други лекарствени продукти

Популационните фармакокинетични анализи не показват какъвто и да е ефект на метотрексат, НСПВС и кортикостероиди върху клирънса на абатацепт (вж. точка 5.2).

Не са установени съществени проблеми по отношение на безопасността при употребата на абатацепт в комбинация със сулфасалазин, хидроксихлорохин или лефлуномид.

Комбинация с други лекарствени продукти, повлияващи имунната система, и с ваксини

Едновременното приложение на абатацепт с биологични имуносупресори или имуномодулатори може да потенцира ефектите на абатацепт върху имунната система. Няма достатъчно данни за оценка на безопасността и ефикасността на абатацепт в комбинация с анакинра или ритуксимаб (вж. точка 4.4).

Ваксинации

Живите ваксини не трябва да бъдат прилагани едновременно с абатацепт или в рамките на 3 месеца след неговото преустановяване. Няма данни относно вторичното предаване на инфекция от лица, на които са поставени живи ваксини, на пациенти, лекувани с абатацепт. Лекарствените продукти, въздействащи върху имунната система, включително абатацепт, може да намалят ефективността на някои имунизации (вж. точки 4.4 и 4.6).

Експлоративни проучвания за оценка ефекта на абатацепт върху антицяло-отговора срещу ваксинация при здрави индивиди, както и антицяло отговора срещу противогрипна и пневмококова ваксини при пациенти с ревматоиден артрит, показват че абатацепт би могъл да понижи ефективността на имунния отговор, но не и значително да понижи възможността за развитие на клинично значим или позитивен имуен отговор.

Абатацепт е оценяван в отворено проучване при пациенти с ревматоиден артрит, на които е приложена 23-валентна пневмококова ваксина. След пневмококовата ваксинация, 62 от 112 пациента на абатацепт са развили адекватен имуен отговор, от минимум двукратно увеличение на титрите на антителата срещу пневмококова полизахаридна ваксина.

Също така, абатацепт е оценяван в отворено проучване при пациенти с ревматоиден артрит, на които е приложена сезонна, тривалентна, противогрипна ваксина. След противогрипна ваксинация, 73 от 119 пациенти на абатацепт, без първоначални защитни антитела, са развили

адекватен имунен отговор, от минимум четирикратно увеличение на титрите на антителата срещу тривалентна противогрипна ваксина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност и жени с детероден потенциал

Няма достатъчно данни от употреба на абатацепт при бременни жени. При предклинични проучвания върху ембрио-феталното развитие не са наблюдавани нежелани ефекти при дози до 29-пъти по-високи спрямо прилаганите при човека дози от 10 mg/kg, въз основа на AUC. По време на проучванията върху пре- и постнаталното развитие при плъхове са наблюдавани ограничени промени в имунната функция при дози 11-пъти по-високи спрямо прилаганите при човека дози от 10 mg/kg, въз основа на AUC (вж. точка 5.3).

ORENCIA не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с абатацепт. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 14 седмици след последната доза абатацепт.

Абатацепт може да преминава през плацентата в серума на кърмачетата на жени, лекувани с абатацепт по време на бременност. Следователно, тези деца може да са изложени на повишен риск от инфекция. Безопасността при приложението на живи ваксини на бебета, с експозиция на абатацепт *in utero* е неизвестна. Приложението на живи ваксини на кърмачета, с експозиция на абатацепт *in utero* не се препоръчва в продължение на 14 седмици след последното приложение на абатацепт на майката, по време на бременност.

Кърмене

Абатацепт е открит в млякото на плъхове.

Не е известно дали абатацепт се отделя в кърмата при човека.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с ORENCIA и до 14 седмици след последната доза абатацепт.

Фертилитет

Не са провеждани официални проучвания върху потенциалния ефект на абатацепт върху фертилитета при човека.

Абатацепт не е показал нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на механизма на действие абатацепт се очаква да няма или да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациенти, лекувани с ORENCIA, са съобщавали замайване и намалена зрителна острота като чести и нечести нежелани реакции, следователно, ако пациентът има такива симптоми, шофирането и работата с машини трябва да се избягват.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратък профил на безопасност при ревматоиден артрит

Абатацепт е проучван при пациенти с активен ревматоиден артрит в плацебо-контролирани клинични проучвания (2 653 пациенти на абатацепт, 1 485 на плацебо).

По време на плацебо-контролираните клинични проучвания с абатацепт, нежелани реакции (НР) са съобщавани при 49,4% от пациентите, лекувани с абатацепт, и при 45,8% от пациентите на плацебо. Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 5\%$) при пациентите на лечение с абатацепт са били главоболие, гадене и инфекции на горните дихателни пътища (включително синусит). Процентът на пациентите, прекъснали лечението поради НЛР, е 3,0% при лекуваните с абатацепт и 2,0% при пациентите на плацебо.

Таблица на нежеланите реакции

В таблица 2 са изброени нежеланите реакции, наблюдавани в клинични проучвания и в постмаркетинговия период, представени по системно-органен клас и честота, при използване на следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции

Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекция на горните дихателни пътища (включително трахеит, назофарингит и синусит)
	Чести	Инфекции на долните дихателни пътища (включително бронхит), инфекция на пикочните пътища, херпесни инфекции (включително херпес симплекс, херпес на устата и херпес зостер), пневмония, грип
	Нечести	Зъбна инфекция, онихомикоза, сепсис, костно-мускулни инфекции, абсес на кожата, пиелонефрит, ринит, ушна инфекция
	Редки	Туберкулоза, бактериемия, гастроинтестинална инфекция, възпаление на органите в малкия таз
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	Нечести	Базоцелуларен карцином, папилом на кожата
	Редки	Лимфом, злокачествена неоплазма на белия дроб, сквамозноклетъчен карцином
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Тромбоцитопения, левкопения

Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
Психични нарушения	Нечести	Депресия, безпокойство, нарушения на съня (включително инсомния)
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замаяност
	Нечести	Мигрена, парестезии
Нарушения на очите	Нечести	Конюнктивит, сухо око, намалена зрителна острота
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърцебиене, тахикардия, брадикардия
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, повишено кръвно налягане
	Нечести	Хипотония, горещи вълни, зачервяване, васкулит, понижено кръвно налягане
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица
	Нечести	Обостряне на хронична обструктивна белодробна болест, бронхоспазъм, хрипове, диспнея, стягане в гърлото
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, диария, гадене, диспепсия, разязвяване в устата, афтозен стоматит, повръщане
	Нечести	Гастрит
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Отклонения в чернодробните функционални показатели (включително повишени трансаминази)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив (включително дерматит)
	Нечести	Повишена склонност към появата на синини, суха кожа, алоpecia, пруритус, уртикария, псориазис, акне, еритема, хиперхидроза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Артралгия, болка в крайник
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Аменорея, менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, астения, локални реакции на мястото на инжектиране, системни реакции при инжектиране*
	Нечести	Грипоподобно заболяване, увеличено телло

*(напр. пруритус, стягане в гърлото, диспнея)

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

По време на плацебо-контролирани клинични проучвания с абатацепт, инфекции, за които има макар и малка вероятност да са свързани с лечението, са съобщавани при 22,7% от пациентите на лечение с абатацепт и при 20,5% от пациентите на плацебо.

Сериозни инфекции, поне възможно свързани с лечението, са съобщавани при 1,5% от пациентите на лечение с абатацепт и при 1,1% от пациентите на плацебо. Сериозните инфекции са подобни по вид в групите на абатацепт и плацебо (вж. точка 4.4).

Честотата (95% CI) на сериозни инфекции е 3,0 (2,3, 3,8) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт и 2,3 (1,5, 3,3) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с плацебо в двойнослепите проучвания.

В кумулативния период на клинични проучвания при 7 044 пациенти, лекувани с абатацепт за 20 510 пациентогодини, честотата на сериозните инфекции е била 2,4 на 100 пациентогодини, а годишната честота остава постоянна.

Злокачествени заболявания

По време на плацебо-контролирани клинични проучвания, злокачествени заболявания са съобщавани при 1,2% (31/2 653) от пациентите, лекувани с абатацепт и при 0,9% (14/1 485) от пациентите на плацебо. Честотата на злокачествени заболявания е 1,3 (0,9, 1,9) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт и 1,1 (0,6, 1,9) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с плацебо

В кумулативния период 7 044 пациенти, лекувани с абатацепт за 21 011 пациентогодини (от които над 1 000 са лекувани с абатацепт повече от 5 години), годишната честота на злокачествени заболявания е била 1,2 (1,1, 1,4) на 100 пациентогодини, като честотата остава постоянна.

Най-често съобщаваните злокачествени заболявания в плацебо контролираните клинични проучвания е немеланомен рак на кожата; 0,6 (0,3, 1,0) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт и 0,4 (0,1, 0,9) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с плацебо и 0,5 (0,4, 0,6) за 100 пациентогодини в кумулативния период.

Най-често съобщаваният карцином при плацебо контролирани клинични проучвания е белодробният карцином (0,17 (0,05, 0,43) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с

абатацепт и 0 при пациентите на лечение с плацебо и 0,12 (0,08, 0,17) за 100 пациентогодини в кумулативния период. Най-честото злокачествено хематологично заболяване е лимфом 0,04 (0, 0,24) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт и 0 при пациентите на лечение с плацебо и 0,06 (0,03, 0,1) за 100 пациентогодини в кумулативния период.

При проучвания по регистър в Дания и Швеция се съобщава за по-висок риск от немеланомен рак на кожата при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с абатацепт, в сравнение с други DMARDs. В Дания стандартизираната честота на заболяемост (ЧЗ) за базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК) при пациенти, лекувани с абатацепт ($n = 1\,280$), е 0,86/100 пациентогодини (95% CI 0,66-1,11) и 0,21/100 пациентогодини (95% CI 0,12-0,36), а коефициентите на риск (HR), коригирани по възраст, пол и анамнеза, за БКК и СКК при лекувани с абатацепт пациенти са 1,49 (95% CI 1,07-2,09) и 2,49 (1,26-4,91) в сравнение с таргетни DMARD ($n = 9\,256$). В данните от Швеция ЧЗ при пациенти, лекувани с абатацепт ($n = 5\,052$), са 1,13/100 пациентогодини (95% CI 1,01-1,26) и 0,38/100 пациентогодини (95% CI 0,32-0,46) за БКК и СКК, а съответстващите коригирани HR са 1,11 (95% CI 0,98-1,25) и 1,61 (95% CI 1,29-1,99) при пациенти, лекувани с абатацепт, в сравнение с пациенти, лекувани с биологично/таргетно DMARD ($n = 43\,096$). Пациентите, лекувани с абатацепт, са имали по-тежък ревматоиден артрит и по-висока коморбидност на изходно ниво. В тези данни от регистри не е наблюдаван повишен риск от други злокачествени заболявания.

Нежелани реакции при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

В проучване IV 37 от пациентите с ХОББ са били на интравенозно лечение с абатацепт, а 17 - на плацебо. Пациентите с ХОББ, лекувани с абатацепт, са развивали нежелани реакции по-често от тези на плацебо (съответно 51,4% спрямо 47,1%). Респираторни нарушения са наблюдавани по-често при лекуваните с абатацепт пациенти, спрямо тези на плацебо (съответно 10,8% спрямо 5,9%); това включва обостряне на ХОББ и диспнея. По-голям процент от пациентите с ХОББ на лечение с абатацепт, спрямо тези на плацебо, са развили сериозни нежелани реакции (5,4% спрямо 0%), включително обостряне на ХОББ (1 от 37 пациенти (2,7%)) и бронхит (1 от 37 пациенти (2,7%)).

Автоимунни процеси

Лечението с абатацепт не води до повишено образуване на автоантитела, напр. антинуклеарни и анти-ДНК антитела, в сравнение с плацебо.

Честотата на автоимунните нарушения при пациентите на лечение с абатацепт по време на двойнослепия период е 8,8 (7,6, 10,1) за 100 пациентогодини експозиция, а при пациентите на лечение с плацебо е 9,6 (7,9, 11,5) за 100 пациентогодини експозиция. Честотата при пациентите на лечение с абатацепт в кумулативния период е 3,8 за 100 пациентогодини. Най-често съобщаваните автоимунно-свързани нарушения извън проучваната индикация по време на кумулативния период са псориазис, ревматоиден възел и синдром на Sjogren.

Имуногенност при възрастни, лекувани интравенозно с абатацепт

Антителата, насочени срещу молекулата на абатацепт, са оценени чрез ELISA метода при 3 985 пациента с ревматоиден артрит, лекувани до 8 години с абатацепт. Сто осемдесет и седем от 3 877 (4,8%) пациенти са развили анти-абатацепт антитела по време на лечението. При пациентите, изследвани за анти-абатацепт антитела след прекратяване на абатацепт (> 42 дни след последната доза), 103 от 1 888 (5,5%) са били серопозитивни.

За оценка наличието на неутрализиращи антитела са използвани проби с потвърдена свързваща активност към CTLA-4. При двадесет и двама от 48 оценявани пациенти е установена значителна неутрализираща активност. Потенциалната клинична значимост на образуването на неутрализиращи антитела не е известна.

Като цяло, не е установена ясна връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции. Все пак броят на пациентите развили антитела е доста ограничен, за да се

направи окончателна оценка. Тъй като анализите за имуногенност са продукт-специфични, сравнението на нивата на антитела с други такива продукти не е подходящо.

Имуногенност при възрастни, лекувани подкожно с абатацепт

Проучване SC-I сравнява имуногенността към абатацепт след подкожно или интравенозно приложение, оценено по метода ELISA. По време на първоначалния двойнослеп 6-месечен период (краткосрочен период), общата честота на имуногенност спрямо абатацепт е била 1,1% (8/725) и 2,3% (16/710) съответно за групите на подкожно и интравенозно приложение. Честотата съответства на предишния опит и имуногенността няма ефект върху фармакокинетиката, безопасността или ефикасността.

Имуногенността към абатацепт след продължително подкожно приложение е била оценена с помощта на нов електрохемилюминисцентен (ECL) метод. Сравняването на честотите с различни методи не е уместно, тъй като методът ECL е разработен така, че да бъде по-чувствителен и толерантен към лекарството от предишния метод ELISA. Кумулативната честота на имуногенност към абатацепт по метода на ECL с минимум една положителна проба в краткосрочни и дългосрочни периоди е била общо 15,7% (215/1 369) по време на лечението с абатацепт, със средна продължителност на експозиция 48,8 месеца и 17,3% (194/1 121) след преустановяване (> 21 дни до максимум 168 дни след последната доза). Коригираната честота спрямо експозицията (изразена за 100 човеко-години) остава стабилна по време на лечението.

Както и при предишен опит, титрите и продължителността на антитяло отговорите са били общо взето ниски и не са се увеличили при продължително прилагане (6,8% от пациентите са били серопозитивни при 2 последователни визити) и не е имало явна връзка между развитието на антитела и клиничния отговор, нежеланите реакции или фармакокинетиката.

В проучване SC-III, са наблюдавани сходни нива на имуногенност при групите пациенти на лечение с абатацепт+MTX и абатацепт като монотерапия (съответно 2,9% (3/103) и 5,0% (5/101)) по време на 12-месечния двойнослеп период. Както при проучване SC-I, не се наблюдава ефект на имуногенността върху безопасността или ефикасността.

Имуногенност и безопасност на абатацепт при преустановяване и възобновяване на лечението

Едно проучване от програмата за подкожно приложение е било проведено, за да изследва ефекта на преустановяване (три месеца) и възобновяване на подкожното лечение с абатацепт върху имуногенността. При оттегляне на подкожното лечение с абатацепт, повишената честота на имуногенност е била съвместима с наблюдаваната при преустановяване на лечението с интравенозно прилаган абатацепт. При повторното въвеждане на терапията не са наблюдавани реакции при инжектиране, нито никакви проблеми, свързани с безопасността, при пациенти, които са преустановили подкожната терапия в продължение на до 3 месеца в сравнение с онези, които са останали на подкожна терапия, независимо дали терапията е била въведена отново със или без интравенозна натоварваща доза. Безопасността, наблюдавана в това рамо на проучването, което въвежда наново терапията без интравенозна натоварваща доза, също е била съвместима с тази, наблюдавана при други проучвания.

В проучване SC-III са наблюдавани повишени нива на имуногенност при участници тествани по време на 6-месечния период на пълно преустановяване на лечението, в групите на абатацепт+MTX и абатацепт като монотерапия (съответно 37,7% [29/77] и 44,1% [27/59]), обикновено с нисък титър на антитяло отговорите. Не е наблюдавано клинично въздействие на тези антитяло-отговори нито съображения за безопасност при възобновяване на терапията с абатацепт.

Реакции при инжектиране при възрастни пациенти, лекувани подкожно с абатацепт

Проучване SC-I сравнява безопасността на абатацепт, включително реакциите на мястото на инжектиране, след подкожно или интравенозно приложение. Като цяло, честотата на реакциите на мястото на инжектиране е била 2,6% (19/736) и съответно 2,5% (18/721) за групата на подкожно лечение с абатацепт и групата на подкожно плацебо (интравенозно приложение на

абатацепт). Всички реакции на мястото на инжектиране са описани като леки до умерени (хематом, пруритус или еритем) и обикновено не се налага преустановяване на лекарството. По време на кумулативния проучвателен период, когато всички пациенти на лечение с абатацепт, са били включени в 7 SC проучвания, честотата на реакциите на мястото на инжектиране е 4,6% (116/2 538), с честота 1,32 за 100 човеко-години.

Получени са доклади от постмаркетингови проучвания за системни реакции при инжектиране (напр. пруритус, стягане в гърлото, диспнея) при употребата на ORENCIA подкожно.

Информация относно безопасността, свързана с фармакологичния клас

Абатацепт е първият селективен костимулиращ модулатор. Информацията относно относителната безопасност при клинично проучване спрямо инфликсимаб е обобщена в точка 5.1.

Обобщение на профила на безопасност при псориатичен артрит

Абатацепт е проучван при пациенти с активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани клинични изпитвания (341 пациенти на абатацепт, 253 пациенти на плацебо) (вж. точка 5.1). По време на 24-седмичния плацебо-контролиран период в по-голямото проучване PsA-II, процентът на пациентите с нежелани реакции е подобен в групите на лечение с абатацепт и плацебо (съответно 15,5% и 11,4%). Липсват нежелани реакции с честота $\geq 2\%$ и при двете групи на лечение, по време на 24-седмичния плацебо-контролиран период. Общият профил на безопасност е сходен при проучвания PsA-I и PsA-II и съответства на профила на безопасност при ревматоиден артрит (Таблица 2).

Педиатрична популация

Абатацепт е проучен при пациенти с пЮИА в две клинични проучвания (пЮИА SC проучване и пЮИА IV проучване). В пЮИА SC проучването са включени 46 пациенти от 2 до 5 годишна възраст и 173 пациенти на възраст от 6 до 17 години. В пЮИА IV проучването са включени 190 пациенти на възраст от 6 до 17 години. По време на първия 4-месечен отворен период, общият профил на безопасност при тези 409 пЮИА пациенти е подобен на този, наблюдаван в групата с RA със следните изключения при пациенти с пЮИА:

- Чести нежелани реакции: пирексия
- Нечести нежелани реакции: хематурия, отит (на средно ухо и външен).

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

Инфекциите са най-често съобщаваните нежелани събития при пациенти с пЮИА. Видовете инфекции съответстват на онези, които често се наблюдават при амбулаторно лекувани педиатрични пациенти. По време на първия 4-месечен период на лечение с абатацепт, приложен интравенозно и подкожно при 409 пациенти с пЮИА, най-честите нежелани реакции са назофарингит (3,7% пациенти) и инфекция на горните дихателни пътища (2,9% пациенти). По време на първите 4 месеца от лечението с абатацепт се съобщава за две сериозни инфекции (варицела и сепсис).

Реакции при инжектиране

От 219 пациенти с пЮИА, лекувани с абатацепт приложен подкожно по време на първото 4-месечно лечение с абатацепт, честотата на локалните реакции на инжектиране е 4,6% (10/219); болка на мястото на инжектиране и еритема на мястото на инжектиране са най-често съобщаваните локални реакции на инжектиране. Не са докладвани системни реакции на свръхчувствителност.

Имуногенност при пациенти с пЮИА, лекувани с абатацепт, приложен подкожно
Антителата, насочени срещу цялата молекула на абатацепт или към CTLA-4 частта от абатацепт са оценени чрез тест ECL при пациенти с пЮИА, след повторно лечение с абатацепт приложен подкожно. Като цяло 6,9% (15/218) от пациентите (комбинирани кохорти) имат положителен отговор на имуногенност спрямо изходното ниво през кумулативния период, включващ 4-месечния краткосрочен период на лечение, 20-месечния удължен период на лечение и 6-месечния период на проследяване след абатацепт. В кохортата на възраст от 6 до 17 години общият процент на серопозитивност през кумулативния период, включващ проследяване след абатацепт, е 4,7% (8/172): 2,3% (4/172) при лечение и 13,6% (6/44) след прекратяване на приема на абатацепт (≥ 28 дни след последната доза). В кохортата на възраст от 2 до 5 години общият процент на серопозитивност през кумулативния период, включващ проследяване след абатацепт, е 15,2% (7/46): 10,9% (5/46) при лечение и 37,5% (3/8) след прекратяване на приема на абатацепт (≥ 28 дни след последната доза).

Като цяло наличието на антитела срещу абатацепт обикновено е преходно и те са с нисък титър. Липсата на съпътстващо лечение с метотрексат изглежда не е свързано с по-висока честота на серопозитивност. Значимостта на по-високата честота в кохортата на възраст от 2 до 5 години не е известна, като се вземе предвид разликата в размера на извадката. Наличието на антитела не се свързва с нежелани реакции, нито с промени в ефикасността или в серумните концентрации на абатацепт в която и да е кохорта.

Период на дългосрочно удължаване

По време на периода на удължаване на пЮИА проучванията (20 месеца за пЮИА SC проучването и 5 години за пЮИА IV проучването), профилът на безопасност при пациенти с пЮИА на възраст от 6 до 17 години е сравним с този, наблюдаван при възрастни пациенти. Един пациент е бил диагностициран с множествена склероза, в периода на удължаване на пЮИА IV проучването. Съобщава се за една сериозна нежелана реакция на инфекция (абсцес на крайник) в кохортата на възраст от 2 до 5 години по време на 20-месечния удължен период на пЮИА SC проучването.

Данните за дългосрочна безопасност в кохортата на възраст от 2 до 5 години с пЮИА са ограничени, но съществуващите данни не показват никакви нови факти, свързани с безопасността, при тази по-млада педиатрична популация. По време на 24-месечния кумулативен период на пЮИА SC проучването (4-месечен краткосрочен период плюс 20-месечен период на удължаване), се съобщава за по-висока честота на инфекции в кохортата на възраст от 2 до 5 години (87,0%) в сравнение със съобщените в кохортата на възраст от 6 до 17 години (68,2%). Това се дължи най-вече на несериозни инфекции на горните дихателни пътища в кохортата на възраст от 2 до 5 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Прилагани са интравенозно дози до 50 mg/kg без видим токсичен ефект. В случай на предозиране се препоръчва проследяване на пациента за каквито и да е признаци или симптоми на нежелани реакции и назначаване на подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективен имуносупресор, АТС код: L04AA24

Абатацепт е фузионен протеин, състоящ се от екстрацелуларен домейн на човешки цитотоксичен Т-лимфоцит-свързващ антиген 4 (CTLA-4), свързан с модифицирана Fc част на човешкия имуноглобулин G1 (IgG1). Абатацепт е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

Механизъм на действие

Абатацепт селективно модулира основния костимулиращ сигнал, необходим за пълното активиране на Т-лимфоцитите, експресиращи CD28. Пълното активиране на Т-лимфоцитите изисква два сигнала, изпратени от антиген-представящите клетки: разпознаване на специфичния антиген чрез Т-клетъчния рецептор (сигнал 1) и втори, костимулиращ сигнал. Основният костимулиращ път включва свързването на CD80 и CD86 молекулите, разположени върху повърхността на антиген-представящите клетки с CD28 рецептора върху Т-лимфоцитите (сигнал 2). Абатацепт селективно инхибира този костимулиращ път чрез специфично свързване с CD80 и CD86. Проучванията показват, че отговорът на наивните Т-лимфоцити е повлиян в по-голяма степен, отколкото този на паметовите Т-лимфоцити.

Проучванията *in vitro* и в животинските модели показват, че абатацепт модулира отговора на Т лимфоцит-зависимите антитела и възпалението. *In vitro* абатацепт отслабва активирането на човешките Т-лимфоцити, изразяващо се чрез намаляване на пролиферацията и образуването на цитокини. Абатацепт понижава антиген специфичния TNF α , интерферон- γ и образуването на интерлевкин-2 от Т лимфоцитите.

Фармакодинамични ефекти

При абатацепт е наблюдавано доза-зависимо понижение на серумните нива на разтворим интерлевкин-2 рецептор, маркер за активирането на Т-лимфоцитите; серумен интерлевкин-6, продукт на активираните синовиални макрофаги и фибробластноподобни синовиоцити при ревматоиден артрит; ревматоидния фактор, който представлява едно автоантитяло, образувано от клетките на плазмата; и С-реактивния протеин, реагент на острата фаза на възпалението. Освен това е установено понижение на серумните нива на матриксната металопротеиназа-3, която причинява деструкция на хрущяла и тъканно ремоделиране. Наблюдавано е и понижение на серумния TNF α .

Клинична ефикасност и безопасност при възрастни с ревматоиден артрит

Ефикасността и безопасността на интравенозния абатацепт е оценена при рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, диагностициран съгласно критериите на Американски колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR). В проучване I, II, III, V и VI при рандомизирането се е изисквало пациентите да имат най-малко 12 болезнени и 10 оточни стави. При проучване IV не се е изисквал точно определен брой болезнени и оточни стави. Проучване SC-I е било рандомизирано, двойнослепо, двойно-маскирано, неинтервенционално проучване при пациенти, стратифицирани според телесното тегло (< 60 kg, 60 до 100 kg, > 100 kg), което сравнява ефикасността и безопасността на абатацепт, приложен подкожно и интравенозно при пациенти с ревматоиден артрит (RA), лекувани с метотрексат (MTX), но с недостатъчен отговор към MTX (MTX-IR).

При проучвания I, II и V ефикасността и безопасността на абатацепт в сравнение с плацебо, е оценена при пациенти с незадоволителен отговор към метотрексат, които продължават лечението си с определената им доза метотрексат. Освен това проучване V изследва

безопасността и ефикасността на абатацепт или инфликсимаб спрямо плацебо. При проучване III ефикасността и безопасността на абатацепт е оценена при пациенти с незадоволителен отговор към TNF-инхибитора, като преди рандомизирането приемът на TNF-инхибитора е преустановен; разрешени са други DMARDs. При проучване IV първичната оценка на безопасността при пациентите с активен ревматоиден артрит изисква допълнителна интервенция, въпреки съответното лечение с небиологични и/или биологични DMARDs; всички прилагани DMARDs при включване в проучването са продължени. При проучване VI ефикасността и безопасността на абатацепт са изследвани при нелекувани с метотрексат пациенти с положителен ревматоиден фактор (RF) и/или антициклични цитрулинирани пептидни 2 антитела (анти-CCP2) с ранен, ерозивен ревматоиден артрит (продължителност на заболяването ≤ 2 години), рандомизирани да приемат абатацепт плюс метотрексат или метотрексат плюс плацебо. При проучване SC-I целта е била да се демонстрира не по-малка ефикасност и сравнимост на безопасността на подкожно прилагания абатацепт по отношение на интравенозното приложение при пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит (RA) и с незадоволителен отговор към метотрексат. Проучване SC-II изследва относителната ефикасност и безопасност на абатацепт и адалимумаб, прилагани подкожно без интравенозна натоварваща доза и на фона на MTX, при пациенти с активен ревматоиден артрит (RA) в умерена до тежка степен и незадоволителен отговор на предишна терапия с MTX. При проучване SC-III абатацепт за подкожното приложение е оценен в комбинация с метотрексат (MTX) или като монотерапия, и сравнен с MTX монотерапия при индукция на ремисия след 12 месеца на лечение, както и възможното поддържане на ремисия без лекарство след пълното спиране на терапията, при възрастни без предходна терапия с MTX с високо активен, ранен ревматоиден артрит (среден DAS28-CRP 5,4; средна продължителност на симптомите, по-малка от 6,7 месеца) с лоши прогностични фактори за бързо прогресиращо заболяване (напр. анти-цитрулинирани протеин антитела [ACPA+], измерени чрез анти-CCP2 тест и/или RF+, изходни ерозии на ставите).

При проучване I пациентите са рандомизирани да приемат абатацепт 2 или 10 mg/kg или плацебо за 12 месеца. При проучвания II, III, IV и VI пациентите са рандомизирани да приемат фиксирана доза от 10 mg/kg абатацепт или плацебо за 12 (проучване II, IV и VI) или 6 месеца (проучване III). Дозата на абатацепт е 500 mg за пациентите с тегло под 60 kg, 750 mg - за пациентите, тежащи от 60 до 100 kg и 1 000 mg - за пациентите с тегло над 100 kg. При проучване SC-I абатацепт е даван подкожно на пациенти след еднократна натоварваща доза интравенозен абатацепт, след което е прилаган всяка седмица. Пациентите продължавали да приемат текущата си доза метотрексат от деня на рандомизацията. При проучване V пациентите са рандомизирани да приемат същата тази фиксирана схема на прилагане на абатацепт или 3 mg/kg инфликсимаб или плацебо за 6 месеца. Проучване V е продължило още 6 месеца само за групите на абатацепт и инфликсимаб.

При проучване I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II и SC-III са оценени съответно 339, 638, 389, 1 441, 431, 509, 1 371, 646 и 351 възрастни пациенти.

Клиничен отговор

ACR отговор

Процентът на лекуваните с абатацепт пациенти, постигнали отговор ACR 20, 50 и 70 при проучване II (пациенти с незадоволителен отговор към метотрексат), проучване III (пациенти с незадоволителен отговор към TNF-инхибитор), проучване VI (нелекувани с метотрексат пациенти) и проучване SC-I (подкожно приложение на абатацепт), е показан на таблица 3.

При лекуваните с абатацепт пациенти в проучвания II и III статистически значимо подобрене на ACR 20 отговора спрямо плацебо е наблюдавано след прилагането на първата доза (ден 15), като по време на проучванията това подобрене е останало значимо. В проучване VI статистически значимо подобрене на ACR 20 отговори при пациенти, лекувани с абатацепт плюс метотрексат, спрямо пациентите, лекувани с метотрексат плюс плацебо, е наблюдавано на ден 29, като това подобрене се запазва по време на проучването. В проучване II, 43% от

пациентите постигнали ACR 20 отговор на 6-ия месец са имали ACR 20 отговор и на 12-ия месец.

При проучване SC-I подкожно (s.c.) приложеният абатацепт е показал не по-малка ефикасност в сравнение с интравенозните i.v. инфузии на абатацепт по отношение на ACR 20 отговор на 6-ия месец от лечението. Пациентите, лекувани подкожно с абатацепт, също са постигнали сходен ACR 50 и 70 отговори като пациентите, получавали абатацепт интравенозно на 6-ия месец.

Не е наблюдавана разлика по отношение на клиничния отговор между подкожно и интравенозно приложения абатацепт в трите групи по телесно тегло. При SC-1 ACR 20 отговор на 169-я ден за подкожен и интравенозен абатацепт са били съответно 78,3% (472/603 s.c.) и 76,0% (456/600 i.v.) при пациенти < 65 години, в сравнение с 61,1% (55/90 s.c.) и 74,4% (58/78 i.v.) за пациенти ≥ 65 години.

Таблица 3 Клиничен отговор при контролирани проучвания

	Процент пациенти							
	Интравенозно приложение						Подкожно приложение	
	Нелекувани с MTX		Незадоволителен отговор към MTX		Незадоволителен отговор към TNF-инхибитор		Незадоволителен отговор към MTX	
	Проучване VI		Проучване II		Проучване III		Проучване SC-I	
Степен на повлияване	Абата-цепт ^a +MTX n = 256	Плаце-бо +MTX n = 253	Абата-цепт ^a +MTX n = 424	Плаце-бо +MTX n = 214	Абатацепт ^a +DMARDs ^b n = 256	Плацебо +DMARDs ^b n = 133	Абата-цепт ^f s.c. +MTX n = 693	Абата-цепт ^f i.v. +MTX n = 678
ACR 20								
На 15-ия ден	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
На 3-ия месец	64% ^{††}	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
На 6-ия месец	75% [†]	62%	68%***	40%	50%***	20%	76% [§]	76%
На 12-ия месец	76% [‡]	62%	73%***	40%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
На 3-ия месец	40% [‡]	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
На 6-ия месец	53% [‡]	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
На 12-ия месец	57% [‡]	42%	48%***	18%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
На 3-ия месец	19% [†]	10%	13%***	3%	6% ^{††}	1%	13%	16%
На 6-ия месец	32% [†]	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
На 12-ия месец	43% [‡]	27%	29%***	6%	NA ^d	NA ^d	NA	NA

	Процент пациенти							
	Интравенозно приложение						Подкожно приложение	
	Нелекувани с MTX		Незадоволителен отговор към MTX		Незадоволителен отговор към TNF-инхибитор		Незадоволителен отговор към MTX	
	Проучване VI		Проучване II		Проучване III		Проучване SC-I	
Степен на повлияване	Абата-цепт ^a +MTX n = 256	Плацебо +MTX n = 253	Абата-цепт ^a +MTX n = 424	Плацебо +MTX n = 214	Абатацепт ^a +DMARDs ^b n = 256	Плацебо +DMARDs ^b n = 133	Абата-цепт ^f s.c. +MTX n = 693	Абата-цепт ^f i.v. +MTX n = 678
Голям клиничен отговор ^c	27% [‡]	12%	14%***	2%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP ремисия ^e								
На 6-ия месец	28% [‡]	15%	NA	NA	NA	NA	24% ^{§§}	25%
На 12-ия месец	41% [‡]	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, абатацепт спрямо плацебо.

** p < 0,01, абатацепт спрямо плацебо.

*** p < 0,001, абатацепт спрямо плацебо.

† p < 0,01, абатацепт плюс MTX спрямо MTX плюс плацебо

‡ p < 0,001, абатацепт плюс MTX спрямо MTX плюс плацебо

†† p < 0,05, абатацепт плюс MTX спрямо MTX плюс плацебо

§ 95% доверителен интервал: -4,2, 4,8 (въз основа на предварително определен марж за не по-малка ефикасност -7,5%)

§§ ITT (intention-to-treat) данни са представени в таблица

^a Фиксирана доза около 10 mg/kg (вж. точка 4.2)

^b Съпътстващите DMARDs включват един или повече от следните продукти: метотрексат, хлорохин/хидроксихлорохин, сулфасалазин, лефлуномид, азатиоприн, злато и анакинра.

^c Голям клиничен отговор се дефинира като постигането на ACR 70 отговор за продължителен период от 6 месеца.

^d След 6 месеца, на пациентите е предоставена възможност да бъдат включени в отворено проучване.

^e DAS28-CRP ремисия се дефинира като DAS28-CRP скор < 2,6

^f Данните по протокол са представени в таблица. За ITT: n = 736, 721 за подкожно (s.c.) и интравенозно (i.v.) приложен абатацепт, съответно

При отвореното продължение на проучванията I, II, III, VI и SC-I продължителен и устойчив ACR 20, 50 и 70 отговор е наблюдаван съответно в продължение на 7 години, 5 години, 5 години, 2 години и 5 години от лечението с абатацепт. При проучване I ACR отговорите са оценявани в продължение на 7 години при 43 пациенти, ACR 20 при 72% от пациентите, ACR 50 при 58%, ACR 70 при 44%. При проучване II ACR отговорите са оценявани в продължение на 5 години при 270 пациенти, ACR 20 при 84% от пациентите, ACR 50 при 61%, ACR 70 при 40%. При проучване III ACR отговорите са оценявани в продължение на 5 години при 91 пациенти, ACR 20 при 74%, ACR 50 при 51%, а ACR 70 при 23%. В проучване VI ACR отговорите са оценявани в продължение на 2 години при 232 пациенти, ACR 20 при 85%, ACR 50 при 74% и ACR 70 при 54%. При проучване SC-I, ACR отговорите са оценявани в продължение на 5 години с ACR 20 при 85% (356/421), ACR 50 при 66% (277/423) и ACR 70 при 45% (191/425).

По-голямо подобрене е наблюдавано при абатацепт в сравнение с плацебо по отношение на останалите измерители за активността на ревматоидния артрит, невключени в критериите за отговор на ACR, като сутрешна скованост.

DAS28 отговор

Активността на заболяването е оценена и с помощта на Скор за активността на заболяването 28. Съществува значимо подобрене на DAS при проучвания II, III, V и VI в сравнение с плацебо или компаратор.

При проучване VI, в което са включени само възрастни, значително по-голям процент пациенти от групата на абатацепт плюс метотрексат (41%) са постигнали DAS28 (CRP)-дефинирана ремисия (скор < 2,6) в година 1 в сравнение с групата на метотрексат плюс плацебо (23%). Отговорът в година 1 в групата на абатацепт се запазва и през година 2.

Проучване V: абатацепт или инфликсимаб спрямо плацебо

Проведено е рандомизирано, двойносляпо проучване за оценка на безопасността и ефикасността на интравенозно прилаган абатацепт или инфликсимаб спрямо плацебо при пациенти с незадоволителен отговор към метотрексат (проучване V). Първичният резултат е бил средната промяна на активността на заболяването при пациентите на лечение с абатацепт, в сравнение с пациентите на плацебо на 6-ия месец, последвано от двойносляпа оценка на безопасността и ефикасността на абатацепт и инфликсимаб на 12-ия месец. По-голямо подобрене ($p < 0,001$) на DAS28 е наблюдавано при абатацепт и инфликсимаб в сравнение с плацебо на 6-ия месец в плацебо-контролираната част на проучването; резултатите между групите на абатацепт и инфликсимаб са били подобни. ACR отговорите в проучване V са били съвместими с резултатите от DAS28. По-нататъшно подобрене е наблюдавано на 12-тия месец при абатацепт. На 6-тия месец честотата на НЛР от инфекции е била 48,1% (75), 52,1% (86) и 51,8% (57) и честотата на сериозни НЛР от инфекции е била 1,3% (2), 4,2% (7), и 2,7% (3) съответно за абатацепт, инфликсимаб и плацебо групите. На 12-тия месец честотата на НЛР от инфекции е била 59,6% (93), 68,5% (113) и честотата на сериозни НЛР от инфекции е била съответно 1,9% (3) и 8,5% (14) за абатацепт и инфликсимаб групите. Отвореният период на проучването дава оценка на способността на абатацепт да поддържа ефикасност при участници, първоначално рандомизирани да приемат абатацепт, и отговора за ефикасност при пациентите, които са преминали на абатацепт след лечение с инфликсимаб. Понижението от изходната стойност в средния DAS28 скор в ден 365 (-3,06) се запазва до ден 729 (-3,34) при пациентите, които са продължили лечението с абатацепт. При пациентите, които първоначално са приемали инфликсимаб и след това са преминали на абатацепт, понижението в средния DAS28 скор от изходната стойност е било 3,29 в ден 729 и 2,48 в ден 365.

Проучване SC-II: абатацепт спрямо адалимумаб

Проведено е рандомизирано, единично (изследователско)-сляпо, неинфериорно проучване за оценка на безопасността и ефикасността на ежеседмично подкожно прилаган (s.c.) абатацепт без интравенозно приложен (i.v.) абатацепт натоварваща доза спрямо всеки друг-ежеседмично подкожно прилаган адалимумаб, и двата на фона на МТХ при пациенти с незадоволителен отговор към метотрексат (проучване SC-II). Първичната крайна точка показва не по-малък (при предварително определена граница от 12%) ACR 20 отговор след 12-месечно лечение, 64,8% (206/318) за абатацепт s.c. група и 63,4% (208/328) за групата на адалимумаб s.c.; разликата в лечението е 1,8% [95% доверителен интервал (CI): -5,6, 9,2], със сравними отговори към целия 24-месечен период. Съответните стойности за ACR 20 на 24 месец са 59,7% (190/318) за абатацепт s.c. групата и 60,1% (197/328) за групата на адалимумаб s.c.. Съответните стойности за ACR 50 и ACR 70 на 12-я месец и 24-я месец са последователни и подобни за абатацепт и адалимумаб. Коригираните средни промени (стандартна грешка; SE) от изходното ниво в DAS28 CRP са -2,35 (SE 0,08) [95% CI: -2,51, -2,19] и -2,33 (SE 0,08) [95% CI: -2,50, -2,17] в абатацепт s.c. групата и адалимумаб групата, съответно, на 24 месеца, с подобни промени във времето. На 24-я месец 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] от пациентите в абатацепт и 53,3% (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] от пациентите в адалимумаб групите са постигнали DAS 28 < 2,6. Подобренето спрямо изходното ниво, измерено чрез HAQ-DI на 24 месеца, с течение на времето също е сходно между абатацепт s.c. и адалимумаб s.c..

Оценките за безопасност и структурни увреждания са проведени на една и две години. Общият профил на безопасност по отношение на нежеланите реакции е сходен между двете групи през 24-месечния период. След 24 месеца нежелани реакции се съобщават при 41,5% (132/318) и

50% (164/328) при пациенти, лекувани с абатацепт и с адалимумаб. Сериозни нежелани реакции се съобщават при 3,5% (11/318) и 6,1% (20/328) от съответната група. На 24-я месец при 20,8% (66/318) от пациентите на абатацепт и 25,3% (83/328) на адалимумаб са прекъснали. В SC-II сериозни инфекции са съобщени при 3,8% (12/318) от пациентите, лекувани с абатацепт с.с. ежеседмично, никоя от които не е довела до прекратяване на лечението и в 5,8% (19/328) от пациентите, лекувани с адалимумаб с.с. всяка друга седмица, водещи до 9 прекъсвания за 24-месечния период.

Честотата на реакциите на мястото на приложение е 3,8% (12/318) и 9,1% (30/328) на 12 месеца ($p = 0,006$) и 4,1% (13/318) и 10,4% (34/328) в 24 месец за абатацепт с.с. и адалимумаб с.с., съответно. През 2-годишния период на проучването 3,8% (12/318) и 1,5%, (5/328) пациенти, лекувани с абатацепт с.с. и адалимумаб с.с. съответно докладват леки до умерени по тежест автоимунни нарушения (напр. псориазис, феномен на Рейно, еритема нодозум).

Проучване SC-III: Индукция на ремисия при нелекувани с метотрексат пациенти, с ревматоиден артрит

Рандомизирано и двойносляпо проучване оценява подкожно приложен абатацепт в комбинация с метотрексат (абатацепт + MTX), подкожно приложен абатацепт като монотерапия, или метотрексат като монотерапия (група на MTX) при индукция на ремисия след 12 месеца лечение и поддържане на ремисия без лекарство след пълно прекратяване на приема на лекарството при нелекувани с MTX възрастни пациенти с високо активен, ранен ревматоиден артрит с лоши прогностични фактори. Пълното прекратяване на приема на лекарството води до липса на ремисия (възстановяване на активно заболяване) при всичките три рамена (абатацепт с метотрексат, абатацепт или самостоятелно приложен метотрексат) при по-голямата част от пациентите (Таблица 4).

Таблица 4: Честота на ремисия в края на терапията и фази на прекратяване на лечението при проучване SC-III

Брой пациенти	Абатацепт подкожно+ MTX n = 119	MTX n = 116	Абатацепт подкожно n = 116
Дял на рандомизирани пациенти с индуциране на ремисия след 12-месечно лечение			
DAS28-ремисия ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
P стойност	0,010	N/A	N/A
SDAI клинична ремисия ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Изчислена разлика (95% CI) спрямо MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean клинична ремисия	37,0%	22,4%	26,7%
Изчислена разлика (95% CI) спрямо MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Дял на рандомизирани пациенти в ремисия на 12 месеца и на 18 месеца (6 месеца на пълно прекратяване на лечението)			
DAS28-ремисия ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
P стойност	0,045	N/A	N/A

^a DAS28-дефинирана ремисия (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI критерий (SDAI ≤ 3,3)

При SC-III профилите на безопасност на трите групи на лечение (абатацепт + MTX, абатацепт монотерапия, група на MTX) са сходни. По време на периода на 12-месечно лечение, нежелани реакции са съобщени при 44,5% (53/119), 41,4% (48/116), и 44,0% (51/116) и сериозни нежелани

реакции са съобщени при 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) и 0,9% (1/116) от пациентите, съответно в трите групи на лечение. Сериозни инфекции се съобщават при 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) и 0% (0/116) пациенти.

Рентгенографски отговор

При проучване II, VI и SC-II е оценено рентгенографски структурното увреждане на ставите за период от две години. Резултатите са измерени с помощта на Genant-модифициран TSS (Total Sharp score) и неговите компоненти, ерозионният скор и скор на стеснението на свободното пространство в ставата (Joint Space Narrowing, JSN).

При проучване II изходната медиана TSS е била 31,7 при пациентите на лечение с абатацепт и 33,4 при пациентите на плацебо. Абатацепт/метотрексат намалява скоростта на прогресия на структурното увреждане в сравнение с плацебо/метотрексат след 12 месеца лечение, както е показано на Таблица 5. Скоростта на прогресия на структурното увреждане през втората година е била значимо по-ниска в сравнение с тази през първата година за пациенти, рандомизирани на абатацепт ($p < 0,0001$). Пациентите, навлизащи в етапа на продължение след 1 година двойнослъпо лечение, са получили лечение с абатацепт, а рентгенографската прогресия е изследвана в продължение на 5 години. Данните са анализирани според наблюденията при използване на средната промяна в тоталния скор от визитата от предишната година. Средната промяна е била 0,41 и 0,74 от година 1 до година 2 ($n = 290, 130$), 0,37 и 0,68 от година 2 до година 3 ($n = 293, 130$), 0,34 и 0,43 от година 3 до година 4 ($n = 290, 128$) и промяната е била 0,26 и 0,29 ($n = 233, 114$) от година 4 до година 5 за пациенти, първоначално рандомизирани на абатацепт плюс MTX и съответно плацебо плюс MTX.

Таблица 5: Средни рентгенографски промени на 12-ия месец при проучване II

Параметър	Абатацепт/MTX n = 391	Плацебо/MTX n = 195	P-стойност ^a
Total Sharp score	1,21	2,32	0,012
Ерозионен скор	0,63	1,14	0,029
JSN скор	0,58	1,18	0,009

^a Въз основа на непараметричен анализ.

При проучване VI средната промяна в TSS на 12-ия месец е значително по-ниска при пациентите, лекувани с абатацепт плюс метотрексат в сравнение с лекуваните с метотрексат плюс плацебо. На 12-ия месец 61% (148/242) от пациентите, лекувани с абатацепт плюс метотрексат и 53% (128/242) от пациентите, лекувани с метотрексат плюс плацебо, не са показали прогресия ($TSS \leq 0$). Прогресията на структурното увреждане е по-ниска при пациенти на продължително лечение с абатацепт плюс метотрексат (в продължение на 24 месеца) в сравнение с пациенти, които първоначално са получавали метотрексат плюс плацебо (в продължение на 12 месеца) и след това са преминали на абатацепт плюс метотрексат през следващите 12 месеца. От пациентите, които са участвали в отворения 12-месечен период на проучването, 59% (125/213) от пациентите на продължително лечение с абатацепт плюс метотрексат и 48% (92/192) от пациентите, които първоначално са получавали метотрексат и са преминали след това на комбинация с абатацепт, не са показали прогресия.

При проучване SC-II структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна от изходното ниво в van der Heijde-модифициран Total Sharp score (mTSS) и неговите компоненти. Подобно инхибиране се наблюдава в двете терапевтични групи до 24 месеца (mTSS (средно $\pm$ стандартно отклонение [SD]) = $0,89 \pm 4,13$ срещу $1,13 \pm 8,66$), ерозионен скор ($0,41 \pm 2,57$ срещу $0,41 \pm 5,04$), и JSN скор ($0,48 \pm 2,18$ срещу $0,72 \pm 3,81$)) за абатацепт ($n = 257$) и адалимумаб ($N = 260$) групи, съответно.

В проучване SC-III, е оценено структурното увреждане на ставите посредством ЯМР. Групите на абатацепт + MTX имат по-слаба прогресия в структурното увреждане в сравнение с групата

на МТХ, както е отразено по средна терапевтична разлика на групата на абатацепт+МТХ спрямо групата на МТХ (Таблица 6).

Таблица 6: Структурна и възпалителна ЯМР оценка в проучване SC-III

Средна терапевтична разлика между приложен подкожно абатацепт+МТХ спрямо МТХ на 12 месеца (95% CI)*

ЯМР ерозионен скор	-1,22 (-2,20, -0,25)
ЯМР остеоит/костен едем скор	-1,43 (-2,68, -0,18)
ЯМР синовит скор	-1,60 (-2,42, -0,78)

* n = 119 за подкожно приложен абатацепт + МТХ; n = 116 за МТХ

Повлияване на физическата функция

Подобрението на физическата функция е измерено с помощта на Въпросник за здравна оценка на индекса на инвалидността (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) при проучвания II, III, IV, V и VI и модифицирания HAQ-DI в проучване I. При проучване SC-I подобрението спрямо изходните стойности, измерено с помощта на HAQ-DI след 6 месеца и с течение на времето, е било сходно между подкожното и интравенозно приложение. Резултатите от проучване II, III и VI са показани на Таблица 7.

Таблица 7: Подобрение на физическата функция при контролирани проучвания

	Нелекувани с Метотрексат		Незадоволителен отговор към Метотрексат		Незадоволителен отговор към TNF-инхибитор	
	Проучване VI		Проучване II		Проучване III	
HAQ ^c индекс на инвалидността	Абата-цепт ^a +MTX	Плацебо +MTX	Абата-цепт ^a +MTX	Плацебо +MTX	Абатацепт ^a +DMARDs ^b	Плацебо +DMARDs ^b
Изходни стойности (средно)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Средно подобрение спрямо изходните стойности						
На 6-ия месец	0,85 (n = 250)	0,68 (n = 249)	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
На 12-ия месец	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^c	NA ^c
Процент на пациентите с клинично значимо подобрение ^d						
На 6-ия месец	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
На 12-ия месец	72% [†]	62%	64%***	39%	NA ^c	NA ^c

*** p < 0,001, абатацепт спрямо плацебо

[†] p < 0,05, абатацепт плюс МТХ спрямо МТХ плюс плацебо

^a Фиксирана доза около 10 mg/kg (вж. точка 4.2)

^b Съпътстващите DMARDs включват един или повече от следните продукти: метотрексат, хлорохин/хидроксихлорохин, сулфасалазин, лефлуномид, азатиоприн, злато и анакинра.

^c Въпросник за здравна оценка; 0 = най-добра, 3 = най-лоша; 20 въпроса; 8 категории: обличане и грижа за външния вид, ставане, хранене, разхождане, хигиена, обхват на движенията, стискане и активност

^d Намаление на HAQ-DI с $\geq 0,3$ единици, спрямо изходните стойности

^e След 6 месеца, на пациентите е предоставена възможност да бъдат включени в отворено проучване.

При проучване II, при пациентите с клинично значимо подобрение на 12-ия месец, 88% са запазили отговора на 18-ия месец, а 85% и на 24-ия месец. По време на отворения период на проучвания I, II, III и VI, подобрението на физическата функция се е запазило съответно в продължение на 7 години, 5 години, 5 години и 2 години.

В проучване SC-III, процентът на участниците с HAQ отговор като мярка за клинично значимо подобрение във физическата функция (намаление на HAQ-DI с $\geq 0,3$ единици, спрямо изходните стойности) е по-голям за групата на абатацепт+MTX спрямо групата на MTX на месец 12 (съответно 65,5% спрямо 44,0%; терапевтична разлика спрямо групата на MTX 21,6% [95% CI: 8,3, 34,9]).

Свързани със здравето резултати и качество на живот

Свързаното със здравето качество на живот е оценено с помощта на SF-36 въпросник на 6-ия месец при проучвания I, II и III и на 12-ия месец при проучвания I и II. При тези проучвания, клинично и статистически значимо подобрение е наблюдавано в групата на абатацепт, в сравнение с групата на плацебо, по отношение на всички 8 категории от SF-36 въпросника (4 физически категории: физическа функция, изпълнението на определени физически дейности, болки в тялото, общо здравословно състояние; и 4 категории, свързани с умствената активност: жизненост, социална дейност, емоционална роля, състояние на умствената дейност), наред с обобщеното представяне на физическия (PCS) и умствения (MCS) компонент. При проучване VI, подобрение в PCS и MCS е наблюдавано на 12-ия месец в групата на абатацепт плюс метотрексат в сравнение с групата на метотрексат плюс плацебо и това подобрение се е запазило в продължение на 2 години.

Проучване VII: Безопасност на абатацепт при пациенти със или без очистване от предшестваща терапия с TNF-инхибитор

Отворено проучване за интравенозно прилаган абатацепт при небиологични DMARDs е проведено при пациенти с активен RA, които са показали незадоволителен отговор на предшестваща (период на очистване най-малко 2 месеца; n = 449) или настояща (без период на очистване; n = 597) терапия с TNF-инхибитор (Проучване VII). Първичният резултат, честотата на нежеланите събития, сериозните нежелани събития и прекратяване на лечението вследствие нежелани събития по време на 6-месечното лечение, са били сходни при пациентите, които при включване в проучването са били лекувани или понастоящем са лекувани с TNF-инхибитор. По същия начин е имало сходство и по отношение честотата на сериозните инфекции.

Клинична ефикасност и безопасност при възрастни с псориатичен артрит

Ефикасността и безопасността на абатацепт е оценена при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания (PsA-I и PsA-II) при възрастни пациенти на възраст на и над 18 години. Пациентите са били с активен PsA (≥ 3 оточни стави и ≥ 3 болезнени стави), въпреки предишна DMARD терапия и са имали псориатична кожна лезия поне 2 cm в диаметър.

При проучване PsA-I, 170 пациенти са получавали плацебо или абатацепт интравенозно на ден 1, 15, 29 и след това на всеки 28 дни при двойносляпо приложение за 24 седмици, последвано от отворено приложение на абатацепт 10 mg/kg интравенозно на всеки 28 дни. Пациентите са рандомизирани на плацебо или абатацепт 3 mg/kg, 10 mg/kg, или две дози от 30 mg/kg, последвани от 10 mg/kg, без изход за 24 седмици, последвано от отворено приложение на абатацепт 10 mg/kg интравенозно на месец всеки месец. По време на изпитването се допуска пациентите да получават като съпътстващо лечение установени дози метотрексат, ниски дози кортикостероиди (еквивалентни на ≤ 10 mg преднизон) и/или НСПВС.

При проучване PsA-II, 424 пациенти са рандомизирани 1:1 да получават двойносляпо, ежеседмично подкожно плацебо или абатацепт 125 mg, без натоварваща доза за 24 седмици, последвано от отворено приложение на абатацепт 125 mg подкожно седмично. По време на изпитването се допуска пациентите да получават като съпътстващо лечение установени дози метотрексат, сулфасалазин, лефлуномид, хидроксихлороквин, ниски дози кортикостероиди (еквивалентни на ≤ 10 mg преднизон) и/или НСПВС. Пациентите, които не са имали подобрене поне 20% от изходното ниво в броя на техните оточни и чувствителни стави до седмица 16, са прехвърлени на отворено приложение на абатацепт 125 mg подкожно седмично.

Първичната крайна точка за PsA-I и за PsA-II е процентът пациенти, получили ACR 20 отговор на седмица 24 (ден 169).

Клиничен отговор

Признаци и симптоми

Процентът от пациентите, получили ACR 20, 50 или 70 отговори с препоръчителната доза абатацепт в проучвания PsA-I (10 mg/kg интравенозно) и PsA-II (125 mg подкожно), са представени по-долу в таблица 8.

Таблица 8: Процент пациенти с отговори по ACR на седмица 24 в проучвания PsA-I и PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,в}		
	абатацепт 10 mg/kg i.v. N = 40	плацебо N = 42	изчислена разлика (95% CI)	абатацепт 125 mg s.c. N = 213	плацебо N = 211	изчислена разлика (95% CI)
ACR 20	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4, 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7, 25,6)
ACR 50	25,0%	2,4%	22,7 (8,6, 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1, 13,7)
ACR 70	12,5%	0%	12,5 (2,3, 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5, 8,9)

* $p < 0.05$ спрямо плацебо, не са оценявани p стойности за ACR 50 и ACR 70.

^a 37% от пациентите са с предишна терапия с TNF-инхибитор.

^b 61% от пациентите са с предишна терапия с TNF-инхибитор.

^в Пациенти, които са имали по-малко от 20% подобрене в броя на чувствителни и оточни стави на седмица 16, достигат критерий за изход и се считат за пациенти без отговор.

Значително по-голям процент пациенти са получили ACR 20 отговор след терапия с абатацепт 10 mg/kg интравенозно в PsA-I или 125 mg подкожно в PsA-II в сравнение с плацебо на седмица 24 в общата популация на проучването. Повече ACR 20 отговори са наблюдавани с абатацепт спрямо плацебо, независимо от наличието на предходна терапия с TNF-инхибитор в двете проучвания. В по-малкото проучване PsA-I, ACR 20 отговорите с абатацепт 10 mg/kg интравенозно спрямо плацебо, при пациенти, нелекувани досега с TNF-инхибитор, са съответно 55,6% спрямо 20,0%, а при пациенти, които са имали предходна терапия с TNF-инхибитор са съответно 30,8% спрямо 16,7%. В проучване PsA-II, ACR 20 отговорите с абатацепт 125 mg подкожно спрямо плацебо при пациенти, нелекувани досега с TNF-инхибитор, са съответно 44,0% спрямо 22,2%, (21,9 [8,3, 35,6], изчислена разлика [95% CI]), а при пациенти които са имали предходна терапия с TNF-инхибитор са съответно 36,4% спрямо 22,3%, (14,0 [3,3, 24,8], изчислена разлика [95% CI]).

Повече ACR 20 отговори се наблюдават в проучване PsA-II с абатацепт 125 mg подкожно спрямо плацебо, независимо от съпътстваща небиологична DMARD терапия. ACR 20

отговорите с абатацепт 125 mg подкожно спрямо плацебо, при пациенти, които не са изпольвали небиологична DMARD терапия са съответно 27,3% спрямо 12,1%, (15,15 [1,83, 28,47], изчислена разлика [95% CI]), а при пациенти, които са изпольвали небиологична DMARD терапия са съответно 44,9% спрямо 26,9% (18,00 [7,20, 28,81], изчислена разлика [95% CI]). Клиничните отговори се запазват или се подобряват до една година в проучвания PsA-I и PsA-II.

Структурен отговор

В проучване PsA-II, процентът на пациентите без рентгенографска прогресия (≤ 0 промяна от изходно ниво) в общия PsA-модифициран SHS на рентгеновите снимки на седмица 24 е по-висок с абатацепт 125 mg подкожно (42,7%) отколкото с плацебо (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] изчислена разлика [95% CI]).

Повлияване на физическата функция

В проучване PsA-I, процентът на пациентите с $\geq 0,30$ намаление спрямо изходно ниво в скор HAQ-DI е 45,0% с абатацепт интравенозно спрямо 19,0% с плацебо (26,1 [6,8, 45,5], изчислена разлика [95% CI]) на седмица 24. В проучване PsA-II, процентът на пациенти с поне $\geq 0,35$ намаление спрямо изходно ниво в скор HAQ-DI е 31,0% с абатацепт спрямо 23,7% с плацебо (7,2 [-1,1, 15,6], изчислена разлика [95% CI]). Подобрене в скор HAQ-DI се запазва или подобрява до една година при продължаваща терапия с абатацепт и в двете проучвания PsA-I и PsA-II.

Не се наблюдава значима промяна в скор PASI с абатацепт през 24-седмичния, двойносляп период. Пациентите включени в двете PsA проучвания са имали лек до умерен псориазис с медиана на скор PASI 8,6 в PsA-I и 4,5 в PsA-II. В проучване PsA-I, процентът на пациентите достигнали PASI 50 отговор е 28,6% с абатацепт спрямо 14,3% с плацебо (14,3 [-15,3, 43,9], изчислена разлика [95% CI]), а процентът на пациентите достигнали PASI 75 отговор е 14,3% с абатацепт спрямо 4,8% с плацебо (9,5 [-13,0, 32,0], изчислена разлика [95% CI]). В проучване PsA-II, процентът на пациентите достигнали PASI 50 отговоре 26,7% с абатацепт спрямо 19,6% с плацебо (7,3 [-2,2, 16,7], изчислена разлика [95% CI]), а процентът на пациентите достигнали PASI 75 отговор е 16,4% с абатацепт спрямо 10,1% с плацебо (6,4 [-1,3, 14,1], изчислена разлика [95% CI]).

Педиатрична популация при полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Подкожно

Ефикасността на абатацепт приложен подкожно при деца на възраст от 2 до 17 години се основава на фармакокинетична експозиция и екстраполация на установена ефикасност от интравенозно приложение на абатацепт при пациенти с пЮИА и абатацепт приложен подкожно при възрастни пациенти с RA и се подкрепя от данни от продължаващо клинично проучване. В това проучване са включени деца и юноши с умерен до тежък активен пЮИА, на възраст от 2 до 17 години (46 пациенти в кохортата на възраст от 2 до 5 годинишна възраст и 173 пациенти в кохортата от 6 до 17 годинишна възраст) с незадоволителен отговор или непоносимост към поне едно DMARD, което може да включва биологични средства. Безопасността и ефикасността на абатацепт приложен подкожно се оценяват в отворено проучване с едно рамо, разработено с първична крайна точка на най-ниска концентрация в стационарно състояние (c_{min}) на 4 месеца (краткосрочен период) в кохортата от 6 до 17 годинишна възраст. Пациентите продължават лечението с абатацепт в отворено продължение, което оценява дългосрочната безопасност и ефикасност за още 20 месеца.

В началото 79% от 219 пациенти, включени и лекувани в проучването, са приемали метотрексат (средна доза при влизане в проучването, 12,3 mg/m²/седмица) и 21% от пациентите са получавали монотерапия с абатацепт. От 219 пациенти, включени в проучването, 56 (25,6%)

преди това са били лекувани с биологична терапия с DMARD (включително TNF-инхибитори и тоцилизумаб).

Пациентите, включени в проучването, са били на средна възраст 10,6 години със средна продължителност на заболяването 2,4 години. Те са имали активно заболяване, със среден брой на активни стави 11,8 и среден брой на стави със загуба на движение 10,3, и средно повишени нива на С-реактивен протеин (CRP) от 1,24 mg/dl в началото.

От 219 лекувани пациенти, 205 са завършили краткосрочния период и 200 са включени в продължаващия дългосрочно удължен период. Във кохортата от 2 до 5 годишна възраст 39 (84,8%) пациенти са завършили 2 години. В кохорта от 6 до 17 годишна възраст 132 (76,3%) пациенти са завършили 2 години.

Отговорите в края на краткосрочната експозиция са обобщени в таблица 9:

Таблица 9: Процент (%) от пациентите с полиартикуларен ЮИА с ACRP отговор или неактивно заболяване в края на краткосрочен период (4 месеца)

	Възраст от 2 до 17 години
	n = 219
ACRP30	84,5%
ACRP50	75,3%
ACRP70	57,1%
ACRP90	34,7%
ACRP100	20,1%
Неактивно заболяване*	34,2%

* Без активни стави, общата оценка на лекаря за тежестта на заболяването ≤ 10 mm и CRP ≤ 0.6 mg/dl.

ACRP отговорите и резултатите за неактивно заболяване се поддържат до 2 години.

Интравенозно

Включени са деца и юноши с умерен до тежък активен пЮИА на възраст от 6 до 17 години, с незадоволителен отговор или с непоносимост към най-малко едно DMARD, което може да включва и биологични средства. Безопасността и ефикасността на интравенозен абатацепт са оценени в проучване от три части. Период А е 4-месечен отворен въвеждащ период, с дизайн, целящ да индуцира ACR Pedi 30 отговор. Пациентите, постигнали поне ACR Pedi 30 отговор в края на период А са рандомизирани в двойносляпа фаза на оттегляне (период Б) и са получавали абатацепт или плацебо в продължение на 6 месеца, или до настъпване на пристъп на пЮИА заболяването, както е дефинирано в проучването. Освен ако не са прекратили лечението по причини за безопасност, на всички пациенти, които са завършили или са имали пристъп на заболяването през период Б, или не са показали отговор през период А, е предложено да се включат в период В – отвореното продължение на проучването, което прави оценка на безопасността и ефикасността в дългосрочен план.

През период А всички пациенти са получавали 10 mg/kg абатацепт на 1-и, 15-и, 29-и, 57-и и 85-и ден и са били оценени на 113-ия ден. През период А, 74% от пациентите са приемали метотрексат (средна доза при включване в проучването 13,2 mg/m²/седмица), като по този начин 26% от пациентите са получавали монотерапия с абатацепт през период А. От 190 пациенти, участващи в проучването, 57 (30%) са били преди това на лечение с TNF-инхибитор.

Пациентите с ACR Pedi 30 отговор в края на период А са рандомизирани в период Б – двойнослепата фаза на оттегляне, за да получават абатацепт или плацебо в продължение на 6 месеца или до настъпване на пристъп на ЮИА.

Пристъпът се определя като:

- $\geq 30\%$ влошаване при поне 3 от 6-те основни променливи на пЮИА
- $\geq 30\%$ подобрене при не повече от 1 от 6-те основни променливи на пЮИА
- ≥ 2 cm (възможно и до 10 cm) влошаване трябва да е било налице, ако е използвана лекарска или родителска глобална оценка (Physician or Parent Global Assessment) за определяне на пристъп.
- Влошаване в ≥ 2 стави трябва да е било налице, ако броят на активните стави или ставите с ограничен обхват на движение е бил използван за определяне на пристъп.

Пациентите, участващи в проучването, са били на средна възраст 12,4 години със средна продължителност на заболяването 4,4 години. Те са имали активно заболяване, с изходен среден брой на активни стави 16 и среден брой на стави със загуба на движение 16, и повишени нива на С-реактивен протеин (CRP) (средно 3,2 mg/dl), и ESRs (средно 32 mm/час). Техните пЮИА подтипове в началото на заболяването са: олигоартикуларен (16%), полиартикуларен (64%; 20% от общия брой са с положителен ревматоиден фактор) и системен (20%).

От 190 включени пациенти, 170 са завършили период А, 65% (123/190) са постигнали ACR Pedi 30 отговор, а 122 са рандомизирани в период Б. Отговорите са сходни при всички подвидове на проучвания пЮИА и при пациентите със или без употреба на метотрексат. От 133 (70%) пациенти без проведена преди това терапия с TNF-инхибитор, 101 (76%) са постигнали поне ACR Pedi 30 отговор; от 57 пациенти, при които е проведена преди това терапия с TNF-инхибитор, 22 (39%) са постигнали поне ACR Pedi 30 отговор.

През период Б времето до настъпване на пристъп на заболяването за пациенти, рандомизирани на плацебо, е било значително по-кратко отколкото за рандомизираните на абатацепт (първична крайна точка $p = 0,0002$; логаритмично преобразуван ренков тест). Значително по-голям брой пациенти на плацебо са получили пристъп през период Б (33/62; 53%) отколкото пациентите, поддържани на абатацепт (12/60; 20%; хи квадрат $p < 0,001$). Рискът от пристъп на заболяването за пациенти, които продължават лечението с абатацепт, е бил под една трета в сравнение с пациентите на плацебо (оценка на коефициент на риск = 0,31; 95% CI 0,16, 0,59).

Повечето рандомизирани в период Б пациенти са навлезли в период В (58/60 пациенти на абатацепт от период Б; 59/62 пациенти на плацебо от период Б); както и 36 от 47 пациенти без отговор в период А ($n = 153$ общо пациенти).

Отговорите в края на период А, в края на период Б и след 5 години експозиция през период В, са обобщени в Таблица 10:

Таблица 10 Процент (%) от пациентите с полиартикуларен ЮИА с ACR отговор или неактивно заболяване

	Краят на период А (113-и ден)	Краят на период Б ^а (169-и ден)		период В ^б (1 765-и ден)		
	Абата- цепт	Абата- цепт	Плаце- бо	Група на абатацепт през период Б	Група на плацебо през период Б	Пациенти без отговор през период А
	$n = 190$	$n = 58$	$n = 59$	$n = 33$	$n = 30$	$n = 13$
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54

	Крайт на период А (113-и ден)	Крайт на период В ^а (169-и ден)		период В ^б (1 765-и ден)		
	Абата-цепт	Абата-цепт	Плаце-бо	Група на абатацепт през период Б	Група на плацебо през период Б	Пациенти без отговор през период А
	n = 190	n = 58	n = 59	n = 33	n = 30	n = 13
ACR90	13	41	15	67	40	39
Неак-тивно заболя-ване	Не е оценено	31	10	52	33	31

^а 169-и ден Последно проведено наблюдение (LOCF) при пациенти лекувани през период В

^б По наблюдение

Участниците в период В на 1 765-и ден са включвали 33 от 58 пациенти, лекувани с абатацепт през период Б, 30 от 59 пациенти на плацебо през период Б и 13 от 36 пациенти без отговор през период А. Медианата на продължителност на лечението с абатацепт през период В е била 1 815 дни (диапазон 57-2 415 дни; близо 61 месеца). Сто и двама (67%) от пациентите са получили най-малко 1 080 дни (~ 36 месеца) лечение с абатацепт през период В. Всички пациенти са имали най-малко 4-месечно предварително, отворено лечение с абатацепт през период А.

5.2 Фармакокинетични свойства

Ревматоиден артрит при възрастни

Средната геометрична оценка (90% доверителен интервал) за бионаличността на абатацепт след подкожно приложение в сравнение с интравенозното приложение, е 78,6% (64,7%, 95,6%). Средната стойност (диапазон) за c_{min} и c_{max} в стационарно състояние (steady state), наблюдавано след 85 дни лечение, е била съответно 32,5 µg/ml (6,6 до 113,8 µg/ml) и 48,1 µg/ml (9,8 до 132,4 µg/ml). Средните стойности за системен клирънс (0,28 ml/h/kg), обем на разпределение (0,11 l/kg) и терминален полуживот (14, 3 дни) са сравними между подкожното и интравенозно приложение.

Проведено е еднократно проучване за определяне ефекта от употребата на абатацепт като монотерапия върху имуногенността след подкожно приложение без интравенозна натоварваща доза. Когато интравенозната натоварваща доза не е прилагана, средната стойност на най-ниската възможна концентрация от 12,6 µg/ml е била достигната след 2-седмично дозиране. Ефикасността по време на това проучване изглежда съвместима с проучвания, които включват интравенозна натоварваща доза, но ефектът от липсата на интравенозна натоварваща доза върху настъпването на ефикасността не е официално проучен.

Подобно на данните от интравенозното приложение, популационните фармакокинетични анализи за подкожно приложение на абатацепт при пациенти с ревматоиден артрит показват, че е налице склонност към повишаване клирънса на абатацепт с увеличаване на телесното тегло. Възрастта и полът (в случай, че са направени корекции по отношение на телесното тегло) не повлияват явния клирънс. Едновременното приложение на MTX, НСПВС, кортикостероиди и TNF-инхибитори не повлияват привидния клирънс на абатацепт.

Псориатичен артрит при възрастни

В PsA-I, пациентите са рандомизирани да получават плацебо интравенозно или абатацепт 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), или две дози по 30 mg/kg последвани от 10 mg/kg (30/10 mg/kg), на ден 1, 15, 29 и след това на всеки 28-и ден. В това проучване, стационарните

концентрации на абатацепт са дозозависими. Средно геометричната (CV%) c_{min} на ден 169 е 7,8 µg/ml (56,3%) за схемите 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8%) за 10/10 mg/kg и 26,6 µg/ml (39,0%) за 30/10 mg/kg.

В проучване PsA-II, след ежеседмично подкожно приложение на абатацепт 125 mg, стационарно състояние на абатацепт се достига на ден 57 със средно геометрична (CV%) c_{min} , варираща от 22,3 (54,2%) до 25,6 (47,7%) µg/ml съответно на ден 57 до 169.

В съответствие с резултатите, наблюдавани по-рано при пациентите с RA, популационните фармакокинетични анализи на абатацепт при пациенти с PsA показват тенденция към по-висок клирънс (l/h) на абатацепт с повишаване на телесното тегло.

Педиатрична популация с пЮИА

Фармакокинетиката на абатацепт за подкожно инжектиране е проучена при пациенти на възраст от 2 до 17 години.

Стационарното състояние на абатацепт е постигнато на ден 85 след ежеседмично подкожно приложение на абатацепт с дозиране спрямо телесното тегло. Сравнителните най-ниски концентрации според нивата на теглото и възрастовите групи са постигнати чрез подкожно приложение определено спрямо телесното тегло. Средната (в диапазон) най-ниска концентрация на абатацепт на ден 113 е 46,2 µg/ml (13,4 до 96,2 µg/ml), 48,0 µg/ml (22,4 до 122,1 µg/ml) и 38,5 µg/ml (9,3 до 73,2 µg/ml) при педиатрични пациенти с пЮИА с тегло от 10 до < 25 kg, съответно от 25 до < 50 kg и ≥ 50 kg.

Фармакокинетиката на абатацепт е подобна при възрастни RA и педиатрични пациенти с пЮИА, с изключение на по-високата s.c. абсорбция при пациенти с пЮИА. s.c. бионаличността (F) се увеличава с 28% и константата на степента на абсорбция (KA) е по-висока при пациенти с пЮИА, отколкото при пациенти с RA.

Подобно на данните от интравенозното приложение, популационните фармакокинетични анализи за подкожно приложение на абатацепт при пациенти с пЮИА показват, че е налице склонност към повишаване на клирънса на абатацепт с увеличаване на телесното тегло. Възрастта и полът (в случай, че са направени корекции по отношение на телесното тегло) не повлияват привидния клирънс. Едновременното приложение на метотрексат, кортикостероиди и НСПВС не повлиява привидния клирънс на абатацепт.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не е наблюдавана мутагенност или кластогенност при абатацепт при батерия от *in vitro* проучвания. При проучване за карциногенност при мишки, е наблюдавана повишена честота на поява на малигнени лимфоми и тумори на млечната жлеза (при женските). Повишената честота на лимфоми и тумори на млечната жлеза, наблюдавана при мишки, на които е прилаган абатацепт, може да бъде свързана с намаления контрол съответно върху вируса на левкемия при мишките и вируса на тумори на млечната жлеза при мишки, в случай на продължително имуномодулиране. При едногодишно токсикологично проучване при маймуни от рода *cynomolgus*, приложението на абатацепт не е било свързано с каквато и да е значима токсичност. Обратимите фармакологични ефекти отговарят на минималното преходно понижение на серумния IgG и минималното до тежко лимфоидно изчерпване на герминативните центрове в слезката и/или лимфните възли. Няма данни за наличието на лимфоми или пренеопластични морфологични промени, независимо от наличието на вирус, лимфокриптовирус, за който е известно, че причинява подобни лезии при имunosупресирани маймуни в рамките на това проучване. Значението на тези находки за клиничната употреба на абатацепт не е известно.

Абатацепт няма нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове. Проведени са проучвания с абатацепт върху ембрио-феталното развитие при мишки, плъхове и зайци, при

доза от 20 до 30 пъти по-високи от дозата при човека - 10 mg/kg, при което не са наблюдавани нежелани ефекти върху поколението. При плъхове и зайци, експозицията на абатацепт е била до 29 пъти по-висока спрямо тази при човека при 10 mg/kg, въз основа на AUC. Установено е, че абатацепт преминава през плацентата при плъхове и зайци. По време на проучванията с абатацепт върху пре- и постнаталното развитие при плъхове, не са наблюдавани нежелани ефекти върху малките, чийто майки са получавали абатацепт в дози до 45 mg/kg, превишаващи 3 пъти експозицията при хора при 10 mg/kg, въз основа на AUC. При дози от 200 mg/kg, превишаващи 11 пъти експозицията при хора при 10 mg/kg, въз основа на AUC, са наблюдавани ограничени промени в имунната функция (9 пъти увеличаване на средния отговор по отношение на образуване на антитела от Т-клетките при женски плъхчета и възпаление на щитовидната жлеза при 1 женско спрямо 10 мъжки и 10 женски плъхчета, оценени при тази доза).

Неклинични проучвания, които имат отношение към употребата в педиатричната популация

Проучвания при плъхове с експозиция на абатацепт, показват патологични промени в имунната система, включително малък брой смъртоносни инфекции (при млади плъхове). Освен това често се наблюдава възпаление на щитовидната жлеза и панкреаса както при млади, така и при възрастни плъхове, на които е прилаган абатацепт. Младите плъхове изглежда са по-чувствителни към лимфоцитно възпаление на щитовидната жлеза. Проучванията при възрастни мишки и маймуни не показват същите находки. Вероятно повишената чувствителност към опортюнистични инфекции, наблюдавана при млади плъхове, е свързана с експозиция на абатацепт преди развитието на имунологична памет. Не е известно значението на тези резултати при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Полоксамер 188
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев фосфат безводен
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ORENCIA 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml (стъкло, тип 1) с автоматичен предпазител за иглата и удължители (бяло бутало).
Опаковка, съдържаща по 4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата.

ORENCIA 87,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Предварително напълнена спринцовка от 0,7 ml (стъкло, тип 1) с автоматичен предпазител за иглата и удължители (светлосиньо бутало).

Опаковка, съдържаща по 4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата.

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Предварително напълнена спринцовка от един ml (стъкло, тип 1) с удължители или предварително напълнена спринцовка от един ml с автоматичен предпазител за игла и удължители (оранжево бутало).

Опаковки, съдържащи 1 или 4 предварително напълнени спринцовки и групова опаковка, съдържаща 12 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки по 4).

Опаковки от 1, 3 или 4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата и групова опаковка, съдържаща 12 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата (3 опаковки по 4)

Спринцовката от стъкло тип 1 е снабдена с капачка с покритие от бромобутил и фиксирана игла от неръждаема стомана, покрита с твърд предпазител за иглата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт е предназначен само за еднократна употреба. След изваждане от хладилника, предварително напълнената спринцовка трябва да се остави да достигне стайна температура като се изчака 30 минути преди инжектирането на ORENCIA. Спринцовката не трябва да се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/004-010
EU/1/07/389/013-014

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 май 2007 г.

Дата на последно подновяване: 15 март 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 125 mg абатацепт (abatacept) в един ml.

Абатацепт е фузионен протеин, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (ClickJect).

Разтворът е бистър, безцветен до бледо жълт, с рН от 6,8 до 7,4.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

ORENCIA, в комбинация с метотрексат, е показан за:

- лечение на умерен до тежък активен ревматоиден артрит (RA) при възрастни, които са имали незадоволителен отговор към предишна терапия с едно или повече модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARDs), включително метотрексат (MTX) или инхибитор на тумор-некротизиращ фактор (TNF) алфа.
- лечение на високо активно и прогресиращо заболяване при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, без предходна терапия с метотрексат.

Наблюдавано е намаляване на прогресията на ставното увреждане и подобрене на физическата функция по време на комбинираното лечение с абатацепт и метотрексат.

Псориатичен артрит

ORENCIA, прилаган като монотерапия или в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за лечение на активен псориатичен артрит (PsA) при възрастни пациенти, когато отговорът към предишна DMARD терапия, включително MTX е бил незадоволителен и за които не е необходима допълнителна системна терапия за псориатични кожни лезии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и проследявано от лекари специалисти с опит в диагнозата и лечението на ревматоидния артрит.

При отсъствие на отговор към абатацепт в рамките на 6-месечно лечение, продължаването на лечението трябва да бъде обсъдено отново (вж. точка 5.1).

Дозировка

Ревматоиден артрит

Възрастни

Лечението с ORENCIA подкожно (s.c.) може да бъде започнато с или без интравенозна (i.v.) натоварваща доза. ORENCIA s.c. трябва да се прилага ежеседмично в доза от 125 mg чрез подкожна инжекция, независимо от теглото (вж. точка 5.1). Ако лечението е стартирано с една i.v. инфузия (i.v. натоварваща доза преди s.c. приложение), първите 125 mg абатацепт s.c. трябва да бъдат приложени в рамките на един ден от i.v. инфузия, последвани от 125 mg абатацепт s.c. прилагани ежеседмично (за дозировката на интравенозната натоварваща доза, вижте точка 4.2 на ORENCIA 250 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор).

Пациенти, които преминават от интравенозна терапия с ORENCIA към подкожно приложение, трябва да приемат първата подкожна доза вместо следващата планирана интравенозна доза.

Не е необходимо адаптиране на дозата при комбинация с други модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARDs), кортикостероиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или аналгетици.

Псориатичен артрит

Възрастни

ORENCIA трябва да бъде прилаган ежеседмично в доза от 125 mg чрез подкожна инжекция без да е необходима интравенозна натоварваща доза.

Пациентите, преминаващи от интравенозна терапия с ORENCIA към подкожно приложение, трябва да приложат първата подкожна доза вместо следващата планирана интравенозна доза.

Пропусната доза

Ако пациентът пропусне една инжекция ORENCIA до три дни от планираната дата, той/тя трябва да бъде инструктиран да приеме незабавно пропуснатата доза и да запази първоначалната ежеседмична схема на приложение. Ако дозата е пропусната с повече от три дни, пациентът трябва да бъде инструктиран кога да приеме следващата доза, на базата на медицинска преценка (състояние на пациента, развитие на болестта и т.н.).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се изисква адаптиране на дозата (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

ORENCIA не е проучвана при тези популации пациенти. Не могат да се направят препоръки по отношение на дозирането.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за подкожно приложение при деца под 18 години не са проучвани. Липсват данни.

ORENCIA прах за концентрат за инфузионен разтвор е наличен за педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години за лечение на пЮИА (вж. Кратка характеристика на продукта за ORENCIA прах за концентрат за инфузионен разтвор).

ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за подкожно приложение е наличен за педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години за лечение на пЮИА (вж. Кратка характеристика на продукта за ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка).

Начин на приложение

За подкожно приложение.

ORENCIA трябва да се прилага под ръководството на медицински специалист. След подходящо обучение относно техниката на подкожното инжектиране, пациентът може сам да си инжектира ORENCIA, ако лекарят/медицинският специалист счита това за уместно.

Общото количество (1 ml) на предварително напълнената писалка трябва да се прилага само като подкожна инжекция. Мястото на инжектиране трябва да се сменя и инжекциите никога да не се поставят на места, където кожата е нежна, наранена, зачервена или втвърдена.

Изчерпателни инструкции относно приготвянето и прилагането на ORENCIA в предварително напълнена писалка са дадени в листовката за пациента и "Важни инструкции за употреба". За инструкции за приготвяне на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежки и неовладени инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Комбиниране с TNF-инхибитори

Има ограничен опит при употребата на абатацепт в комбинация с TNF-инхибитори (вж. точка 5.1). При плацебо-контролирани клинични проучвания при сравнение на пациенти, лекувани с TNF-инхибитори и плацебо, при пациентите, получили комбинацията TNF-инхибитори и абатацепт, е наблюдавано повишение на инфекциите като цяло и на тежките инфекции (вж. точка 4.5). Абатацепт не се препоръчва в комбинация с TNF-инхибитори.

При преминаването от лечение с TNF-инхибитори към ORENCIA пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на инфекция (вж. точка 5.1, проучване VII).

Алергични реакции

При клинични проучвания нечесто са съобщавани алергични реакции с абатацепт, при които пациентите не са изисквали предварително лечение за предотвратяване на алергичните реакции (вж. точка 4.8). Анафилаксия или анафилактоидни реакции могат да се появят след първата инфузия и да бъдат животозастрашаващи. По време на постмаркетинговия период е съобщен случай на анафилаксия с фатален изход след първата инфузия на ORENCIA. При появата на каквато и да е сериозна алергична или анафилактоидна реакция лечението с ORENCIA интравенозно или подкожно, трябва да бъде незабавно преустановено и бъде започнато подходящо лечение, и употребата на ORENCIA трябва окончателно да се преустанови (вж. точка 4.8).

Ефекти върху имунната система

Лекарствените продукти, които въздействат върху имунната система, включително ORENCIA, може да повлияят защитата на организма срещу инфекции и злокачествени заболявания, както и да повлияят отговора при ваксинация.

Едновременното приложение на ORENCIA с биологични имуносупресори или имуномодулатори може да потенцира ефектите на абатацепт върху имунната система (вж. точка 4.5).

Инфекции

Съобщавани са сериозни инфекции при приложението на абатацепт, включително сепсис и пневмония (вж. точка 4.8). Някои от тези инфекции са били с фатален изход. Много от сериозните инфекции са настъпили при пациенти на съпътстващо имunosупресивно лечение, което в допълнение на тяхното основно заболяване, може допълнително да ги предразполага към инфекции. Лечението с ORENCIA не трябва да бъде започвано при пациенти с активни инфекции, докато инфекциите не бъдат овладени. Необходимо е повишено внимание от страна на лекарите при обмисляне на приложението на ORENCIA при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или подлежащи състояния, които може да ги предразположат към инфекции. Пациентите, които развият нова инфекция по време на лечението с ORENCIA, трябва да бъдат редовно проследявани. Приложението на ORENCIA трябва да бъде преустановено, ако пациентът развие сериозна инфекция.

По време на основните плацебо-контролирани проучвания не е наблюдавано увеличаване на случаите на туберкулоза, въпреки това, всички пациенти на лечение с ORENCIA са подложени на скрининг за туберкулоза. Не е известен профилът на безопасност на ORENCIA при пациенти с латентна туберкулоза. Съобщавани са случаи на туберкулоза при пациенти на лечение с ORENCIA (вж. точка 4.8). Преди започване на лечението с ORENCIA, пациентите трябва да бъдат изследвани за наличието на латентна туберкулоза. Трябва да се вземат предвид и съществуващите медицински ръководства.

Антиревматичното лечение е свързано с реактивиране на хепатит В. Следователно, преди започване на лечението с ORENCIA е необходимо да се извърши изследване за вирусен хепатит, в съответствие с публикуваните ръководства.

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Съобщавани са случаи на ПМЛ при пациенти, получаващи абатацепт най-вече в комбинация с други имunosупресивни лекарства. ПМЛ може да бъде летален и трябва да бъде взета предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с новопоявили се или влошаващи се неврологични, психиатрични и когнитивни симптоми. Ако по време на лечение с ORENCIA се появят симптоми, които са показателни за ПМЛ, лечението с ORENCIA трябва да бъде прекратено и да се предприемат съответните диагностични мерки.

Злокачествени заболявания

По време на плацебо-контролираните клинични проучвания честотата на злокачествените заболявания при пациентите, лекувани с абатацепт и плацебо, е била съответно 1,2% и 0,9% (вж. точка 4.8). При тези клинични проучвания не са включвани пациенти с известни злокачествени заболявания. При проучвания за карциногенност при мишки е установено повишаване честотата на лимфомите и туморите на млечната жлеза. Клиничната значимост на тези данни не е известна (вж. точка 5.3). Потенциалната роля на абатацепт в развитието на злокачествените заболявания, включително лимфом, при човека не е известна. Съобщавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти лекувани с ORENCIA (вж. точка 4.8). За всички пациенти се препоръчва периодичен преглед на кожата, особено при тези с рискови фактори за рак на кожата.

Ваксинации

Пациентите, лекувани с ORENCIA, могат да бъдат ваксинирани, като изключение правят ваксинации с живи ваксини. Живите ваксини не трябва да бъдат прилагани едновременно с абатацепт или в рамките на 3 месеца след неговото преустановяване. Лекарствените продукти, въздействащи върху имунната система, включително абатацепт, може да намалят ефективността на някои имунизации (вж. точка 4.5).

Пациенти в старческа възраст

Общо 404 пациенти на възраст 65 и повече години, включително 67 пациенти на и над 75-годишна възраст, са приемали интравенозно абатацепт по време на плацебо-контролираните клинични проучвания. Общо 270 пациенти на възраст 65 и повече години, включително

46 пациенти на и над 75 години, са получили подкожно абатацепт при контролирани клинични проучвания. Честотата на сериозна инфекция и злокачествено заболяване е била по-висока при лекуваните интравенозно с абатацепт пациентите над 65-годишна възраст, от тази при пациентите под 65-годишна възраст, при сравняване с плацебо. По същия начин честотата на сериозна инфекция и злокачествено заболяване е била по-висока при лекуваните подкожно с абатацепт пациенти над 65-годишна възраст, отколкото при пациентите под 65-годишна възраст. Тъй като честотата на инфекции и злокачествени заболявания като цяло е по-висока при пациентите в старческа възраст, то при лечението на тези пациенти е необходимо повишено внимание (вж. точка 4.8).

Автоимунни процеси

Теоретично, лечението с абатацепт може да повиши риска от автоимунни процеси при възрастни, например влошаване при мултиплена склероза. При плацебо-контролираните клинични проучвания лечението с абатацепт не е довело до повишено образуване на автоантитела, като антинуклеарни и анти-ДНК антитела, в сравнение с лечението с плацебо (вж. точки 4.8 и 5.3).

Пациенти на диета с контролиран прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 0,014 mmol (или 0,322 mg) натрий на една предварително напълнена писалка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинация с TNF-инхибитори

Има ограничен опит при употребата на абатацепт в комбинация с TNF-инхибитори (вж. точка 5.1). Докато TNF-инхибиторите не повлияват клирънса на абатацепт, при плацебо-контролирани клинични проучвания пациентите, приемали комбинирано лечение с абатацепт и TNF-инхибитори, са имали повече инфекции, включително сериозни инфекции, в сравнение с пациентите, лекувани само с TNF-инхибитори. Ето защо не се препоръчва едновременното лечение с абатацепт и TNF-инхибитори.

Комбинация с други лекарствени продукти

Популационните фармакокинетични анализи не показват какъвто и да е ефект на метотрексат, НСПВС и кортикостероиди върху клирънса на абатацепт (вж. точка 5.2).

Не са установени съществени проблеми по отношение на безопасността при употребата на абатацепт в комбинация със сулфасалазин, хидроксихлорохин или лефлуномид.

Комбинация с други лекарствени продукти, повлияващи имунната система, и с ваксини

Едновременното приложение на абатацепт с биологични имуносупресори или имуномодулатори може да потенцира ефектите на абатацепт върху имунната система. Няма достатъчно данни за оценка на безопасността и ефикасността на абатацепт в комбинация с анакинра или ритуксимаб (вж. точка 4.4).

Ваксинации

Живите ваксини не трябва да бъдат прилагани едновременно с абатацепт или в рамките на 3 месеца след неговото преустановяване. Няма данни относно вторичното предаване на

инфекция от лица, на които са поставени живи ваксини, на пациенти, лекувани с абатацепт. Лекарствените продукти, въздействащи върху имунната система, включително абатацепт, може да намалят ефективността на някои имунизации (вж. точки 4.4 и 4.6).

Експлоративни проучвания за оценка ефекта на абатацепт върху антицяло-отговора срещу ваксинация при здрави индивиди, както и антицяло отговора срещу противогрипна и пневмококова ваксини при пациенти с ревматоиден артрит, показват че абатацепт би могъл да понижи ефективността на имунния отговор, но не и значително да понижи възможността за развитие на клинично значим или позитивен имунен отговор.

Абатацепт е оценяван в отворено проучване при пациенти с ревматоиден артрит, на които е приложена 23-валентна пневмококова ваксина. След пневмококовата ваксинация, 62 от 112 пациента на абатацепт са развили адекватен имунен отговор, от минимум двукратно увеличение на титрите на антителата срещу пневмококова полизахаридна ваксина.

Също така, абатацепт е оценяван в отворено проучване при пациенти с ревматоиден артрит, на които е приложена сезонна, тривалентна, противогрипна ваксина. След противогрипна ваксинация, 73 от 119 пациенти на абатацепт, без първоначални защитни антитела, са развили адекватен имунен отговор, от минимум четирикратно увеличение на титрите на антителата срещу тривалентна противогрипна ваксина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност и жени с детероден потенциал

Няма достатъчно данни от употреба на абатацепт при бременни жени. При предклинични проучвания върху ембрио-феталното развитие не са наблюдавани нежелани ефекти при дози до 29-пъти по-високи спрямо прилаганите при човека дози от 10 mg/kg, въз основа на AUC. По време на проучванията върху пре- и постнаталното развитие при плъхове са наблюдавани ограничени промени в имунната функция при дози 11-пъти по-високи спрямо прилаганите при човека дози от 10 mg/kg, въз основа на AUC (вж. точка 5.3).

ORENCIA не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с абатацепт.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 14 седмици след последната доза абатацепт.

Абатацепт може да преминава през плацентата в серума на кърмачетата на жени, лекувани с абатацепт по време на бременност. Следователно, тези деца може да са изложени на повишен риск от инфекция. Безопасността при приложението на живи ваксини на бебета, с експозиция на абатацепт *in utero* е неизвестна. Приложението на живи ваксини на кърмачета, с експозиция на абатацепт *in utero* не се препоръчва в продължение на 14 седмици след последното приложение на абатацепт на майката, по време на бременност.

Кърмене

Абатацепт е открит в млякото на плъхове.

Не е известно дали абатацепт се отделя в кърмата при човека.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с ORENCIA и до 14 седмици след последната доза абатацепт.

Фертилитет

Не са провеждани официални проучвания върху потенциалния ефект на абатацепт върху фертилитета при човека.

Абатацепт не е показал нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на механизма на действие абатацепт се очаква да няма или да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациенти, лекувани с ORENCIA, са съобщавали замаяване и намалена зрителна острота като чести и нечести нежелани реакции, следователно, ако пациентът има такива симптоми, шофирането и работата с машини трябва да се избягват.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратък профил на безопасност при ревматоиден артрит

Абатацепт е проучван при пациенти с активен ревматоиден артрит в плацебо-контролирани клинични проучвания (2 653 пациенти на абатацепт, 1 485 на плацебо).

По време на плацебо-контролираните клинични проучвания с абатацепт, нежелани реакции (НР) са съобщавани при 49,4% от пациентите, лекувани с абатацепт, и при 45,8% от пациентите на плацебо. Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 5\%$) при пациентите на лечение с абатацепт са били главоболие, гадене и инфекции на горните дихателни пътища (включително синусит). Процентът на пациентите, прекъснали лечението поради НЛР, е 3,0% при лекуваните с абатацепт и 2,0% при пациентите на плацебо.

Таблица на нежеланите реакции

В таблица 1 са изброени нежеланите реакции, наблюдавани в клинични проучвания и в постмаркетинговия период, представени по системно-органен клас и честота, при използване на следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции

Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекция на горните дихателни пътища (включително трахеит, назофарингит и синусит)
	Чести	Инфекции на долните дихателни пътища (включително бронхит), инфекция на пикочните пътища, херпесни инфекции (включително херпес симплекс, херпес на устата и херпес зостер), пневмония, грип
	Нечести	Зъбна инфекция, онихомикоза, сепсис, костно-мускулни инфекции, абцес на кожата, пиелонефрит, ринит, ушна инфекция
	Редки	Туберкулоза, бактериемия, гастроинтестинална инфекция, възпаление на органите в малкия таз

Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	Нечести	Базоцелуларен карцином, папилом на кожата
	Редки	Лимфом, злокачествена неоплазма на белия дроб, сквамозноклетъчен карцином
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Тромбоцитопения, левкопения
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
Психични нарушения	Нечести	Депресия, безпокойство, нарушения на съня (включително инсомния)
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замаяност
	Нечести	Мигрена, парестезии
Нарушения на очите	Нечести	Конюнктивит, сухо око, намалена зрителна острота
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърцебиене, тахикардия, брадикардия
Съдови нарушения	Чести Нечести	Хипертония, повишено кръвно налягане Хипотония, горещи вълни, зачервяване, васкулит, понижено кръвно налягане
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести Нечести	Кашлица Обостряне на хронична обструктивна белодробна болест, бронхоспазм, хрипове, диспнея, стягане в гърлото
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, диария, гадене, диспепсия, разязвяване в устата, афтозен стоматит, повръщане
	Нечести	Гастрит
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Отклонения в чернодробните функционални показатели (включително повишени трансаминази)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести Нечести	Обрив (включително дерматит) Повишена склонност към появата на синини, суха кожа, алопеция, пруритус, уртикария, псориазис, акне, еритема, хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Артралгия, болка в крайник

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Аменорея, менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, астения, локални реакции на мястото на инжектиране, системни реакции при инжектиране*
	Нечести	Грипоподобно заболяване, увеличено тегло

*(напр. пруритус, стягане в гърлото, диспнея)

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

По време на плацебо-контролирани клинични проучвания с абатацепт, инфекции, за които има макар и малка вероятност да са свързани с лечението, са съобщавани при 22,7% от пациентите на лечение с абатацепт и при 20,5% от пациентите на плацебо.

Сериозни инфекции, поне възможно свързани с лечението, са съобщавани при 1,5% от пациентите на лечение с абатацепт и при 1,1% от пациентите на плацебо. Сериозните инфекции са подобни по вид в групите на абатацепт и плацебо (вж. точка 4.4).

Честотата (95% CI) на сериозни инфекции е 3,0 (2,3, 3,8) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт и 2,3 (1,5, 3,3) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с плацебо в двойнослепите проучвания.

В кумулативния период на клинични проучвания при 7 044 пациенти, лекувани с абатацепт за 20 510 пациентогодини, честотата на сериозните инфекции е била 2,4 на 100 пациентогодини, а годишната честота остава постоянна.

Злокачествени заболявания

По време на плацебо-контролирани клинични проучвания с абатацепт, злокачествени заболявания са съобщавани при 1,2% (31/2 653) от пациентите, лекувани с абатацепт и при 0,9% (14/1 485) от пациентите на плацебо. Честотата на злокачествени заболявания е 1,3 (0,9, 1,9) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт и 1,1 (0,6, 1,9) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с плацебо.

В кумулативния период 7 044 пациенти, лекувани с абатацепт за 21 011 пациентогодини (от които над 1 000 са лекувани с абатацепт повече от 5 години), годишната честота на злокачествени заболявания е била 1,2 (1,1, 1,4) на 100 пациентогодини, като честотата остава постоянна.

Най-често съобщаваното злокачествено заболяване в плацебо-контролираните клинични проучвания е немеланомен рак на кожата; 0,6 (0,3, 1,0) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт и 0,4 (0,1, 0,9) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с плацебо и 0,5 (0,4, 0,6) за 100 пациентогодини в кумулативния период.

Най-често съобщаваният карцином при плацебо-контролирани клинични проучвания е белодробният карцином 0,17 (0,05, 0,43) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт и 0 при пациентите на лечение с плацебо и 0,12 (0,08, 0,17) за 100 пациентогодини в кумулативния период. Най-честото злокачествено хематологично заболяване е лимфом 0,04 (0, 0,24) за 100 пациентогодини при пациентите на лечение с абатацепт и 0 при пациентите на лечение с плацебо и 0,06 (0,03, 0,1) за 100 пациентогодини в кумулативния период.

При проучвания по регистър в Дания и Швеция се съобщава за по-висок риск от немеланомен рак на кожата при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с абатацепт, в сравнение с други DMARDs. В Дания стандартизираната честота на заболяемост (ЧЗ) за базалноклетъчен

карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК) при пациенти, лекувани с абатацепт (n = 1 280), е 0,86/100 пациентогодини (95% CI 0,66-1,11) и 0,21/100 пациентогодини (95% CI 0,12-0,36), а коефициентите на риск (HR), коригирани по възраст, пол и анамнеза, за БКК и СКК при лекувани с абатацепт пациенти са 1,49 (95% CI 1,07-2,09) и 2,49 (1,26-4,91) в сравнение с таргетни DMARD (n = 9 256). В данните от Швеция ЧЗ при пациенти, лекувани с абатацепт (n = 5 052), са 1,13/100 пациентогодини (95% CI 1,01-1,26) и 0,38/100 пациентогодини (95% CI 0,32-0,46) за БКК и СКК, а съответстващите коригирани HR са 1,11 (95% CI 0,98-1,25) и 1,61 (95% CI 1,29-1,99) при пациенти, лекувани с абатацепт, в сравнение с пациенти, лекувани с биологично/таргетно DMARD (n = 43 096). Пациентите, лекувани с абатацепт, са имали по-тежък ревматоиден артрит и по-висока коморбидност на изходно ниво. В тези данни от регистри не е наблюдаван повишен риск от други злокачествени заболявания.

Нежелани реакции при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

В проучване IV37 от пациентите с ХОББ са били на интравенозно лечение с абатацепт, а 17 - на плацебо. Пациентите с ХОББ, лекувани с абатацепт, са развивали нежелани реакции по-често от тези на плацебо (съответно 51,4% спрямо 47,1%). Респираторни нарушения са наблюдавани по-често при лекуваните с абатацепт пациенти, спрямо тези на плацебо (съответно 10,8% спрямо 5,9%); това включва обостряне на ХОББ и диспнея. По-голям процент от пациентите с ХОББ на лечение с абатацепт, спрямо тези на плацебо, са развили сериозни нежелани реакции (5,4% спрямо 0%), включително обостряне на ХОББ (1 от 37 пациенти (2,7%)) и бронхит (1 от 37 пациенти (2,7%)).

Автоимунни процеси

Лечението с абатацепт не води до повишено образуване на автоантитела, напр. антинуклеарни и анти-ДНК антитела, в сравнение с плацебо.

Честотата на автоимунните нарушения при пациентите на лечение с абатацепт по време на двойнослепия период е 8,8 (7,6, 10,1) за 100 пациентогодини експозиция, а при пациентите на лечение с плацебо е 9,6 (7,9, 11,5) за 100 пациентогодини експозиция. Честотата при пациентите на лечение с абатацепт в кумулативния период е 3,8 за 100 пациентогодини. Най-често съобщаваните автоимунно-свързани нарушения извън проучваната индикация по време на кумулативния период са псориазис, ревматоиден възел и синдром на Sjogren.

Имуногенност при възрастни, лекувани интравенозно с абатацепт

Антителата, насочени срещу молекулата на абатацепт, са оценени чрез ELISA метода при 3 985 пациента с ревматоиден артрит, лекувани до 8 години с абатацепт. Сто осемдесет и седем от 3 877 (4,8%) пациенти са развили анти-абатацепт антитела по време на лечението. При пациентите, изследвани за анти-абатацепт антитела след прекратяване на абатацепт (> 42 дни след последната доза), 103 от 1 888 (5,5%) са били серопозитивни.

За оценка наличието на неутрализиращи антитела са използвани проби с потвърдена свързваща активност към CTLA-4. При двадесет и двама от 48 оценявани пациенти е установена значителна неутрализираща активност. Потенциалната клинична значимост на образуването на неутрализиращи антитела не е известна.

Като цяло, не е установена ясна връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции. Все пак броят на пациентите развили антитела е доста ограничен, за да се направи окончателна оценка. Тъй като анализите за имуногенност са продукт-специфични, сравнението на нивата на антитела с други такива продукти не е подходящо.

Имуногенност при възрастни, лекувани подкожно с абатацепт

Проучване SC-I сравнява имуногенността към абатацепт след подкожно или интравенозно приложение, оценено по метода ELISA. По време на първоначалния двойнослеп 6 -месечен период (краткосрочен период), общата честота на имуногенност спрямо абатацепт е била 1,1% (8/725) и 2,3% (16/710) съответно за групите на подкожно и интравенозно приложение.

Честотата съответства на предишния опит и имуногенността няма ефект върху фармакокинетиката, безопасността или ефикасността.

Имуногенността към абатацепт след продължително подкожно приложение е била оценена с помощта на нов електрохемилюминисцентен (ECL) метод. Сравняването на честотите с различни методи не е уместно, тъй като методът ECL е разработен така, че да бъде по-чувствителен и толерантен към лекарството от предишния метод ELISA. Кумулативната честота на имуногенност към абатацепт по метода на ECL с минимум една положителна проба в краткосрочни и дългосрочни периоди е била общо 15,7% (215/1 369) по време на лечението с абатацепт, със средна продължителност на експозиция е била 48,8 месеца и 17,3% (194/1 121) след преустановяване (> 21 дни до максимум 168 дни след последната доза). Коригираната честота спрямо експозицията (изразена за 100 човеко-години) остава стабилна по време на лечението.

Както и при предишен опит, титрите и продължителността на антитяло отговорите са били общо взето ниски и не са се увеличили при продължително прилагане (6,8% от пациентите са били серопозитивни при 2 последователни визита) и не е имало явна връзка между развитието на антитела и клиничния отговор, нежеланите реакции или фармакокинетиката.

В проучване SC-III, са наблюдавани сходни нива на имуногенност при групите пациенти на лечение с абатацепт+MTX и абатацепт като монотерапия (съответно 2,9% (3/103) и 5,0% (5/101)) по време на 12-месечния двойнослеп период. Както при проучване SC-I, не се наблюдава ефект на имуногенността върху безопасността или ефикасността.

Имуногенност и безопасност на абатацепт при преустановяване и възобновяване на лечението

Едно проучване от програмата за подкожно приложение е било проведено, за да изследва ефекта на преустановяване (три месеца) и възобновяване на подкожното лечение с абатацепт върху имуногенността. При оттегляне на подкожното лечение с абатацепт, повишената честота на имуногенност е била съвместима с наблюдаваната при преустановяване на лечението с интравенозно прилаган абатацепт. При повторното въвеждане на терапията не са наблюдавани реакции при инжектиране, нито никакви проблеми, свързани с безопасността, при пациенти, които са преустановили подкожната терапия в продължение на до 3 месеца в сравнение с онези, които са останали на подкожна терапия, независимо дали терапията е била въведена отново със или без интравенозна натоварваща доза. Безопасността, наблюдавана в това рамо на проучването, което въвежда наново терапията без интравенозна натоварваща доза, също е била съвместима с тази, наблюдавана при други проучвания.

В проучване SC-III, са наблюдавани повишени нива на имуногенност при участници, тествани по време на 6-месечния период на пълно преустановяване на лечението, в групите на абатацепт+MTX и абатацепт като монотерапия (съответно 37,7% [29/77] и 44,1% [27/59]), обикновено с нисък титър на антитяло отговорите. Не е наблюдавано клинично въздействие на тези антитяло-отговори нито съображения за безопасност при възобновяване на терапията с абатацепт.

Реакции при инжектиране при възрастни пациенти, лекувани подкожно с абатацепт

Проучване SC-I сравнява безопасността на абатацепт, включително реакциите на мястото на инжектиране, след подкожно или интравенозно приложение. Като цяло, честотата на реакциите на мястото на инжектиране е била 2,6% (19/736) и съответно 2,5% (18/721) за групата на подкожно лечение с абатацепт и групата на подкожно плацебо (интравенозно приложение на абатацепт). Всички реакции на мястото на инжектиране са описани като леки до умерени (хематом, пруритус или еритем) и обикновено не се налага преустановяване на лекарството. По време на кумулативния проучвателен период, когато всички пациенти на лечение с абатацепт, са били включени в 7 SC проучвания, честотата на реакциите на мястото на инжектиране е 4,6% (116/2 538), с честота 1,32 за 100 човеко-години. Получени са доклади от постмаркетингови проучвания за системни реакции при инжектиране (напр. пруритус, стягане в гърлото, диспнея) при употребата на ORENCIA подкожно.

Информация относно безопасността, свързана с фармакологичния клас

Абатацепт е първият селективен костимулиращ модулатор. Информацията относно относителната безопасност при клинично проучване спрямо инфликсимаб е обобщена в точка 5.1.

Обобщение на профила на безопасност при псориатичен артрит

Абатацепт е проучван при пациенти с активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани клинични изпитвания (341 пациенти на абатацепт, 253 пациенти на плацебо) (вж. точка 5.1). По време на 24-седмичния плацебо-контролиран период в по-голямото проучване PsA-II, процентът на пациентите с нежелани реакции е подобен в групите на лечение с абатацепт и плацебо (съответно 15,5% и 11,4%). Липсват нежелани реакции с честота $\geq 2\%$ и при двете групи на лечение, по време на 24-седмичния плацебо-контролиран период. Общият профил на безопасност е сходен при проучвания PsA-I и PsA-II и съответства на профила на безопасност при ревматоиден артрит (Таблица 1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Прилагани са интравенозно дози до 50 mg/kg без видим токсичен ефект. В случай на предозиране се препоръчва проследяване на пациента за каквито и да е признаци или симптоми на нежелани реакции и назначаване на подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективен имуносупресор, АТС код: L04AA24

Абатацепт е фузионен протеин, състоящ се от екстрацелуларен домейн на човешки цитотоксичен Т-лимфоцит-свързващ антиген 4 (CTLA-4), свързан с модифицирана Fc част на човешкия имуноглобулин G1 (IgG1). Абатацепт е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

Механизъм на действие

Абатацепт селективно модулира основния костимулиращ сигнал, необходим за пълното активиране на Т-лимфоцитите, експресиращи CD28. Пълното активиране на Т-лимфоцитите изисква два сигнала, изпратени от антиген-представящите клетки: разпознаване на специфичния антиген чрез Т-клетъчния рецептор (сигнал 1) и втори, костимулиращ сигнал. Основният костимулиращ път включва свързването на CD80 и CD86 молекулите, разположени върху повърхността на антиген-представящите клетки с CD28 рецептора върху Т-лимфоцитите (сигнал 2). Абатацепт селективно инхибира този костимулиращ път чрез специфично свързване с CD80 и CD86. Проучванията показват, че отговорът на наивните Т-лимфоцити е повлиян в по-голяма степен, отколкото този на паметовите Т-лимфоцити.

Проучванията *in vitro* и в животинските модели показват, че абатацепт модулира отговора на Т-лимфоцит-зависимите антители и възпалението. *In vitro* абатацепт отслабва активирането

на човешките Т-лимфоцити, изразяващо се чрез намаляване на пролиферацията и образуването на цитокини. Абатацепт понижава антиген специфичния TNF α , интерферон- γ и образуването на интерлевкин-2 от Т-лимфоцитите.

Фармакодинамични ефекти

При абатацепт е наблюдавано доза-зависимо понижаване на серумните нива на разтворим интерлевкин-2 рецептор, маркер за активирането на Т-лимфоцитите; серумен интерлевкин-6, продукт на активираните синовиални макрофаги и фибробластноподобни синовиоцити при ревматоиден артрит; ревматоидния фактор, който представлява едно автоантитяло, образувано от клетките на плазмата; и С-реактивния протеин, реагент на острата фаза на възпалението. Освен това е установено понижаване на серумните нива на матриксната металопротеиназа-3, която причинява деструкция на хрущяла и тъканно ремоделиране. Наблюдавано е и понижаване на серумния TNF α .

Клинична ефикасност и безопасност при възрастни с ревматоиден артрит

Ефикасността и безопасността на интравенозния абатацепт е оценена при рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, диагностициран съгласно критериите на Американски колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR). В проучване I, II, III, V и VI при рандомизирането се е изисквало пациентите да имат най-малко 12 болезнени и 10 оточни стави. При проучване IV не се е изисквал точно определен брой болезнени и оточни стави. Проучване SC-I е било рандомизирано, двойнослепо, двойно-маскирано, неинтервенционално проучване при пациенти, стратифицирани според телесното тегло (< 60 kg, 60 до 100 kg, > 100 kg), което сравнява ефикасността и безопасността на абатацепт, приложен подкожно и интравенозно при пациенти с ревматоиден артрит (RA), лекувани с метотрексат (MTX), но с недостатъчен отговор към MTX (MTX-IR).

При проучвания I, II и V ефикасността и безопасността на абатацепт в сравнение с плацебо, е оценена при пациенти с незадоволителен отговор към метотрексат, които продължават лечението си с определената им доза метотрексат. Освен това проучване V изследва безопасността и ефикасността на абатацепт или инфликсимаб спрямо плацебо. При проучване III ефикасността и безопасността на абатацепт е оценена при пациенти с незадоволителен отговор към TNF-инхибитора, като преди рандомизирането приемът на TNF-инхибитора е преустановен; разрешени са други DMARDs. При проучване IV първичната оценка на безопасността при пациентите с активен ревматоиден артрит изисква допълнителна интервенция, въпреки съответното лечение с небиологични и/или биологични DMARDs; всички прилагани DMARDs при включване в проучването са продължени. При проучване VI ефикасността и безопасността на абатацепт са изследвани при нелекувани с метотрексат пациенти с положителен ревматоиден фактор (RF) и/или антициклични цитрулинирани пептидни 2 антитела (анти-CCP2) с ранен, ерозивен ревматоиден артрит (продължителност на заболяването $\leq$ 2 години), рандомизирани да приемат абатацепт плюс метотрексат или метотрексат плюс плацебо. При проучване SC-I целта е била да се демонстрира не по-малка ефикасност и сравнимост на безопасността на подкожно прилагания абатацепт по отношение на интравенозното приложение при пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит (RA) и с незадоволителен отговор към метотрексат. Проучване SC-II изследва относителната ефикасност и безопасност на абатацепт и адалимумаб, прилагани подкожно без интравенозна натоварваща доза и на фона на MTX, при пациенти с активен ревматоиден артрит (RA) в умерена до тежка степен и незадоволителен отговор на предишна терапия с MTX. При проучване SC-III абатацепт за подкожното приложение е оценен в комбинация с метотрексат (MTX) или като монотерапия, и сравнен с MTX монотерапия при индукция на ремисия след 12 месеца на лечение, както и възможното поддържане на ремисия без лекарство след пълното спиране на терапията, при възрастни без предходна терапия с MTX с високо активен, ранен ревматоиден артрит (среден DAS28-CRP-CRP 5,4; средна продължителност на симптомите, по-малка от 6,7 месеца) с лоши прогностични фактори за бързо прогресиращо заболяване (напр.

анти-цитрулинирани протеин антитела [АСРА+], измерени чрез анти-ССР2 тест и/или RF+, изходни ерозии на ставите).

При проучване I пациентите са рандомизирани да приемат абатацепт 2 или 10 mg/kg или плацебо за 12 месеца. При проучвания II, III, IV и VI пациентите са рандомизирани да приемат фиксирана доза от 10 mg/kg абатацепт или плацебо за 12 (проучване II, IV и VI) или 6 месеца (проучване III). Дозата на абатацепт е 500 mg за пациентите с тегло под 60 kg, 750 mg - за пациентите, тежащи от 60 до 100 kg и 1 000 mg - за пациентите с тегло над 100 kg. При проучване SC-I абатацепт е даван подкожно на пациенти след еднократна натоварваща доза интравенозен абатацепт, след което е прилаган всяка седмица. Пациентите продължавали да приемат текущата си доза метотрексат от деня на рандомизацията. При проучване V пациентите са рандомизирани да приемат същата тази фиксирана схема на прилагане на абатацепт или 3 mg/kg инфликсимаб или плацебо за 6 месеца. Проучване V е продължило още 6 месеца само за групите на абатацепт и инфликсимаб.

При проучване I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II и SC-III са оценени съответно 339, 638, 389, 1 441, 431, 509, 1 371, 646 и 351 възрастни пациенти.

Клиничен отговор

ACR отговор

Процентът на лекуваните с абатацепт пациенти, постигнали отговор ACR 20, 50 и 70 при проучване II (пациенти с незадоволителен отговор към метотрексат), проучване III (пациенти с незадоволителен отговор към TNF-инхибитор), проучване VI (нелекувани с метотрексат пациенти) и проучване SC-I (подкожно приложение на абатацепт), е показан на таблица 2.

При лекуваните с абатацепт пациенти в проучвания II и III статистически значимо подобрение на ACR 20 отговора спрямо плацебо е наблюдавано след прилагането на първата доза (ден 15), като по време на проучванията това подобрение е останало значимо. В проучване VI статистически значимо подобрение на ACR 20 отговори при пациенти, лекувани с абатацепт плюс метотрексат, спрямо пациентите, лекувани с метотрексат плюс плацебо, е наблюдавано на ден 29, като това подобрение се запазва по време на проучването. В проучване II, 43% от пациентите постигнали ACR 20 отговор на 6-ия месец са имали ACR 20 отговор и на 12-ия месец.

При проучване SC-I подкожно (s.c.) приложеният абатацепт е показал не по-малка ефикасност в сравнение с интравенозните (i.v.) инфузии на абатацепт по отношение на ACR 20 отговор на 6-ия месец от лечението. Пациентите, лекувани подкожно с абатацепт, също са постигнали сходен ACR 50 и 70 отговори като пациентите, получавали абатацепт интравенозно на 6-ия месец.

Не е наблюдавана разлика по отношение на клиничния отговор между подкожно и интравенозно приложения абатацепт в трите групи по телесно тегло. При SC-I ACR 20 отговор на 169-я ден за подкожен и интравенозен абатацепт са били съответно 78,3% (472/603 s.c.) и 76,0% (456/600 i.v.) при пациенти < 65 години, в сравнение с 61,1% (55/90 s.c.) и 74,4% (58/78 i.v.) за пациенти ≥ 65 години.

Таблица 2: Клиничен отговор при контролирани проучвания

Процент пациенти								
Степен на повлияване	Интравенозно приложение						Подкожно приложение	
	Нелекувани с MTX		Незадоволителен отговор към MTX		Незадоволителен отговор към TNF-инхибитор		Незадоволителен отговор към MTX	
	Проучване VI		Проучване II		Проучване III		Проучване SC-I	
	Абатацепт ^a +MTX n = 256	Плацебо +MTX n = 253	Абатацепт ^a +MTX n = 424	Плацебо +MTX n = 214	Абатацепт ^a +DMARDs ^b n = 256	Плацебо +DMARDs ^b n = 133	Абатацепт ^f s.c. +MTX n = 693	Абатацепт ^f i.v. +MTX n = 678
ACR 20								
На 15-ия ден	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
На 3-ия месец	64% ^{††}	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
На 6-ия месец	75% [†]	62%	68%***	40%	50%***	20%	76% [§]	76%
На 12-ия месец	76% [‡]	62%	73%***	40%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
На 3-ия месец	40% [‡]	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
На 6-ия месец	53% [‡]	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
На 12-ия месец	57% [‡]	42%	48%***	18%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
На 3-ия месец	19% [†]	10%	13%***	3%	6% ^{††}	1%	13%	16%
На 6-ия месец	32% [†]	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
На 12-ия месец	43% [‡]	27%	29%***	6%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Голям клиничен отговор ^c	27% [‡]	12%	14%***	2%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP ремисия ^e								
На 6-ия месец	28% [‡]	15%	NA	NA	NA	NA	24% ^{§§}	25%
На 12-ия месец	41% [‡]	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, абатацепт спрямо плацебо.

** p < 0,01, абатацепт спрямо плацебо.

*** p < 0,001, абатацепт спрямо плацебо.

[†] p < 0,01, абатацепт плюс MTX спрямо MTX плюс плацебо

[‡] $p < 0,001$, абатацепт плюс MTX спрямо MTX плюс плацебо

^{††} $p < 0,05$, абатацепт плюс MTX спрямо MTX плюс плацебо

[§] 95% доверителен интервал: -4,2, 4,8 (въз основа на предварително определен марж за не по-малка ефикасност -7,5%)

^{§§} ITT (intention-to-treat) данни са представени в таблица

^a Фиксирана доза около 10 mg/kg (вж. точка 4.2)

^b Съпътстващите DMARDs включват един или повече от следните продукти: метотрексат, хлорохин/хидроксихлорохин, сулфасалазин, лефлуномид, азатиоприн, злато и анакинра.

^c Голям клиничен отговор се дефинира като постигането на ACR 70 отговор за продължителен период от 6 месеца.

^d След 6 месеца, на пациентите е предоставена възможност да бъдат включени в отворено проучване.

^e DAS28-CRP ремисия се дефинира като DAS28-CRP скор $< 2,6$

^f Данните по протокол са представени в таблица. За ITT: $n = 736, 721$ за подкожно (s.c.) и интравенозно (i.v.) приложен абатацепт, съответно

При отвореното продължение на проучванията I, II, III, VI и SC-I продължителен и устойчив ACR 20, 50 и 70 отговор е наблюдаван съответно в продължение на 7 години, 5 години, 5 години, 2 години и 5 години от лечението с абатацепт. При проучване I ACR отговорите са оценявани в продължение на 7 години при 43 пациенти, ACR 20 при 72% от пациентите, ACR 50 при 58%, ACR 70 при 44%. При проучване II ACR отговорите са оценявани в продължение на 5 години при 270 пациенти, ACR 20 при 84% от пациентите, ACR 50 при 61%, ACR 70 при 40%. При проучване III ACR отговорите са оценявани в продължение на 5 години при 91 пациенти, ACR 20 при 74%, ACR 50 при 51%, а ACR 70 при 23%. В проучване VI ACR отговорите са оценявани в продължение на 2 години при 232 пациенти, ACR 20 при 85%, ACR 50 при 74% и ACR 70 при 54%. При проучване SC-I, ACR отговорите са оценявани в продължение на 5 години с ACR 20 при 85% (356/421), ACR 50 при 66% (277/423) и ACR 70 при 45% (191/425).

По-голямо подобрене е наблюдавано при абатацепт в сравнение с плацебо по отношение на останалите измерители за активността на ревматоидния артрит, невключени в критериите за отговор на ACR, като сутрешна скованост.

DAS28 отговор

Активността на заболяването е оценена и с помощта на Скор за активността на заболяването 28. Съществува значимо подобрене на DAS при проучвания II, III, V и VI в сравнение с плацебо или компаратор.

При проучване VI, в което са включени само възрастни, значително по-голям процент пациенти от групата на абатацепт плюс метотрексат (41%) са постигнали DAS28 (CRP)-дефинирана ремисия (скор $< 2,6$) в година 1 в сравнение с групата на метотрексат плюс плацебо (23%). Отговорът в година 1 в групата на абатацепт се запазва и през година 2.

Проучване V: абатацепт или инфликсимаб спрямо плацебо

Проведено е рандомизирано, двойносляпо проучване за оценка на безопасността и ефикасността на интравенозно прилаган абатацепт или инфликсимаб спрямо плацебо при пациенти с незадоволителен отговор към метотрексат (проучване V). Първичният резултат е бил средната промяна на активността на заболяването при пациентите на лечение с абатацепт, в сравнение с пациентите на плацебо на 6-ия месец, последвано от двойносляпа оценка на безопасността и ефикасността на абатацепт и инфликсимаб на 12-ия месец. По-голямо подобрене ($p < 0,001$) на DAS28 е наблюдавано при абатацепт и инфликсимаб в сравнение с плацебо на 6-ия месец в плацебо-контролираната част на проучването; резултатите между групите на абатацепт и инфликсимаб са били подобни. ACR отговорите в проучване V са били съвместими с резултатите от DAS28. По-нататъшно подобрене е наблюдавано на 12-тия месец при абатацепт. На 6-тия месец, честотата на НЛР от инфекции е била 48,1% (75), 52,1% (86) и 51,8% (57) и честотата на сериозни НЛР от инфекции е била 1,3% (2), 4,2% (7), и 2,7% (3) съответно за абатацепт, инфликсимаб и плацебо групите. На 12-тия месец, честотата на НЛР от инфекции е била 59,6% (93), 68,5% (113) и честотата на сериозни НЛР от инфекции е била съответно 1,9% (3) и 8,5% (14) за абатацепт и инфликсимаб групите. Отвореният период на проучването дава оценка на способността на абатацепт да поддържа ефикасност при участници, първоначално рандомизирани да приемат абатацепт, и отговора за ефикасност при пациентите, които са преминали на абатацепт след лечение с инфликсимаб. Понижението от изходната

стойност в средния DAS28 скор в ден 365 (-3,06) се запазва до ден 729 (-3,34) при пациентите, които са продължили лечението с абатацепт. При пациентите, които първоначално са приемали инфликсимаб и след това са преминали на абатацепт, понижението в средния DAS28 скор от изходната стойност е било 3,29 в ден 729 и 2,48 в ден 365.

Проучване SC-II: абатацепт спрямо адалимумаб

Проведено е рандомизирано, единично (изследователско)-сляпо, неинфериорно проучване за оценка на безопасността и ефикасността на ежеседмично подкожно прилаган (s.c.) абатацепт без интравенозно приложен (i.v.) абатацепт натоварваща доза спрямо всеки друг-ежеседмично подкожно прилаган адалимумаб, и двата на фона на MTX при пациенти с незадоволителен отговор към метотрексат (проучване SC-II). Първичната крайна точка показва не по-малък (при предварително определена граница от 12%) ACR 20 отговор след 12-месечно лечение, 64,8% (206/318) за абатацепт s.c. група и 63,4% (208/328) за групата на адалимумаб s.c.; разликата в лечението е 1,8% [95% доверителен интервал (CI): -5,6, 9,2], със сравними отговори към целия 24-месечен период. Съответните стойности за ACR 20 на 24 месец са 59,7% (190/318) за абатацепт s.c. групата и 60,1% (197/328) за групата на адалимумаб s.c.. Съответните стойности за ACR 50 и ACR 70 на 12-я месец и 24-я месец са последователни и подобни за абатацепт и адалимумаб. Коригираните средни промени (стандартна грешка; SE) от изходното ниво в DAS28 CRP са -2,35 (SE 0,08) [95% CI: -2,51, -2,19] и -2,33 (SE 0,08) [95% CI: -2,50, -2,17] в абатацепт s.c. групата и адалимумаб групата, съответно, на 24 месеца, с подобни промени във времето. На 24-я месец 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] от пациентите в абатацепт и 53,3% (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] от пациентите в адалимумаб групите са постигнали DAS 28 < 2,6. Подобриенето спрямо изходното ниво, измерено чрез HAQ-DI на 24 месеца, с течение на времето също е сходно между абатацепт s.c. и адалимумаб s.c..

Оценките за безопасност и структурни увреждания са проведени на една и две години. Общият профил на безопасност по отношение на нежеланите реакции е сходен между двете групи през 24-месечния период. След 24 месеца нежелани реакции се съобщават при 41,5% (132/318) и 50% (164/328) при пациенти, лекувани с абатацепт и с адалимумаб. Сериозни нежелани реакции се съобщават при 3,5% (11/318) и 6,1% (20/328) от съответната група. На 24-я месец при 20,8% (66/318) от пациентите на абатацепт и 25,3% (83/328) на адалимумаб са прекъснали.

В SC-II сериозни инфекции са съобщени при 3,8% (12/318) от пациентите, лекувани с абатацепт s.c. ежеседмично, никоя от които не е довела до прекратяване на лечението и в 5,8% (19/328) от пациентите, лекувани с адалимумаб s.c. всяка друга седмица, водещи до 9 прекъсвания за 24-месечния период.

Честотата на реакциите на мястото на приложение е 3,8% (12/318) и 9,1% (30/328) на 12 месеца ($p = 0,006$) и 4,1% (13/318) и 10,4% (34/328) в 24 месец за абатацепт s.c. и адалимумаб s.c., съответно. През 2-годишния период на проучването 3,8% (12/318) и 1,5%, (5/328) пациенти, лекувани с абатацепт s.c. и адалимумаб s.c. съответно докладват леки до умерени по тежест автоимунни нарушения (напр. псориазис, феномен на Рейно, еритема нодозум).

Проучване SC-III: Индукция на ремисия при нелекувани с метотрексат пациенти, с ревматоиден артрит

Рандомизирано и двойносляпо проучване оценява подкожно приложен абатацепт в комбинация с метотрексат (абатацепт + MTX), подкожно приложен абатацепт като монотерапия, или метотрексат като монотерапия (група на MTX) при индукция на ремисия след 12 месеца лечение и поддържане на ремисия без лекарство след пълно прекратяване на приема на лекарството при нелекувани с MTX възрастни пациенти с високо активен, ранен ревматоиден артрит с лоши прогностични фактори. Пълното прекратяване на приема на лекарството води до липса на ремисия (възстановяване на активно заболяване) при всичките три рамена (абатацепт с метотрексат, абатацепт или самостоятелно приложен метотрексат) при по-голямата част от пациентите (Таблица 3).

Таблица 3: Честота на ремисия в края на терапията и фази на прекратяване на лечението при проучване SC-III

Брой пациенти	Абатацепт подкожно+ MTX n = 119	MTX n = 116	Абатацепт подкожно n = 116
Дял на рандомизирани пациенти с индуциране на ремисия след 12-месечно лечение			
DAS28-ремисия ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
P стойност	0,010	N/A	N/A
SDAI клинична ремисия ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Изчислена разлика (95% CI) спрямо MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean клинична ремисия	37,0%	22,4%	26,7%
Изчислена разлика (95% CI) спрямо MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Дял на рандомизирани пациенти в ремисия на 12 месеца и на 18 месеца (6 месеца на пълно прекратяване на лечението)			
DAS28-ремисия ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
P стойност	0,045	N/A	N/A

^a DAS28-дефинирана ремисия (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI критерий (SDAI ≤ 3,3)

При SC-III профилите на безопасност на трите групи на лечение (абатацепт + MTX, абатацепт монотерапия, група на MTX) са сходни. По време на периода на 12-месечно лечение, нежелани реакции са съобщени при 44,5% (53/119), 41,4% (48/116), и 44,0% (51/116) и сериозни нежелани реакции са съобщени при 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) и 0,9% (1/116) от пациентите, съответно в трите групи на лечение. Сериозни инфекции се съобщават при 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) и 0% (0/116) пациенти.

Рентгенографски отговор

При проучване II, VI и SC-II е оценено рентгенографски структурното увреждане на ставите за период от две години. Резултатите са измерени с помощта на Genant-модифициран TSS (Total Sharp score) и неговите компоненти, ерозионният скор и скор на стеснението на свободното пространство в ставата (Joint Space Narrowing, JSN).

При проучване II изходната медиана TSS е била 31,7 при пациентите на лечение с абатацепт и 33,4 при пациентите на плацебо. Абатацепт/метотрексат намалява скоростта на прогресия на структурното увреждане в сравнение с плацебо/метотрексат след 12 месеца лечение, както е показано на Таблица 4. Скоростта на прогресия на структурното увреждане през втората година е била значимо по-ниска в сравнение с тази през първата година за пациенти, рандомизирани на абатацепт ($p < 0,0001$). Пациентите, навлизащи в етапа на продължение след 1 година двойнослъпо лечение, са получили лечение с абатацепт, а рентгенографската прогресия е изследвана в продължение на 5 години. Данните са анализирани според наблюденията при използване на средната промяна в тоталния скор от визитата от предишната година. Средната промяна е била 0,41 и 0,74 от година 1 до година 2 ($n = 290, 130$), 0,37 и 0,68 от година 2 до година 3 ($n = 293, 130$), 0,34 и 0,43 от година 3 до година 4 ($n = 290, 128$) и промяната е била 0,26 и 0,29 ($n = 233, 114$) от година 4 до година 5 за пациенти, първоначално рандомизирани на абатацепт плюс MTX и съответно плацебо плюс MTX.

Таблица 4: Средни рентгенографски промени на 12-ия месец при проучване II

Параметър	Абатацепт/MTX n = 391	Плацебо/MTX n = 195	Р-стойност ^a
Total Sharp score	1,21	2,32	0,012
Ерозионен скор	0,63	1,14	0,029
JSN скор	0,58	1,18	0,009

^a Въз основа на непараметричен анализ.

При проучване VI средната промяна в TSS на 12-ия месец е значително по-ниска при пациентите, лекувани с абатацепт плюс метотрексат в сравнение с лекуваните с метотрексат плюс плацебо. На 12-ия месец 61% (148/242) от пациентите, лекувани с абатацепт плюс метотрексат и 53% (128/242) от пациентите, лекувани с метотрексат плюс плацебо, не са показали прогресия (TSS ≤ 0). Прогресията на структурното увреждане е по-ниска при пациенти на продължително лечение с абатацепт плюс метотрексат (в продължение на 24 месеца) в сравнение с пациенти, които първоначално са получавали метотрексат плюс плацебо (в продължение на 12 месеца) и след това са преминали на абатацепт плюс метотрексат през следващите 12 месеца. От пациентите, които са участвали в отворения 12-месечен период на проучването, 59% (125/213) от пациентите на продължително лечение с абатацепт плюс метотрексат и 48% (92/192) от пациентите, които първоначално са получавали метотрексат и са преминали след това на комбинация с абатацепт, не са показали прогресия.

При проучване SC-II структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна от изходното ниво в van der Heijde-модифициран Total Sharp score (mTSS) и неговите компоненти. Подобно инхибиране се наблюдава в двете терапевтични групи до 24 месеца (mTSS (средно ± стандартно отклонение [SD] = 0,89 ± 4,13 срещу 1,13 ± 8,66), ерозионен скор (0,41 ± 2,57 срещу 0,41 ± 5,04), и JSN скор (0,48 ± 2,18 срещу 0,72 ± 3,81)) за абатацепт (n = 257) и адалимумаб (N = 260) групи, съответно.

В проучване SC-III, е оценено структурното увреждане на ставите посредством ЯМР. Групите на абатацепт + MTX имат по-слаба прогресия в структурното увреждане в сравнение с групата на MTX, както е отразено по средна терапевтична разлика на групата на абатацепт+MTX спрямо групата на MTX (Таблица 5).

Таблица 5: Структурна и възпалителна ЯМР оценка в проучване SC-III

Средна терапевтична разлика между приложен подкожно абатацепт+MTX спрямо MTX на 12 месеца (95% CI)*	
ЯМР ерозионен скор	-1,22 (-2,20, -0,25)
ЯМР остейт/костен едем скор	-1,43 (-2,68, -0,18)
ЯМР синовит скор	-1,60 (-2,42, -0,78)

* n = 119 за подкожно приложен абатацепт + MTX; n = 116 за MTX

Повлияване на физическата функция

Подобрението на физическата функция е измерено с помощта на Въпросник за здравна оценка на индекса на инвалидността (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) при проучвания II, III, IV, V и VI и модифицирания HAQ-DI в проучване I. При проучване SC-I подобрението спрямо изходните стойности, измерено с помощта на HAQ-DI след 6 месеца и с течение на времето, е било сходно между подкожното и интравенозно приложение. Резултатите от проучване II, III и VI са показани на Таблица 6.

Таблица 6: Подобрение на физическата функция при контролирани проучвания

	Нелекувани с Метотрексат		Незадоволителен отговор към Метотрексат		Незадоволителен отговор към TNF-инхибитор	
	Проучване VI		Проучване II		Проучване III	
HAQ ^c индекс на инвалидността	Абатацепт ^a +MTX	Плацебо +MTX	Абатацепт ^a +MTX	Плацебо +MTX	Абатацепт ^a +DMARDs ^b	Плацебо +DMARDs ^b
Изходни стойности (средно)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Средно подобрение спрямо изходните стойности						
На 6-ия месец	0,85 (n = 250)	0,68 (n = 249)	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
На 12-ия месец	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Процент на пациентите с клинично значимо подобрение ^d						
На 6-ия месец	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
На 12-ия месец	72% [†]	62%	64%***	39%	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, абатацепт спрямо плацебо.

† p < 0,05, абатацепт плюс MTX спрямо MTX плюс плацебо

^a Фиксирана доза около 10 mg/kg (вж. точка 4.2)

^b Съответстващите DMARDs включват един или повече от следните продукти: метотрексат, хлорохин/хидроксихлорохин, сулфасалазин, лефлуномид, азатиоприн, злато и анакинра.

^c Въпросник за здравна оценка; 0 = най-добра, 3 = най-лоша; 20 въпроса; 8 категории: обличане и грижа за външния вид, ставане, хранене, разхождане, хигиена, обхват на движенията, стискане и активност

^d Намаление на HAQ-DI с $\geq 0,3$ единици, спрямо изходните стойности

^e След 6 месеца, на пациентите е предоставена възможност да бъдат включени в отворено проучване.

При проучване II, при пациентите с клинично значимо подобрение на 12-ия месец, 88% са запазили отговора на 18-ия месец, а 85% и на 24-ия месец. По време на отворения период на проучвания I, II, III и VI, подобрието на физическата функция се е запазило съответно в продължение на 7 години, 5 години, 5 години и 2 години.

В проучване SC-III, процентът на участниците с HAQ отговор като мярка за клинично значимо подобрение във физическата функция (намаление на HAQ-DI с $\geq 0,3$ единици, спрямо изходните стойности) е по-голям за групата на абатацепт + MTX спрямо групата на MTX на месец 12 (съответно 65,5% спрямо 44,0%; терапевтична разлика спрямо групата на MTX 21,6% [95% CI: 8,3, 34,9]).

Свързани със здравето резултати и качество на живот

Свързаното със здравето качество на живот е оценено с помощта на SF-36 въпросник на 6-ия месец при проучвания I, II и III и на 12-ия месец при проучвания I и II. При тези проучвания, клинично и статистически значимо подобрение е наблюдавано в групата на абатацепт, в сравнение с групата на плацебо, по отношение на всички 8 категории от SF-36 въпросника (4 физически категории: физическа функция, изпълнението на определени физически дейности, болки в тялото, общо здравословно състояние; и 4 категории, свързани с умствената активност:

жизненост, социална дейност, емоционална роля, състояние на умствената дейност), наред с обобщеното представяне на физическия (PCS) и умствения (MCS) компонент. При проучване VI, подобрение в PCS и MCS е наблюдавано на 12-ия месец в групата на абатацепт плюс метотрексат в сравнение с групата на метотрексат плюс плацебо и това подобрение се е запазило в продължение на 2 години.

Проучване VII: Безопасност на абатацепт при пациенти със или без очистване от предшестваща терапия с TNF-инхибитор

Отворено проучване за интравенозно прилаган абатацепт при небиологични DMARDs е проведено при пациенти с активен RA, които са показали незадоволителен отговор на предшестваща (период на очистване най-малко 2 месеца; n = 449) или настояща (без период на очистване; n = 597) терапия с TNF-инхибитор (проучване VII). Първичният резултат, честотата на нежеланите събития, сериозните нежелани събития и прекратяване на лечението вследствие нежелани събития по време на 6-месечното лечение, са били сходни при пациентите, които при включване в проучването са били лекувани или понастоящем са лекувани с TNF-инхибитор. По същия начин е имало сходство и по отношение честотата на сериозните инфекции.

Проучване SC-I: Подпроучване за предварително напълнена писалка

Пациенти в подпроучване (n = 117) на отворено продължение на проучване SC-I, получават 125 mg абатацепт подкожно, приложен всяка седмица чрез предварително напълнена спринцовка, в продължение на най-малко 4 седмици като след това са преминали да получават 125 mg абатацепт s.c., приложен веднъж седмично чрез предварително напълнената писалка, за период от 12 седмици. Коририраната средна геометрична стойност на абатацепт при най-ниска концентрация в стационарно състояние (C_{minss}) е 25,3 $\mu\text{g/ml}$ за предварително напълнена писалка за подкожно приложение и 27,8 $\mu\text{g/ml}$ за предварително напълнена спринцовка за подкожно приложение с коефициент 0,91 [90% CI: 0,83, 1,00]. По време на 12-седмичния период на подпроучването за предварително напълнена писалка, няма докладвани смъртни случаи или свързани тежки нежелани събития. Трима пациенти са имали тежки нежелани реакции (инфекция на следоперативна рана, H1N1 инфлуенца и миокардна исхемия, по една при пациент), за които се смята, че не са свързани с проучвания лекарствен продукт. По време на този период се наблюдават общо шест прекъсвания на лечението като само едно от тях се дължи на нежелано събитие (тежка нежелана реакция, свързана с инфекция на следоперативна рана). Двама пациенти (2/117, 1,7%), използвали s.c. предварително напълнената писалка са имали локални реакции на мястото на инжекцията.

Клинична ефикасност и безопасност при възрастни с псориатичен артрит

Ефикасността и безопасността на абатацепт е оценена при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания (PsA-I и PsA-II) при възрастни пациенти на възраст на и над 18 години. Пациентите са били с активен PsA (≥ 3 оточни стави и ≥ 3 болезнени стави), въпреки предишна DMARD терапия и са имали псориатична кожна лезия поне 2 cm в диаметър.

При проучване PsA-I, 170 пациенти са получавали плацебо или абатацепт интравенозно на ден 1, 15, 29 и след това на всеки 28 дни при двойнослепо приложение за 24 седмици, последвано от отворено приложение на абатацепт 10 mg/kg интравенозно на всеки 28 дни. Пациентите са рандомизирани на плацебо или абатацепт 3 mg/kg, 10 mg/kg, или две дози от 30 mg/kg, последвани от 10 mg/kg, без изход за 24 седмици, последвано от отворено приложение на абатацепт 10 mg/kg интравенозно на месец всеки месец. По време на изпитването се допуска пациентите да получават като съпътстващо лечение установени дози метотрексат, ниски дози кортикостероиди (еквивалентни на ≤ 10 mg преднизон) и/или НСПВС.

При проучване PsA-II, 424 пациенти са рандомизирани 1:1 да получават двойнослепо, ежеседмично подкожно плацебо или абатацепт 125 mg, без натоварваща доза за 24 седмици, последвано от отворено приложение на абатацепт 125 mg подкожно седмично. По време на

изпитването се допуска пациентите да получават като съпътстващо лечение установени дози метотрексат, сулфасалазин, лефлуномид, хидроксихлороквин, ниски дози кортикостероиди (еквивалентни на ≤ 10 mg преднизон) и/или НСПВС. Пациентите, които не са имали подобрене поне 20% от изходното ниво в броя на техните оточни и чувствителни стави до седмица 16, са прехвърлени на отворено приложение на абатацепт 125 mg подкожно седмично.

Първичната крайна точка за PsA-I и за PsA-II е процентът пациенти, получили ACR 20 отговор на седмица 24 (ден 169).

Клиничен отговор

Признаци и симптоми

Процентът от пациентите, получили ACR 20, 50 или 70 отговори с препоръчителната доза абатацепт в проучвания PsA-I (10 mg/kg интравенозно) и PsA-II (125 mg подкожно), са представени по-долу в таблица 7.

Таблица 7: Процент пациенти с отговори по ACR на седмица 24 в проучвания PsA-I и PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{б,в}		
	абатацепт 10 mg/kg i.v. N = 40	плацебо N = 42	изчислена разлика (95% CI)	абатацепт 125 mg s.c. N = 213	плацебо N = 211	изчислена разлика (95% CI)
ACR 20	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4, 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7, 25,6)
ACR 50	25,0%	2,4%	22,7 (8,6, 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1, 13,7)
ACR 70	12,5%	0%	12,5 (2,3, 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5, 8,9)

* $p < 0.05$ спрямо плацебо, не са оценявани p стойности за ACR 50 и ACR 70.

^a 37% от пациентите са с предишна терапия с TNF-инхибитор.

^б 61% от пациентите са с предишна терапия с TNF-инхибитор.

^в Пациенти, които са имали по-малко от 20% подобрене в броя на чувствителни и оточни стави на седмица 16, достигат критерий за изход и се считат за пациенти без отговор.

Значително по-голям процент пациенти са получили ACR 20 отговор след терапия с абатацепт 10 mg/kg интравенозно в PsA-I или 125 mg подкожно в PsA-II в сравнение с плацебо на седмица 24 в общата популация на проучването. Повече ACR 20 отговори са наблюдавани с абатацепт спрямо плацебо, независимо от наличието на предходна терапия с TNF-инхибитор в двете проучвания. В по-малкото проучване PsA-I, ACR 20 отговорите с абатацепт 10 mg/kg интравенозно спрямо плацебо, при пациенти, нелекувани досега с TNF-инхибитор, са съответно 55,6% спрямо 20,0%, а при пациенти, които са имали предходна терапия с TNF-инхибитор са съответно 30,8% спрямо 16,7%. В проучване PsA-II, ACR 20 отговорите с абатацепт 125 mg подкожно спрямо плацебо при пациенти, нелекувани досега с TNF-инхибитор, са съответно 44,0% спрямо 22,2%, (21,9 [8,3, 35,6], изчислена разлика [95% CI]), а при пациенти които са имали предходна терапия с TNF-инхибитор са съответно 36,4% спрямо 22,3%, (14,0 [3,3, 24,8], изчислена разлика [95% CI]).

Повече ACR 20 отговори се наблюдават в проучване PsA-II с абатацепт 125 mg подкожно спрямо плацебо, независимо от съпътстваща небиологична DMARD терапия. ACR 20 отговорите с абатацепт 125 mg подкожно спрямо плацебо, при пациенти, които не са използвали небиологична DMARD терапия са съответно 27,3% спрямо 12,1%, (15,15 [1,83, 28,47], изчислена разлика [95% CI]), а при пациенти, които са използвали небиологична DMARD терапия са съответно 44,9% спрямо 26,9% (18,00 [7,20, 28,81], изчислена разлика [95% CI]).

Клиничните отговори се запазват или се подобряват до една година в проучвания PsA-I и PsA-II.

Структурен отговор

В проучване PsA-II, процентът на пациентите без рентгенографска прогресия (≤ 0 промяна от изходно ниво) в общия PsA-модифициран SHS на рентгеновите снимки на седмица 24 е по-висок с абатацепт 125 mg подкожно (42,7%) отколкото с плацебо (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] изчислена разлика [95% CI]).

Повлияване на физическата функция

В проучване PsA-I, процентът на пациентите с $\geq 0,30$ намаление спрямо изходно ниво в скор HAQ-DI е 45,0% с абатацепт интравенозно спрямо 19,0% с плацебо (26,1 [6,8, 45,5], изчислена разлика [95% CI]) на седмица 24. В проучване PsA-II, процентът на пациенти с поне $\geq 0,35$ намаление спрямо изходно ниво в скор HAQ-DI е 31,0% с абатацепт спрямо 23,7% с плацебо (7,2 [-1,1, 15,6], изчислена разлика [95% CI]). Подобрене в скор HAQ-DI се запазва или подобрява до една година при продължаваща терапия с абатацепт и в двете проучвания PsA-I и PsA-II.

Не се наблюдава значима промяна в скор PASI с абатацепт през 24-седмичния, двойносляп период. Пациентите включени в двете PsA проучвания са имали лек до умерен псориазис с медиана на скор PASI 8,6 в PsA-I и 4,5 в PsA-II. В проучване PsA-I, процентът на пациентите достигнали PASI 50 отговор е 28,6% с абатацепт спрямо 14,3% с плацебо (14,3 [-15,3, 43,9], изчислена разлика [95% CI]), а процентът на пациентите достигнали PASI 75 отговор е 14,3% с абатацепт спрямо 4,8% с плацебо (9,5 [-13,0, 32,0], изчислена разлика [95% CI]). В проучване PsA-II, процентът на пациентите достигнали PASI 50 отговоре 26,7% с абатацепт спрямо 19,6% с плацебо (7,3 [-2,2, 16,7], изчислена разлика [95% CI]), а процентът на пациентите достигнали PASI 75 отговор е 16,4% с абатацепт спрямо 10,1% с плацебо (6,4 [-1,3, 14,1], изчислена разлика [95% CI]).

Педиатрична популация

ORENCIA прах за концентрат за инфузионен разтвор и ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка са одобрени при педиатрични пациенти с пЮИА. Моля вижте КХП за ORENCIA прах за концентрат за инфузионен разтвор 250 mg и ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка 125 mg, 87,5 mg и 50 mg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Ревматоиден артрит при възрастни

Средната геометрична оценка (90% доверителен интервал) за бионаличността на абатацепт след подкожно приложение в сравнение с интравенозното приложение, е 78,6% (64,7%, 95,6%). Средната стойност (диапазон) за c_{min} и c_{max} в стационарно състояние (steady state), наблюдавано след 85 дни лечение, е била съответно 32,5 $\mu\text{g/ml}$ (6,6 до 113,8 $\mu\text{g/ml}$) и 48,1 $\mu\text{g/ml}$ (9,8 до 132,4 $\mu\text{g/ml}$). Средните стойности за системен клирънс (0,28 ml/h/kg), обем на разпределение (0,11 l/kg) и терминален полуживот (14,3 дни) са сравними между подкожното и интравенозно приложение.

Проведено е еднократно проучване за определяне ефекта от употребата на абатацепт като монотерапия върху имуногенността след подкожно приложение без интравенозна натоварваща доза. Когато интравенозната натоварваща доза не е прилагана, средната стойност на най-ниската възможна концентрация от 12,6 $\mu\text{g/ml}$ е била достигната след 2-седмично дозиране. Ефикасността по време на това проучване изглежда съвместима с проучвания, които включват интравенозна натоварваща доза, но ефектът от липсата на интравенозна натоварваща доза върху настъпването на ефикасността не е официално проучен.

Подобно на данните от интравенозното приложение, популационните фармакокинетични анализи за подкожно приложение на абатацепт при пациенти с ревматоиден артрит показват, че е налице склонност към повишаване клирънса на абатацепт с увеличаване на телесното тегло. Възрастта и полът (в случай, че са направени корекции по отношение на телесното тегло) не повлияват явния клирънс. Едновременното приложение на MTX, НСПВС, кортикостероиди и TNF-инхибитори не повлияват привидния клирънс на абатацепт.

Псориатичен артрит при възрастни

В PsA-I, пациентите са рандомизирани да получават плацебо интравенозно или абатацепт 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), или две дози по 30 mg/kg последвани от 10 mg/kg (30/10 mg/kg), на ден 1, 15, 29 и след това на всеки 28-и ден. В това проучване, стационарните концентрации на абатацепт са дозозависими. Средно геометричната (CV%) c_{min} на ден 169 е 7,8 µg/ml (56,3%) за схемите 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8%) за 10/10 mg/kg и 26,6 µg/ml (39,0%) за 30/10 mg/kg.

В проучване PsA-II, след ежеседмично подкожно приложение на абатацепт 125 mg, стационарно състояние на абатацепт се достига на ден 57 със средно геометрична (CV%) c_{min} , варираща от 22,3 (54,2%) до 25,6 (47,7%) µg/ml съответно на ден 57 до 169.

В съответствие с резултатите, наблюдавани по-рано при пациентите с RA, популационните фармакокинетични анализи на абатацепт при пациенти с PsA показват тенденция към по-висок клирънс (l/h) на абатацепт с повишаване на телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не е наблюдавана мутагенност или кластогенност при абатацепт при батерия от *in vitro* проучвания. При проучване за карциногенност при мишки, е наблюдавана повишена честота на поява на малигнени лимфоми и тумори на млечната жлеза (при женските). Повишената честота на лимфоми и тумори на млечната жлеза, наблюдавана при мишки, на които е прилаган абатацепт, може да бъде свързана с намаления контрол съответно върху вируса на левкемия при мишките и вируса на тумори на млечната жлеза при мишки, в случай на продължително имуномодулиране. При едногодишно токсикологично проучване при маймуни от рода *cynomolgus*, приложението на абатацепт не е било свързано с каквато и да е значима токсичност. Обратимите фармакологични ефекти отговарят на минималното преходно понижение на серумния IgG и минималното до тежко лимфоидно изчерпване на герминативните центрове в слезката и/или лимфните възли. Няма данни за наличието на лимфоми или пренеопластични морфологични промени, независимо от наличието на вирус, лимфокриптовирус, за който е известно, че причинява подобни лезии при имunosупресирани маймуни в рамките на това проучване. Значението на тези находки за клиничната употреба на абатацепт не е известно.

Абатацепт няма нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове. Проведени са проучвания с абатацепт върху ембрио-феталното развитие при мишки, плъхове и зайци, при дози от 20 до 30 пъти по-високи от дозата при човека - 10 mg/kg, при което не са наблюдавани нежелани ефекти върху поколението. При плъхове и зайци, експозицията на абатацепт е била до 29 пъти по-висока спрямо тази при човека при 10 mg/kg, въз основа на AUC. Установено е, че абатацепт преминава през плацентата при плъхове и зайци. По време на проучванията с абатацепт върху пре- и постнаталното развитие при плъхове, не са наблюдавани нежелани ефекти върху малките, чийто майки са получавали абатацепт в дози до 45 mg/kg, превишаващи 3 пъти експозицията при хора при 10 mg/kg, въз основа на AUC. При дози от 200 mg/kg, превишаващи 11 пъти експозицията при хора при 10 mg/kg, въз основа на AUC, са наблюдавани ограничени промени в имунната функция (9 пъти увеличаване на средния отговор по отношение на образуване на антитела от Т-клетките при женски плъхчета и възпаление на щитовидната жлеза при 1 женско спрямо 10 мъжки и 10 женски плъхчета, оценени при тази доза).

Неклинични проучвания, които имат отношение към употребата в педиатричната популация

Проучвания при плъхове с експозиция на абатацепт, показват патологични промени в имунната система, включително малък брой смъртоносни инфекции (при млади плъхове). Освен това често се наблюдава възпаление на щитовидната жлеза и панкреаса както при млади, така и при възрастни плъхове, на които е прилаган абатацепт. Младите плъхове изглежда са по-чувствителни към лимфоцитно възпаление на щитовидната жлеза. Проучванията при възрастни мишки и маймуни не показват същите находки. Вероятно повишената чувствителност към опортюнистични инфекции, наблюдавана при млади плъхове, е свързана с експозиция на абатацепт преди развитието на имунологична памет. Не е известно значението на тези резултати при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Полоксамер 188
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев фосфат безводен
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка един ml (стъкло, тип 1) в предварително напълнена писалка. Спринцовката от стъкло тип 1 е снабдена с покрита капачка и фиксирана игла от неръждаема стомана, покрита с твърд предпазител за иглата.

Опаковка, съдържаща 4 предварително напълнени писалки и груповата опаковка, съдържаща 12 предварително напълнени писалки (3 опаковки по 4).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт е предназначен само за еднократна употреба. След изваждане от хладилника, предварително напълнената писалка трябва да се остави да достигне стайна температура като се изчака 30 минути преди инжектирането на ORENCIA. Писалката не трябва да се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/011-012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 май 2007 г.
Дата на последно подновяване: 15 март 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОРТЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Bristol-Myers Squibb Co.
38 Jackson Road
Devens, MA 01434
САЩ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Италия

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която се продава ORENCIA, всички пациенти, за които се очаква да използват ORENCIA, имат достъп до Сигнална картата за пациента (предоставя се с всяка опаковка от лекарството).

- **Сигнална карта за пациента:**

- Предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по всяко време, включително в спешни ситуации, че пациентът използва ORENCIA
- Лечението с ORENCIA може да повиши риска от инфекции и алергични реакции.
- Признаци и симптоми във връзка с безопасността и кога да се потърси помощ от медицински специалист
- Данни за контакт с предписващия ORENCIA
- Предупредително съобщение за пациентите, които са получавали ORENCIA, докато са били бременни, да информират медицинските специалисти преди всяка ваксинация на бебето поради потенциалния риск от тежка инфекция, причинена от имунизация с живи ваксини

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКА ОТ 1 ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 250 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 250 mg абатацепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: малтоза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат и натриев хлорид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон
1 спринцовка, несъдържаща силикон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

Само за еднократна употреба.
За разтваряне използвайте предоставените в опаковката спринцовки, несъдържащи силикон.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Прочетете листовката за срока на годност на разтворения продукт.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество от разтвора.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/001 1 флакон и 1 спринцовка, несъдържаща силикон

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВИ ОПАКОВКИ (ВКЛЮЧВАЩА BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 250 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 250 mg абатацепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: малтоза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат и натриев хлорид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Групова опаковка: 2 флакона и 2 несъдържащи силикон спринцовки (2 опаковки от 1)

Групова опаковка: 3 флакона и 3 несъдържащи силикон спринцовки (3 опаковки от 1)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

Само за еднократна употреба.
За разтваряне използвайте предоставените в опаковката спринцовки, несъдържащи силикон.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Прочетете листовката за срока на годност на разтворения продукт.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество от разтвора.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/002 2 флакона и 2 спринцовки, несъдържащи силикон (2 опаковки в 1)

EU/1/07/389/003 3 флакона и 3 спринцовки, несъдържащи силикон (3 опаковки в 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ КАТО МЕЖДИННА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 250 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 250 mg абатацепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: малтоза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат и натриев хлорид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон
1 спринцовка, несъдържаща силикон

Компонентите на груповата опаковка не могат да бъдат продавани отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

Само за еднократна употреба.
За разтваряне използвайте предоставените в опаковката спринцовки, несъдържащи силикон.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Прочетете листовката за срока на годност на разтворения подукт.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество от разтвора.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/002 2 флакона и 2 спринцовки, несъдържащи силикон (2 опаковки в 1)

EU/1/07/389/003 3 флакона и 3 спринцовки, несъдържащи силикон (3 опаковки в 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ORENCIA 250 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
abatacept
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

За разтваряне използвайте предоставените в опаковката спринцовки, несъдържащи силикон.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКИ, СЪДЪРЖАЩИ ПО 4 ПРЕДВАРИТЕЛНО
НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ С ПРЕДПАЗИТЕЛ НА ИГЛАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg абатацепт в 0,4 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, полоксамер 188, натриев дихидрогенфосфат монохидрат,
динатриев фосфат безводен, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/013 4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ORENCIA 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ORENCIA 50 mg инжекция
абатацепт
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКИ, СЪДЪРЖАЩИ ПО 4 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ С ПРЕДПАЗИТЕЛ НА ИГЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 87,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 87,5 mg абатацепт в 0,7 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, полоксамер 188, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат безводен, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/014 4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ORENCIA 87,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ORENCIA 87,5 mg инжекция
абатацепт
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКИ, СЪДЪРЖАЩИ ПО 1, 3 И 4 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ С ПРЕДПАЗИТЕЛ НА ИГЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 125 mg абатацепт в един ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, полоксамер 188, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат безводен, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

3 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата

4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/007 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/389/008 4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата
EU/1/07/389/010 3 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ORENCIA 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 125 mg абатацепт в един ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, полоксамер 188, натриев дихидрогенфосфат монохидрат,
динатриев фосфат безводен, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Групова опаковка: 12 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата (3
опаковки по 4)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/009 12 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата (3 опаковки по 4)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ORENCIA 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ КАТО МЕЖДИННА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 125 mg абатацепт в един ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, полоксамер 188, натриев дихидрогенфосфат монохидрат,
динатриев фосфат безводен, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата

Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/009 12 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата (3 опаковки по 4)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ORENCIA 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ORENCIA 125 mg инжекция
абатацепт
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКИ, СЪДЪРЖАЩИ ПО 1 И 4 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 125 mg абатацепт в един ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, полоксамер 188, натриев дихидрогенфосфат монохидрат,
динатриев фосфат безводен, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка

4 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/004 1 предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/389/005 4 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ORENCIA 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧВАЩА BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 125 mg абатацепт в един ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, полоксамер 188, натриев дихидрогенфосфат монохидрат,
динатриев фосфат безводен и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Групова опаковка: 12 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки по 4)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/006 12 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки по 4)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ORENCIA 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ КАТО МЕЖДИННА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 125 mg абатацепт в един ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, полоксамер 188, натриев дихидрогенфосфат монохидрат,
динатриев фосфат безводен и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4 предварително напълнени спринцовки

Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/006 12 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки по 4)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ORENCIA 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ПО 4 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 125 mg абатацепт в един ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, полоксамер 188, натриев дихидрогенфосфат монохидрат,
динатриев фосфат безводен, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (ClickJect)

4 предварително напълнени писалки ClickJect

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/011 4 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ORENCIA 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧВАЩА BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 125 mg абатацепт в един ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, полоксамер 188, натриев дихидрогенфосфат монохидрат,
динатриев фосфат безводен, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (ClickJect)

Групова опаковка 12 предварително напълнени писалки ClickJect (3 опаковки по 4)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/012 12 предварително напълнени писалки (3 опаковки по 4)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ORENCIA 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ КАТО МЕЖДИННА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
абатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 125 mg абатацепт в един ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, полоксамер 188, натриев дихидрогенфосфат монохидрат,
динатриев фосфат безводен, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (ClickJect)

4 предварително напълнени писалки ClickJect

Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/389/012 12 предварително напълнени писалки (3 опаковки по 4)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ORENCIA 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ORENCIA 125 mg инжекция
абатацепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ТЕКСТ НА СИГНАЛНАТА КАРТА НА ПАЦИЕНТА ЗА ORENCIA i.v.

Сигнална карта на пациента за ORENCIA Тази сигнална карта съдържа важна информация относно безопасността на продукта, с която трябва да се запознаете преди да Ви се предпише ORENCIA и по време на лечението с ORENCIA. - Показвайте тази карта на всеки лекар, който участва в лечението Ви. Инфекции ORENCIA повишава риска от развитие на инфекции. - Не трябва да бъдете лекуван с ORENCIA, ако имате тежка инфекция. - Трябва да бъдете изследван за определени инфекции преди лечение с ORENCIA. Туберкулоза (ТВ): Трябва да се изследвате за ТВ преди лечение с ORENCIA. Много е важно да съобщите на Вашия лекар, ако някога сте имали ТВ или ако сте били в близък контакт с болен от ТВ. Хепатит: Употребата на противоревматични лекарства е свързвана с реактивиране на хепатит В. Трябва да бъдете изследван за вирусен хепатит в съответствие с публикуваните указания.	Инфекции - Ако развиете симптоми, показващи инфекции, като температура, упорита кашлица, загуба на тегло или отпадналост, незабавно потърсете медицинска помощ. Алергични реакции След употреба на ORENCIA може да се появят алергични реакции. Ако получите симптоми като стягане в гърдите, хриптене, тежък световъртеж или замаяност, веднага потърсете лекарска помощ. Дати на приложение на ORENCIA: Начало: _____ Най-скорошно: _____ - За повече информация прочетете листовката за пациента на ORENCIA. - Моля, уверете се също така, че носите със себе си списък на всички други лекарства, които приемате при всяко посещение на медицински специалист. Име на пациента: _____ Име на лекаря: _____ Телефон на лекаря: _____ Пазете тази карта в себе си в продължение на 3 месеца след последната доза ORENCIA, тъй като нежеланите реакции могат да се проявят дълго време след последна доза ORENCIA. ORENCIA не трябва да се използва от бременни жени, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако сте приемали ORENCIA по време на бременност, важно е да информирате личния лекар на бебето преди да бъдат прилагани каквито и да е ваксини на Вашето бебе. Вашето бебе може да бъде изложено на риск от тежка инфекция, причинена от „живи ваксини“ в продължение на 14 седмици от последното приложение на ORENCIA. [ММ ГГГГ]
--	--

ТЕКСТ НА СИГНАЛНАТА КАРТА НА ПАЦИЕНТА ЗА ORENCIA s.c.

Сигнална карта на пациента за ORENCIA Тази сигнална карта съдържа важна информация относно безопасността на продукта, с която трябва да се запознаете преди да Ви се предпише ORENCIA и по време на лечението с ORENCIA. - Показвайте тази карта на всеки лекар, който участва в лечението Ви. Инфекции ORENCIA повишава риска от развитие на инфекции. - Не трябва да бъдете лекуван с ORENCIA, ако имате тежка инфекция. - Трябва да бъдете изследван за определени инфекции преди лечение с ORENCIA. Туберкулоза (ТВ): Трябва да се изследвате за ТВ преди лечение с ORENCIA. Много е важно да съобщите на Вашия лекар, ако някога сте имали ТВ или ако сте били в близък контакт с болен от ТВ. Хепатит: Употребата на противоревматични лекарства е свързвана с реактивиране на хепатит В. Трябва да бъдете изследван за вирусен хепатит в съответствие с публикуваните указания.	Инфекции - Ако развиете симптоми, показващи инфекции, като температура, упорита кашлица, загуба на тегло или отпадналост, незабавно потърсете медицинска помощ. Алергични реакции След употреба на ORENCIA може да се появят алергични реакции. Ако получите симптоми като стягане в гърдите, хриптене, тежък световъртеж или замаяност, веднага потърсете лекарска помощ. Начало на приложение на ORENCIA: - За повече информация прочетете листовката за пациента на ORENCIA. - Моля, уверете се също така, че носите със себе си списък на всички други лекарства, които приемате при всяко посещение на медицински специалист. Име на пациента: _____ Име на лекаря: _____ Телефон на лекаря: _____ Пазете тази карта в себе си в продължение на 3 месеца след последната доза ORENCIA, тъй като нежеланите реакции могат да се проявят дълго време след последната доза ORENCIA. ORENCIA не трябва да се използва от бременни жени, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако сте приемали ORENCIA по време на бременност, важно е да информирате личния лекар на бебето преди да бъдат прилагани каквито и да е ваксини на Вашето бебе. Вашето бебе може да бъде изложено на риск от тежка инфекция, причинена от „живи ваксини“ в продължение на 14 седмици от последното приложение на ORENCIA. [ММ ГГГГ]
---	---

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента
ORENCIA 250 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
абатацепт (abatacept)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ORENCIA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете ORENCIA
3. Как да приемате ORENCIA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ORENCIA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ORENCIA и за какво се използва

ORENCIA съдържа активното вещество абатацепт, което представлява протеин произведен в клетъчни култури. ORENCIA намалява атаките на имунната система върху нормалните тъкани като въздейства върху имунните клетки (наречени Т-лимфоцити), допринасящи за развитието на ревматоидния артрит. ORENCIA селективно модулира активирането на Т-клетките, които участват във възпалителния отговор на имунната система.

ORENCIA се използва при лечението на ревматоиден артрит и псориаатичен артрит при възрастни, както и при полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца на възраст 6 и повече години.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е продължително прогресиращо системно заболяване, което, ако не бъде лекувано, може да доведе до сериозни последствия, като разрушаване на ставите, увеличаване на инвалидността и нарушаване на ежедневната активност. При хората с ревматоиден артрит, собствената имунна система атакува нормалните тъкани на организма, което води до болка и оток на ставите. Това може да причини увреждане на ставите. Ревматоидният артрит (РА) засяга хората по различен начин. При повечето хора симптомите, свързани със ставите, се развиват постепенно в течение на няколко години. При някои, обаче, РА може бързо да прогресира, а при други РА може да продължи ограничен период от време и след това да започне период на ремисия. РА обикновено е хронично (продължително) прогресиращо заболяване. Това означава, че даже ако сте на лечение, независимо дали все още имате симптоми или не, РА може да продължи да уврежда Вашите стави. Като се намери правилния план за Вашето лечение, можете да забавите процеса на заболяването, което може да помогне за намаляване на продължителното увреждане на ставите, както и болката и умората, и да подобри цялостното Ви качество на живот.

ORENCIA се прилага за лечение на умерен до тежък активен ревматоиден артрит, ако не се повлияе достатъчно от лечение с други модифициращи болестта лекарства или с друга група лекарства, наречени блокери на тумор-некротизиращия фактор (TNF). Използва се в комбинация с лекарствен продукт, наречен метотрексат.

ORENCIA също може да се използва с метотрексат за лечение на високо активен и прогресиращ ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпроводено от псориазис, възпалително заболяване на кожата. Ако имате активен псориатичен артрит, първоначално ще Ви предпишат други лекарства. В случай че тези лекарства не Ви влияят достатъчно добре, може да Ви бъде предписан ORENCIA за:

- намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване;
- забавяне на увреждането на ставите Ви;
- подобряване на физическите Ви функции и възможността Ви да се справяте с ежедневни дейности.

ORENCIA се използва за лечение на псориатичен артрит самостоятелно или в комбинация с метотрексат.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е хронично възпалително заболяване, което засяга една или повече стави при деца и юноши.

ORENCIA прах за концентрат за инфузионен разтвор се използва при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години, когато предишното лекарство, повлияващо болестта, не е действало достатъчно добре или не е подходящо за тях. ORENCIA обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че ORENCIA може също да се използва самостоятелно в случай на непоносимост към метотрексат или ако лечението с метотрексат е неподходящо.

ORENCIA се използва за:

- забавяне на увреждането на ставите
- подобряване на физическите функции
- подобряване на други признаци и симптоми на полиартикуларния ювенилен идиопатичен артрит

2. Какво трябва да знаете преди да приемете ORENCIA

Не приемайте ORENCIA

- **ако сте алергични** към абатацепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **ако имате тежка или неовладяна инфекция**, не започвайте лечение с ORENCIA. Наличието на инфекция може да Ви изложи на риск от сериозни нежелани реакции, причинени от ORENCIA.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра:

- **ако получите алергични реакции**, като стягане в гърдите, хрипове, тежък световъртеж и прималвяване, оток или кожен обрив, **незабавно уведомете Вашия лекар**.
- ако Вие, Вашият партньор или Вашият болногледач забележите **нова поява или влошаване на неврологични симптоми**, включително обща мускулна слабост, нарушение на зрението, затруднен говор, **промяна в начина Ви на ходене** или проблем с **равновесието, промени в мисленето, паметта и ориентацията**, водещи до объркване и промени в личността, **незабавно се свържете с Вашия лекар**, тъй като това може да са симптоми на много рядка, сериозна и потенциално смъртоносна мозъчна инфекция, наречена прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ).
- **ако имате каквато и да е форма на инфекция**, включително продължителна или локализирана инфекция, ако често получавате инфекции или **ако имате симптоми на инфекция (например треска, неразположение, проблеми със зъбите)** е важно да **уведомите Вашия лекар**. ORENCIA може да намали способността на организма Ви да се бори с инфекцията, като лечението може да Ви направи по-податливи на инфекции или да влоши всяка инфекция, която имате.
- **ако сте имали туберкулоза (ТВ)** или имате симптоми на туберкулоза (продължаваща дълго време кашлица, загуба на тегло, отпадналост, лека температура), **уведомете**

Вашия лекар. Преди да Ви бъде приложена ORENCIA, Вашият лекар ще Ви изследва за туберкулоза или ще Ви направи кожен тест.

- **ако имате вирусен хепатит**, информирайте Вашия лекар. Преди да Ви бъде приложена ORENCIA, Вашият лекар ще Ви изследва за хепатит.
- **ако имате рак**, Вашият лекар ще реши дали все още може да Ви бъде прилагана ORENCIA.
- Проучвания показват повишен риск от немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи ORENCIA. Обсъдете с Вашия лекар начините за намаляване на риска от рак на кожата. Вашият лекар може да препоръча да се подлагате на редовни прегледи на кожата, докато приемате ORENCIA. Ако по време на лечението или след него има промени във вида на Вашата кожа или образувания, кажете на Вашия лекар.
- **ако скоро Ви е правена ваксинация** или планирате такава, **уведомете Вашия лекар.** Някои ваксини не трябва да бъдат прилагани докато приемате ORENCIA. **Обсъдете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложена каквато и да е ваксина.** Препоръчва се при възможност на пациентите с полиартикуларен идиопатичен артрит да се направят всички имунизации в съответствие с настоящите указания за имунизации, преди да започне лечението с ORENCIA. Определени ваксини могат да доведат до развитие на инфекции от самите ваксини. Ако сте на лечение с ORENCIA по време на бременност, Вашето бебе може да е изложено на повишен риск от развитие на такава инфекция, до приблизително 14 седмици след последната приложена доза по време на бременността. Важно е да съобщите на лекуващите лекари на бебето и на другите медицински специалисти относно употребата на ORENCIA по време бременността Ви, за да могат да преценят кога трябва да бъде приложена ваксина на бебето Ви.
- **ако използвате контролен апарат за проследяване на кръвната захар**, с цел проверяване нивото на захарта в кръвта Ви. ORENCIA съдържа малтоза, която представлява вид захар и може да доведе до получаването на фалшиво високи стойности на захарта в кръвта при някои тестове за изследване на кръвната захар. Вашият лекар може да препоръча различен метод за проследяване нивата на кръвната Ви захар.

Вашият лекар може също да Ви направи изследвания на кръвта.

Деца и юноши

ORENCIA прах за концентрат за инфузионен разтвор не е изпитвана при деца и юноши под 6-годишна възраст, поради което ORENCIA прах за концентрат за инфузионен разтвор не се препоръчва за употреба при тази група пациенти.

ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка е наличен за подкожно приложение при педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години.

Други лекарства и ORENCIA

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

ORENCIA не трябва да се използва с биологични лекарства за ревматоиден артрит, включително TNF-блокери като адалимумаб, етанерцепт и инфликсимаб; няма достатъчно данни за да се препоръча едновременно му употреба с анакинра и ритуксимаб.

ORENCIA може да бъде приемана с други често използвани за лечение на ревматоиден артрит лекарства, като стероиди и обезболяващи, включително нестероидни противовъзпалителни средства, като ибупрофен и диклофенак. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на което и да е лекарство по време на лечението с ORENCIA.

Бременност и кърмене

Ефектите на ORENCIA при бременност не са известни, ето защо не трябва да използвате ORENCIA ако сте бременна, освен ако Вашият лекар изрично Ви препоръча това.

- ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да използвате подходящи контрацептивни средства (за предпазване от забременяване) докато използвате ORENCIA и до 14 седмици след последната доза. Вашият лекар ще Ви посъветва за някои подходящи методи.
- ако забременеете докато приемате ORENCIA, уведомете Вашия лекар.

Ако сте приемали ORENCIA по време на бременност, Вашето бебе може да е изложено на по-висок риск от развитие на инфекция. Важно е да съобщите на лекуващите лекари на Вашето бебе и на другите медицински специалисти относно употребата на ORENCIA по време на бременността Ви преди да бъде приложена каквато и да е ваксина на бебето (за повече информация вижте раздела касаещ ваксинациите).

Не е известно, дали ORENCIA преминава в кърмата. **Вие трябва да спрете кърменето**, ако сте на лечение с ORENCIA и до 14 седмици след последната доза.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква използването на ORENCIA да повлияе върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. Въпреки това, ако се чувствате уморени или неразположени след приема на ORENCIA, не трябва да шофирате, да карате велосипед или работите с каквито и да е машини.

ORENCIA съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа 34,5 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) за максимална доза от 4 флакона (8,625 mg натрий на флакон). Това количество е еквивалентно на 1,7% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий за възрастен.

3. Как да приемате ORENCIA

ORENCIA ще Ви бъде приложена под наблюдението на опитен лекар.

Препоръчителна доза при възрастни

Препоръчителната доза абатацепт за възрастни с ревматоиден артрит или псориатичен артрит се определя въз основа на телесното тегло:

Вашето телесно тегло	Доза	Флакони
Под 60 kg	500 mg	2
60 kg - 100 kg	750 mg	3
Над 100 kg	1 000 mg	4

Вашият лекар ще Ви посъветва относно продължителността на лечението, както и какви други лекарства, включително други модифициращи болестта лекарства, ако има такива, може да продължите да приемате по време на лечението с ORENCIA.

ORENCIA може да се използва от пациенти над 65-годишна възраст без да се променя дозата.

Употреба при деца и юноши

За деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с тегло под 75 kg, препоръчаната доза абатацепт приложен интравенозно е 10 mg/kg. При деца с тегло 75 kg или повече трябва да се прилага ORENCIA прах за концентрат за инфузионен разтвор като се използва схемата на прилагане за възрастни.

Как ще Ви бъде приложена ORENCIA

ORENCIA ще Ви бъде приложена през вена, обикновено на ръката, за период от 30 минути. Тази процедура се нарича инфузия. Медицинските специалисти ще проследяват състоянието Ви по време на инфузията на ORENCIA.

ORENCIA се предоставя под формата на прах за инфузионен разтвор. Това означава, че преди да Ви бъде приложена, ORENCIA първо трябва да бъде разтворена във вода за инжекции, а след това допълнително разреждана с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Колко често ще Ви бъде прилагана ORENCIA

ORENCIA трябва да Ви бъде приложена отново 2 и след това 4 седмици след първата инфузия. След това ще получавате доза на всеки 4 седмици. Вашият лекар ще Ви посъветва относно продължителността на лечението, както и какви други лекарства може да продължите да приемате по време на лечението с ORENCIA.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза ORENCIA

Ако това се случи, Вашият лекар ще Ви наблюдава за наличието на каквито и да е признаци или симптоми на нежелани реакции и ако е необходимо ще лекува тези симптоми.

Ако сте пропуснали да приемете ORENCIA

Ако пропуснете определеното време за прилагане на ORENCIA, попитайте Вашия лекар кога трябва да Ви бъде приложена следващата доза.

Ако сте спрели приема на ORENCIA

Решението за спиране употребата на ORENCIA трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-честите нежелани реакции, свързани с употребата на ORENCIA са инфекции на горните дихателни пътища (включително инфекции на носа и гърлото), главоболие и гадене, както са изброени по-долу. ORENCIA може да предизвика сериозни нежелани реакции, които да изискват лечение.

Възможните сериозни нежелани реакции включват сериозни инфекции, злокачествени заболявания (рак) и алергични реакции, както са изброени по-долу.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите нещо от изброеното по-долу:

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- оток на лицето, ръцете или стъпалата
- затруднено дишане или преглъщане
- треска, упорита кашлица, загуба на телесно тегло, апатия

Уведомете Вашия лекар, възможно най-бързо, ако забележите нещо от изброеното по-долу:

- общо неразположение, проблеми със зъбите, усещане за парене по време на уриниране, болезнен кожен обрив, болезнени мехури по кожата, кашлица.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на изброените по-долу нежелани реакции, наблюдавани при клинични проучвания с ORENCIA при възрастни:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти):

- инфекции на горните дихателни пътища (включително инфекции на носа, гърлото и синусите).

Чести (може да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- инфекции на белите дробове, пикочни инфекции, болезнени кожни мехури (херпес), грип
- главоболие, замаяност

- високо кръвно налягане
- кашлица
- коремна болка, диария, гадене, стомашно неразположение, разранявания в устата, повръщане
- обрив
- умора, слабост
- отклонения в чернодробните функционални тестове

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- зъбна инфекция, гъбична инфекция на ноктите, мускулни инфекции, инфекция на кръвта, събиране на гной под кожата, бъбречни инфекции, ушна инфекция
- намален брой на белите кръвни клетки
- рак на кожата, брадавици по кожата
- нисък брой тромбоцити в кръвта
- алергични реакции
- депресия, тревожност, нарушения на съня
- мигрена
- изтръпване
- сухота в очите, намалено зрение
- възпаление на окото
- сърцебиене, ускорен пулс, забавен пулс
- ниско кръвно налягане, горещи вълни, възпаление на кръвоносните съдове, зачервяване на лицето
- затруднено дишане, хрипове, задух, остро влошаване на белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)
- стягане в гърлото
- хрема
- повишена склонност към появата на синини, суха кожа, псориазис, зачервяване на кожата, обилно изпотяване, акне
- косопад, сърбеж, копривна треска
- болки в ставите
- болки в крайниците
- липса на менструация, обилна менструация
- грипоподобно заболяване, повишено телло, свързани с инфузията реакции.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти):

- туберкулоза
- възпаление на матката, фалопиевите тръби и/или яйчниците
- стомашно-чревни инфекции
- рак на белите кръвни клетки, рак на белия дроб

Деца и юноши с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти както е описано по-горе, със следните разлики:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- инфекция на горните дихателни пътища (включително инфекции на носа, синусите и гърлото)
- повишена температура

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- кръв в урината
- инфекция на ухото

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ORENCIA

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след "EXP" и "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне и разреждане, инфузионният разтвор е стабилен за 24 часа в хладилник, но от бактериологична гледна точка, той трябва да бъде използван веднага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите непрозрачни частици, промяна в цвета или наличието на други чужди частици в инфузионния разтвор.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ORENCIA

- Активното вещество е абатацепт. Всеки флакон съдържа 250 mg абатацепт.
- След разтваряне, всеки ml съдържа 25 mg абатацепт.
- Другите съставки са малтоза, натриев хидрогенфосфат монохидрат и натриев хлорид (вж. точка 2 „ORENCIA съдържа натрий”).

Как изглежда ORENCIA и какво съдържа опаковката

ORENCIA прах за концентрат за инфузионен разтвор е бял до почти бял прах, който може да е компактен или разчупен на парчета.

ORENCIA се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон и 1 несъдържаща силикон спринцовка, и в групови опаковки съдържащи, 2 или 3 флакона и 2 или 3 несъдържащи силикон спринцовки (2 или 3 опаковки от 1).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

Производител

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Италия

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Разтварянето и разреждането трябва да бъдат извършени съгласно принципите на добрата практика, особено по отношение на асептиката.

Определяне на дозата: вижте точка 3 от листовката „Как да приемате ORENCIA”.

Разтваряне на флаконите: при асептични условия, разтворете всеки флакон с 10 ml вода за инжекции, като използвате **предоставената с всеки флакон спринцовка, която не съдържа силикон** и игла с размер 18-21 G. Махнете отчупващата се капачка от флакона и почистете горната му част с напоен със спирт тампон. Вкарайте иглата на спринцовката във флакона през центъра на гумената запушалка и насочете струята от водата за инжекции към стъклената стена

на флакона. Не използвайте флакона, ако няма вакуум. След като инжектирате 10 ml вода за инжекции във флакона, отстранете спринцовката и иглата. За да сведете до минимум образуването на пена в разтвора на ORENCIA, флакона трябва да се върти с леки спираловидни движения до пълното разтваряне на съдържимото. **Не разклащайте. Не извършвайте продължително или енергично разтръскване.** След пълното разтваряне на праха, флаконът трябва да бъде пробит с игла, за да изчезнат всички налични мехурчета. След разтваряне, разтворът трябва да бъде бистър и безцветен до бледожълт. Не използвайте разтвора при наличието на непрозрачни частици, промяна в цвета или наличието на други чужди частици.

Приготвяне на инфузията: веднага след разтварянето, разреждете концентрата до получаването на 100 ml, с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). От 100 ml инфузионен сак или бутилка, изтеглете такъв обем от инжекционния разтвор на 0,9% натриев хлорид, какъвто обем сте използвали за разтваряне на флаконите ORENCIA. Бавно добавете приготвения разтвор ORENCIA от всеки флакон към инфузионния сак или бутилка, като използвате същата, **предоставена с всеки флакон спринцовка**, която не съдържа силикон. Внимателно смесете. Крайната концентрация на абатацепт в инфузионния сак или бутилка ще зависи от количеството на добавено активно вещество, но не трябва да бъде повече от 10 mg/ml.

Приложение: след разтваряне и разреждане при асептични условия, инфузионният разтвор ORENCIA трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако е съхраняван в хладилник от 2 °C до 8 °C. Въпреки това, от микробиологична гледна точка, той трябва да бъде използван веднага. Преди прилагане разтворът ORENCIA трябва да бъде огледан за видими частици или промяна в цвета. Изхвърлете разтвора при наличието на каквито и да е видими частици или промяна в цвета. Целият напълно разреден разтвор ORENCIA трябва да бъде приложен за период от 30 минути, с помощта на инфузионна система и стерилен, апирогенен, ниско-протеинно-свързващ филтър (размер на порите от 0,2 до 1,2 µm). Не съхранявайте за повторна употреба никакво количество неизползван инфузионен разтвор.

Други лекарства: ORENCIA не трябва да се смесва с други лекарства или да се влива едновременно с други лекарства през един и същи интравенозен път. Не са провеждани проучвания за оценка на физичната или биохимична съвместимост на ORENCIA, при едновременно приложение с други лекарства.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Листовка: информация за пациента
ORENCIA 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
ORENCIA 87,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
абатацепт (abatacept)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично за Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ORENCIA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате ORENCIA
3. Как да използвате ORENCIA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ORENCIA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ORENCIA и за какво се използва

ORENCIA съдържа активното вещество абатацепт, което представлява протеин, произведен в клетъчни култури. ORENCIA намалява атаките на имунната система върху нормалните тъкани като въздейства върху имунните клетки (наречени Т-лимфоцити), допринасящи за развитието на ревматоидния артрит. ORENCIA селективно модулира активирането на Т-клетките, които участват във възпалителния отговор на имунната система.

ORENCIA се използва при лечението на ревматоиден артрит и псориатичен артрит при възрастни, както и при полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца на възраст 2 и повече години.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е продължително прогресиращо системно заболяване, което, ако не бъде лекувано, може да доведе до сериозни последствия като разрушаване на ставите, увеличаване на инвалидността и нарушаване на ежедневната активност. При хората с ревматоиден артрит, собствената имунна система атакува нормалните тъкани на организма, което води до болка и оток на ставите. Това може да причини увреждане на ставите. Ревматоидният артрит (РА) засяга хората по различен начин. При повечето хора симптомите, свързани със ставите, се развиват постепенно в течение на няколко години. При някои, обаче, РА може бързо да прогресира, а при други РА може да продължи ограничен период от време и след това да започне период на ремисия. РА обикновено е хронично (продължително) прогресиращо заболяване. Това означава, че даже ако сте на лечение, независимо дали все още имате симптоми или не, РА може да продължи да уврежда Вашите стави. Като се намери правилния план за Вашето лечение, можете да забавите процеса на заболяването, което може да помогне за намаляване на продължителното увреждане на ставите, както и болката и умората, и да подобрите цялостното Ви качество на живот.

ORENCIA се прилага за лечение на умерен до тежък активен ревматоиден артрит, ако не се повлияе достатъчно от лечение с други модифициращи болестта лекарства или с друга група лекарства, наречени блокери на тумор-некротизиращия фактор (TNF). Използва се в комбинация с лекарствен продукт, наречен метотрексат.

ORENCIA също може да се използва с метотрексат за лечение на високо активен и прогресиращ ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

ORENCIA се използва за:

- забавяне на увреждането на ставите Ви
- подобряване на физическите Ви функции

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит възпалително заболяване на ставите, обикновено съпроводено от псориазис, възпалително заболяване на кожата. Ако имате активен псориатичен артрит, първоначално ще Ви предпишат други лекарства. В случай че тези лекарства не Ви влияят достатъчно добре, може да Ви бъде предписан ORENCIA за:

- намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване;
- забавяне на увреждането на ставите Ви;
- подобряване на физическите Ви функции и възможността Ви да се справяте с ежедневни дейности.

ORENCIA се използва за лечение на псориатичен артрит самостоятелно или в комбинация с метотрексат.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е хронично възпалително заболяване, което засяга една или повече стави при деца и юноши.

ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се използва при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години, когато предишното лекарство, повлияващо болестта не е действало достатъчно добре или не е подходящо за тях. ORENCIA обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че ORENCIA може също да се използва самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо.

ORENCIA се използва за:

- забавяне на увреждането на ставите
- подобряване на физическите функции
- подобряване на други признаци и симптоми на полиартикуларния ювенилен идиопатичен артрит

2. Какво трябва да знаете преди да използвате ORENCIA

Не използвайте ORENCIA

- **ако сте алергични** към абатацепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **ако имате тежка или неовладяна инфекция**, не започвайте лечение с ORENCIA. Наличието на инфекция може да Ви изложи на риск от сериозни нежелани реакции, причинени от ORENCIA.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра:

- **ако получите алергични реакции**, като стягане в гърдите, хрипове, тежък световъртеж и прималяване, оток или кожен обрив, **незабавно уведомете Вашия лекар**.

- ако Вие, Вашият партньор или Вашият болногледач забележите **нова поява или влошаване на неврологични симптоми**, включително обща мускулна слабост, нарушение на зрението, затруднен говор, **промяна в начина Ви на ходене** или проблем с **равновесието, промени в мисленето, паметта и ориентацията**, водещи до объркване и промени в личността, **незабавно се свържете с Вашия лекар**, тъй като това може да са симптоми на много рядка, сериозна и потенциално смъртоносна мозъчна инфекция, наречена прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ).
- **ако имате каквато и да е форма на инфекция**, включително продължителна или локализирана инфекция, ако често получавате инфекции или **ако имате симптоми на инфекция (например треска, неразположение, проблеми със зъбите) е важно да уведомите Вашия лекар**. ORENCIA може да намали способността на организма Ви да се бори с инфекцията, като лечението може да Ви направи по-податливи на инфекции или да влоши всяка инфекция, която имате.
- **ако сте имали туберкулоза (ТВ)** или имате симптоми на туберкулоза (продължаваща дълго време кашлица, загуба на тегло, отпадналост, лека температура), **уведомете Вашия лекар**. Преди да използвате ORENCIA, Вашият лекар ще Ви изследва за туберкулоза или ще Ви направи кожен тест.
- **ако имате вирусен хепатит**, информирайте Вашия лекар. Преди да използвате ORENCIA, Вашият лекар ще Ви изследва за хепатит.
- **ако имате рак**, Вашият лекар ще трябва да реши дали все още може да Ви бъде прилагана ORENCIA.
- Проучванията показват повишен риск от немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи ORENCIA. Обсъдете с Вашия лекар начините за намаляване на риска от рак на кожата. Вашият лекар може да препоръча да се подлагате на редовни прегледи на кожата, докато приемате ORENCIA. Ако по време на лечението или след него има промени във вида на Вашата кожа или образувания, кажете на Вашия лекар.
- **ако скоро Ви е правена ваксинация** или планирате такава, **уведомете Вашия лекар**. Някои ваксини не трябва да бъдат прилагани по време на приема на ORENCIA. **Обсъдете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложена каквато и да е ваксина**. Определени ваксини могат да доведат до развитие на инфекции от самите ваксини. Ако сте на лечение с ORENCIA по време на бременност, Вашето бебе може да е изложено на повишен риск от развитие на такава инфекция, до приблизително 14 седмици след последната приложена доза по време на бременността. Важно е да съобщите на лекуващите лекари на бебето и на другите медицински специалисти относно употребата на ORENCIA по време на бременността Ви, за да могат да преценят кога трябва да бъде приложена ваксина на бебето Ви.

Вашият лекар може също да Ви направи изследвания на кръвта.

Деца и юноши

ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка не е изпитван при деца и юноши под 2-годишна възраст. Ето защо ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка не се препоръчва за употреба при тази група пациенти.

Други лекарства и ORENCIA

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

ORENCIA не трябва да се използва с биологични лекарства за ревматоиден артрит, включително TNF-блокери като адалимумаб, етанерцепт и инфликсимаб; няма достатъчно данни за да се препоръча едновременно му употреба с анакинра и ритуксимаб.

ORENCIA може да се използва с други, често използвани за лечение на ревматоиден артрит лекарства, като стероиди или обезболяващи, включително нестероидни противовъзпалителни средства, като ибупрофен или диклофенак.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство по време на лечението с ORENCIA.

Бременност и кърмене

Ефектите на ORENCIA при бременност не са известни, ето защо не трябва да използвате ORENCIA ако сте бременна, освен ако Вашият лекар изрично Ви препоръча това.

- ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да използвате подходящи контрацептивни средства (за предпазване от забременяване) докато използвате ORENCIA и до 14 седмици след последната доза. Вашият лекар ще Ви посъветва за някои подходящи методи.
- ако забременеете докато използвате ORENCIA, уведомете Вашия лекар.

Ако сте приемали ORENCIA по време на бременност, Вашето бебе може да е изложено на по-висок риск от развитие на инфекция. Важно е да съобщите на лекуващите лекари на Вашето бебе и на другите медицински специалисти относно употребата на ORENCIA по време на бременността Ви преди да бъде приложена каквато и да е ваксина на бебето (за повече информация вижте раздела касаещ ваксинациите).

Не е известно, дали ORENCIA преминава в кърмата. **Вие трябва да спрете кърменето**, ако сте на лечение с ORENCIA и до 14 седмици след последната доза.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква използването на ORENCIA да повлияе върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. Въпреки това, ако се чувствате уморени или неразположени след приема на ORENCIA, не трябва да шофирате, карате велосипед или работите с каквито и да е машини.

ORENCIA съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (или 23 mg) натрий на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате ORENCIA

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

ORENCIA инжекционен разтвор се инжектира под кожата (подкожно приложение).

Препоръчителна доза при възрастни

Препоръчителната доза ORENCIA за възрастни с ревматоиден артрит или псориатичен артрит е 125 mg, прилагана всяка седмица, независимо от теглото.

Вашият лекар може да започне лечението с ORENCIA с или без еднократна доза прах за концентрат за инфузионен разтвор (приложен през вена, обикновено на ръката, за период от 30 минути). Ако за начало на лечението Ви е приложена еднократна интравенозна доза, първата подкожна инжекция ORENCIA трябва да Ви бъде поставена в рамките на един ден след интравенозната инфузия, последвана ежеседмично от 125 mg подкожна инжекция.

ORENCIA може да се използва от пациенти над 65-годишна възраст без да се променя дозата.

Употреба при деца и юноши

За пациенти на възраст от 2 до 17 години с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит препоръчителната седмична доза ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка е на база телесно тегло:

Седмична доза ORENCIA	
Телесно тегло на пациента	Доза
10 kg до под 25 kg	50 mg
25 kg до под 50 kg	87,5 mg
50 kg или повече	125 mg

Ако вече сте на интравенозно лечение с ORENCIA и искате да преминете на подкожно приложение на ORENCIA, трябва да приемете една подкожна инжекция вместо следващата интравенозна инфузия, а след това да продължите с ежеседмични подкожни инжекции ORENCIA.

Вашият лекар ще Ви посъветва относно продължителността на лечението, както и какви други лекарства, включително други модифициращи болестта лекарства, ако има такива, може да продължите да приемате по време на лечението с ORENCIA.

В началото Вашият лекар или медицинска сестра могат да Ви инжектират ORENCIA. Все пак Вие и вашият лекар може да решите Вие сам/а да си инжектирате ORENCIA. В такъв случай ще бъдете обучени как сами да си инжектирате ORENCIA.

Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно поставянето на инжекция. Ще намерите подробни инструкции относно приготвянето и прилагането на ORENCIA в края на тази листовка (вижте „Важни инструкции за употреба“).

Ако използвате повече от необходимата доза ORENCIA

Ако това се случи, свържете се незабавно с Вашия лекар, който ще Ви наблюдава за наличието на каквито и да е признаци или симптоми на нежелани реакции и ако е необходимо ще лекува тези симптоми.

Ако сте пропуснали да използвате ORENCIA

Следете кога трябва да получите следващата доза. Много е важно да използвате ORENCIA точно както Вашият лекар е предписал. Ако пропуснете до три дни от определеното време за прилагане, трябва да получите дозата веднага щом се сетите за това и след това продължете по първоначалната схема. Ако пропуснете дозата с повече от три дни, попитайте Вашия лекар кога трябва да получите следващата доза.

Ако сте спрели приема на ORENCIA

Решението за спиране употребата на ORENCIA трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, **попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.**

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Най-честите нежелани реакции, свързани с употребата на ORENCIA са инфекции на горните дихателни пътища (включително инфекции на носа и гърлото), главоболие и гадене, както са изброени по-долу. ORENCIA може да предизвика сериозни нежелани реакции, които да изискват лечение.

Възможните сериозни нежелани реакции включват сериозни инфекции, злокачествени заболявания (рак) и алергични реакции, както са изброени по-долу.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите нещо от изброеното по-долу:

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- оток на лицето, ръцете или стъпалата

- затруднено дишане или преглъщане
- треска, упорита кашлица, загуба на телесно тегло, апатия

Уведомете Вашия лекар, възможно най-бързо, ако забележите нещо от изброеното по-долу:

- общо неразположение, проблеми със зъбите, усещане за парене по време на уриниране, болезнен кожен обрив, болезнени мехури по кожата, кашлица.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на изброените по-долу нежелани реакции, наблюдавани при клинични проучвания с ORENCIA при възрастни:

Списък с нежеланите реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти):

- инфекции на горните дихателни пътища (включително инфекции на носа, гърлото и синусите)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- инфекции на белите дробове, инфекции на пикочните пътища, болезнени мехури по кожата (херпес), грип
- главоболие, замаяност
- високо кръвно налягане
- кашлица
- коремна болка, диария, гадене, разранявания в устата, повръщане
- обрив
- умора, слабост, реакции на мястото на инжектиране
- отклонения в чернодробните функционални тестове

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- зъбна инфекция, гъбична инфекция на ноктите, мускулни инфекции, инфекция на кръвта, събиране на гной под кожата, бъбречни инфекции, ушна инфекция
- намален брой на белите кръвни клетки
- рак на кожата, брадавици по кожата
- нисък брой тромбоцити в кръвта
- алергични реакции
- депресия, тревожност, нарушения на съня
- мигрена
- изтръпване
- сухота в очите, намалено зрение
- възпаление на окото
- сърцебиене, ускорен пулс, забавен пулс
- ниско кръвно налягане, горещи вълни, възпаление на кръвоносните съдове, зачервяване на лицето
- затруднено дишане, хрипове, задух, остро влошаване на белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)
- стягане в гърлото
- хрема
- повишена склонност към появата на синини, суха кожа, псориазис, зачервяване на кожата, обилно изпотяване, акне
- косопад, сърбеж, копривна треска
- болки в ставите
- болки в крайниците
- липса на менструация, обилна менструация
- грипоподобно заболяване, повишено негло

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти):

- туберкулоза
- възпаление на матката, фалопиевите тръби и/или яйчниците

- стомашно-чревни инфекции
- рак на белите кръвни клетки, рак на белия дроб

Деца и юноши с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, със следните разлики:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- инфекция на горните дихателни пътища (включително инфекции на носа, синусите и гърлото)
- повишена температура

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- кръв в урината
- инфекция на ухото

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ORENCIA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след "EXP" и "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте този лекарствен продукт ако течността е мътна или с променен цвят, или има големи частици. Течността трябва да е прозрачна, до бледожълта.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ORENCIA

ORENCIA 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

- Активното вещество е абатацепт.
- Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg абатацепт в 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

- Активното вещество е абатацепт.
- Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 87,5 mg абатацепт в 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

- Активното вещество е абатацепт.
- Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 125 mg абатацепт в един ml.
- Другите съставки са захароза, полоксамер 188, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат безводен и вода за инжекции (вж. точка 2 „ORENCIA съдържа натрий”).

Как изглежда ORENCIA и какво съдържа опаковката

ORENCIA инжекционен разтвор (инжекция) е бистър, безцветен до бледо жълт разтвор.

ORENCIA се предлага в следните опаковки:

ORENCIA 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с бяло бутало

- опаковка, съдържаща по 4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата.

ORENCIA 87,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка със светлосиньо бутало

- опаковка, съдържаща по 4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата.

ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с оранжево бутало

- опаковки, съдържащи по 1 или 4 предварително напълнени спринцовки и групова опаковка, съдържаща 12 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки по 4)
- опаковки, съдържащи по 1, 3 или 4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата и групова опаковка, съдържаща 12 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата (3 опаковки по 4)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

Производител

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Италия

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Важни инструкции за употреба. Прочетете внимателно.

КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ

ORENCIA 50 mg

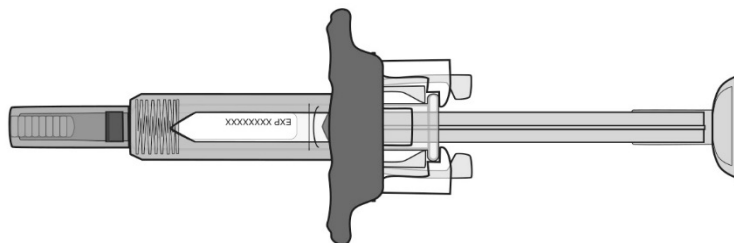
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Абатацепт

Подкожно приложение



Прочетете тези инструкции преди да използвате ORENCIA предварително напълнена спринцовка.

Преди да използвате предварително напълнената спринцовка за първи път, уверете се, че Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще Ви покаже правилния начин за нейната употреба.

Съхранявайте в хладилник до употреба. НЕ ЗАМРАЗЯВАЙТЕ.

Ако имате въпроси относно този продукт, моля прочетете листовката за пациента.

ПРЕДИ ДА ЗАПОЧНЕТЕ

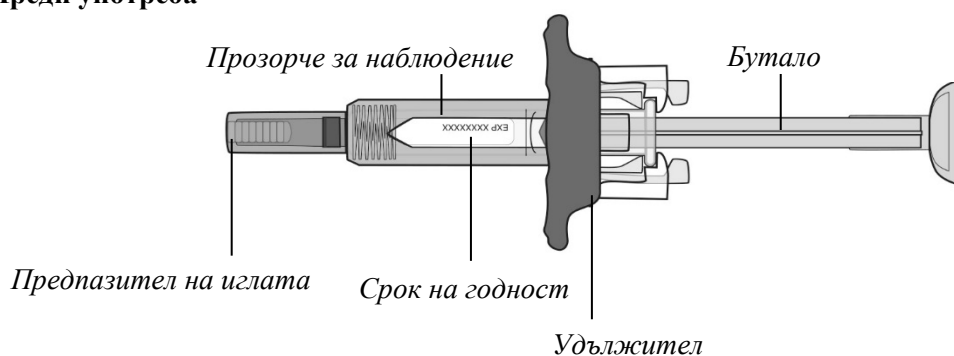
Опознайте предварително напълнената спринцовка

Има 3 вида предварително напълнени спринцовки

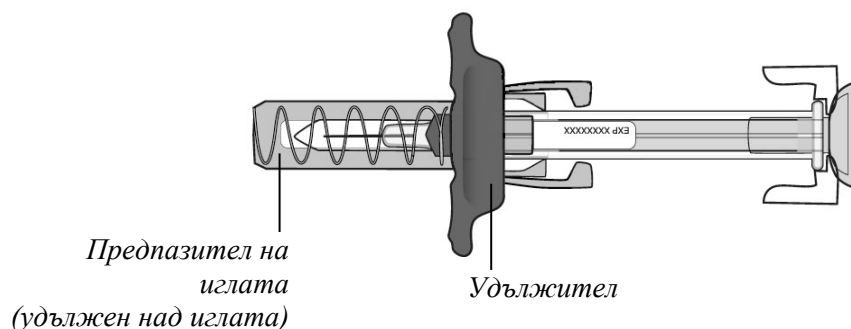


Видът на предварително напълнената спринцовка, която ще получите зависи от дозата, предписана от Вашия лекар. Предварително напълнена спринцовка 125 mg/ml е показана отдолу.

Преди употреба



След употреба



Предварително напълнената спринцовка има **удължител**, който улеснява държането и инжектирането и **предпазител на иглата**, който автоматично покрива иглата след пълно инжектиране.



НЕ махайте предпазителя на иглата преди да сте готови да инжектирате.

НЕ ИЗТЕГЛЯЙТЕ буталото назад по което и да е време

НЕ ЗАТВАРЯЙТЕ отново предварително напълнената спринцовка по което и да е време, тъй като това може да повреди, огъне или счупи иглата.

Винаги дръжте спринцовката за тялото.

Преминете към Стъпка 1

Стъпка 1: Подготовка за инжектиране на ORENCIA

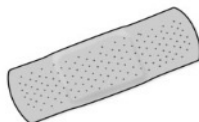
Подгответе нещата за Вашата инжекция на чиста, равна повърхност.

В опаковката е включена единствено предварително напълнената спринцовка:

- Тампон със спирт



- Адхезивен пластир



- Памучен тампон или марля



- Предварително напълнена спринцовка с UltraSafe пасивен предпазител за иглата



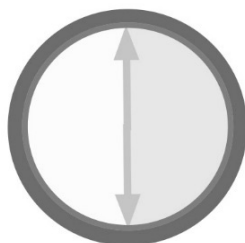
- Контейнер за остри отпадъци

Оставете Вашата предварително напълнена спринцовка да се затопли.

Извадете една предварително напълнена спринцовка от хладилника и изчакайте **30 минути**, за да достигне стайна температура.

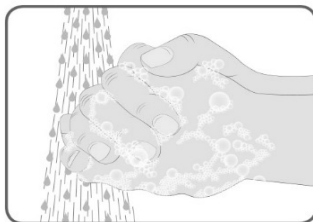
- **Не** ускорявайте процеса на затопляне по никакъв начин, като използвате микровълнова печка или поставяте спринцовката в топла вода.
- **Не** махайте предпазителя на иглата докато изчаквате предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура.

Изчакайте



30 минути

Измийте добре ръцете си със сапун и вода, за да се пригответе за инжектиране.

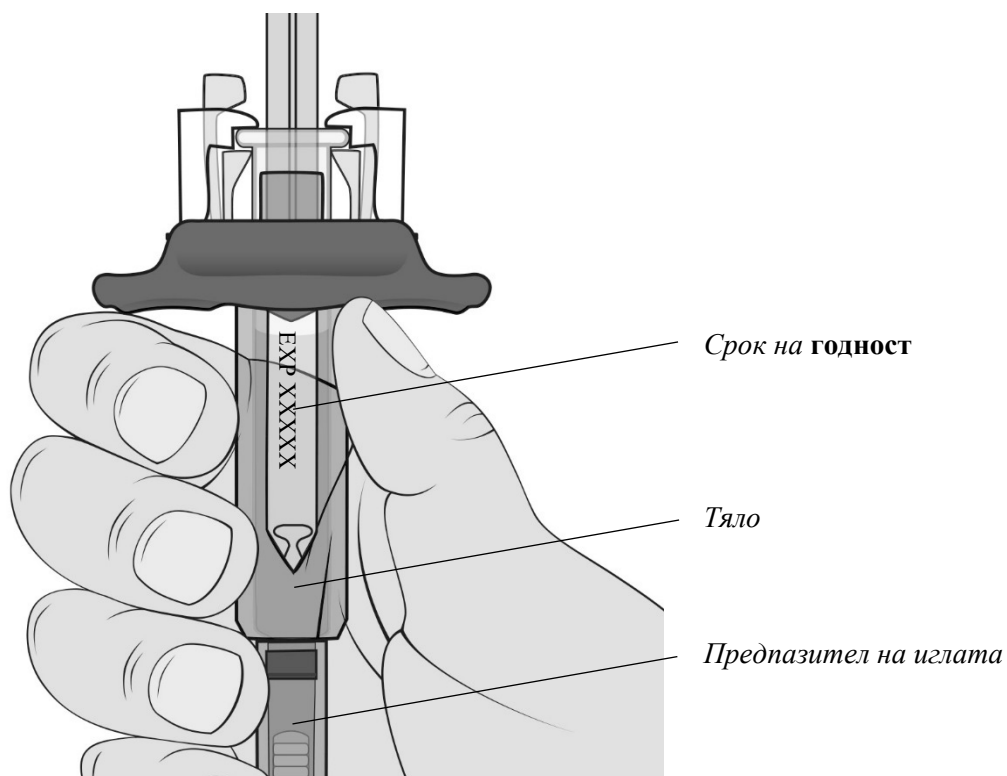


Преминете към Стъпка 2

Стъпка 2: Прегледайте предварително напълнената спринцовка

Дръжте предварително напълнената спринцовка за тялото, така че предпазителят на иглата, да е насочен надолу, както е показано.

- Проверете срока на годност, отбелязан на етикета.
Не използвайте, ако срокът на годност е изтекъл.
- Проверете предварително напълнената спринцовка за повреди.
Не използвайте, ако е спукана или счупена.

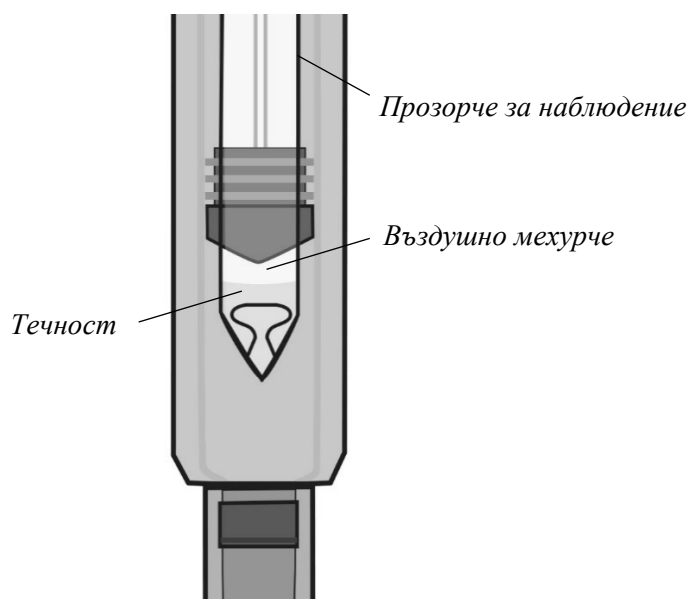


Проверете течността

Проверете течността в предварително напълнената спринцовка през прозорчето за наблюдение. Тя трябва да е бистра и безцветна до бледо жълта.

Може да видите малко въздушно мехурче. **Не** се опитвайте да го отстранявате.

Не инжектирайте, ако течността е мътна, с променен цвят или ако в нея има видими частици.

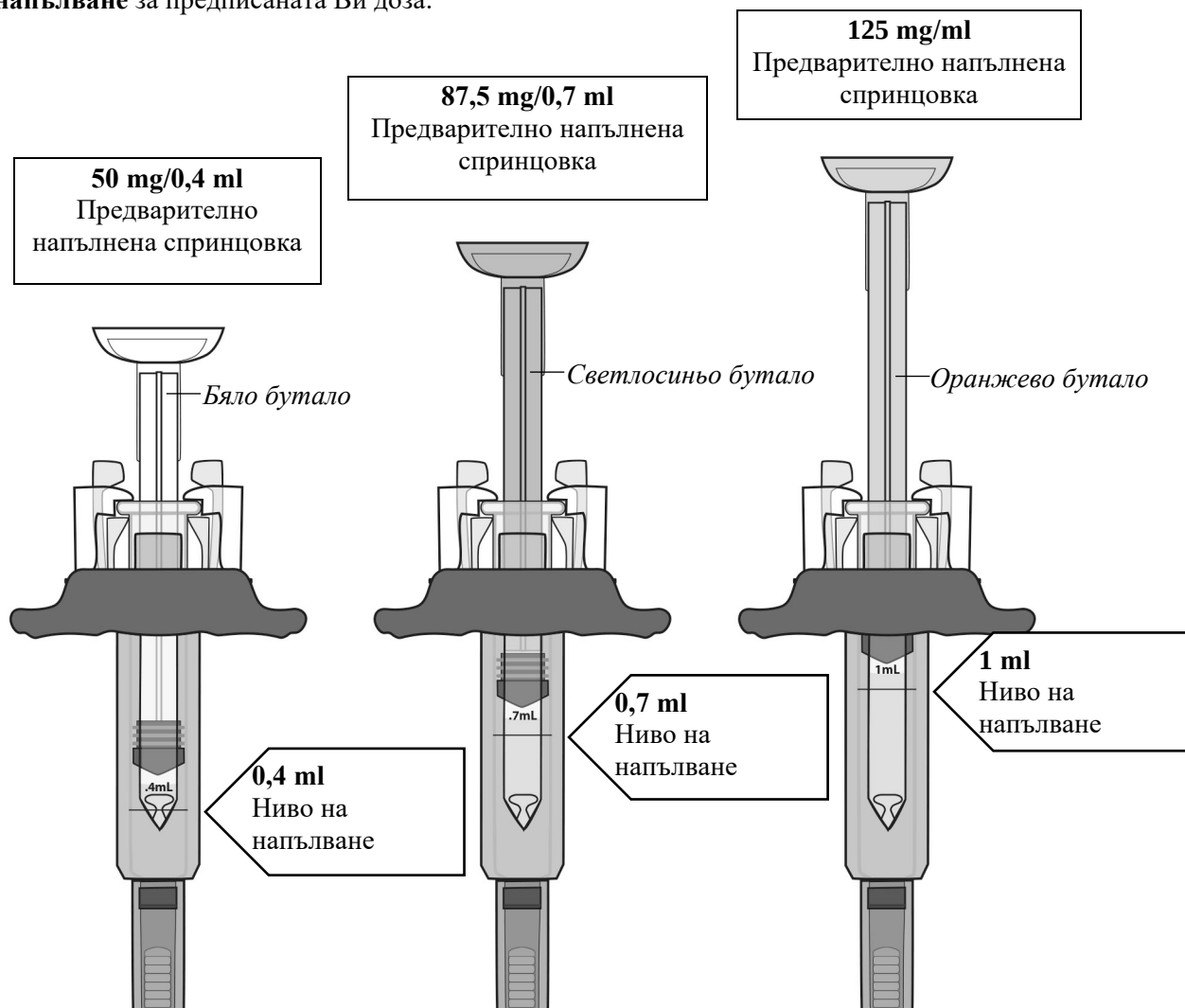


*Забележка: фигурата показва предварително напълнена спринцовка от 50 mg

Преминете към Стъпка 3

Стъпка 3: Проверете дозата в предварително напълнената спринцовка

Дръжте спринцовката на нивото на очите. Погледнете внимателно, за да се уверите, че количеството течност в предварително напълнената спринцовка е **на или точно над нивото на напълване** за предписаната Ви доза:



Не използвайте, ако предварително напълнената спринцовка не съдържа нужното количество течност. Свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за допълнителни инструкции.

Преминете към Стъпка 4

Стъпка 4: Изберете и подгответе мястото на инжектиране

Изберете мястото за инжектиране в корема, в предната част на бедрото или в предната област на горната част на ръката (само, ако се прилага от болногледач).

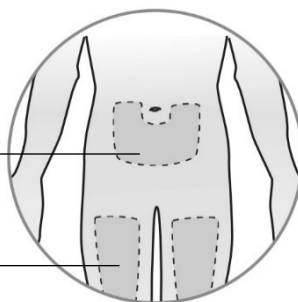
Смяна на мястото на инжектиране

- Всяка седмица можете да използвате един и същи участък от Вашето тяло, но използвайте различно място за инжектиране в този участък.
- **Не** инжектирайте в област, където кожата е нежна, насинена, зачервена, където се лющи или е твърда.
Не инжектирайте на места с белези или следи от разтягане на кожата.
- Запишете датата, времето и мястото на инжектиране.

Области за инжектиране самоинжектиране и болногледач

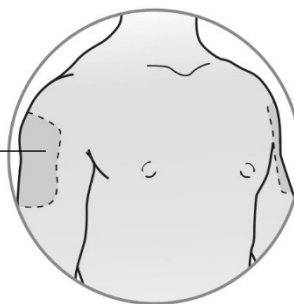
Корем, избягвайте областта
на 5 см около пъпа

Предна част на
бедрата



САМО болногледач

Външна област на горната
част на ръцете



Внимателно почистете мястото на инжектиране

- Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт и оставете кожата да изсъхне.
- **Не** докосвайте мястото за инжектиране преди да поставите инжекцията.
- **Не** вейте и не духайте върху чистия участък.

Отстранете предпазителя на иглата, като държите тялото на предварително напълнената спринцовка с една ръка и го издърпате с другата ръка.

Не поставяйте предпазителя на иглата обратно върху иглата, след като го извадите. Може да изхвърлите капачето в контейнера за домашни отпадъци след инжектиране.

- **Не използвайте** предварително напълнената спринцовка, ако тя падне, след като предпазителят на иглата е отстранен.
- **Не използвайте** предварително напълнената спринцовка, ако иглата е повредена или огъната.

Забележка: Нормално е, ако забележите капка от течността да изтича от иглата.

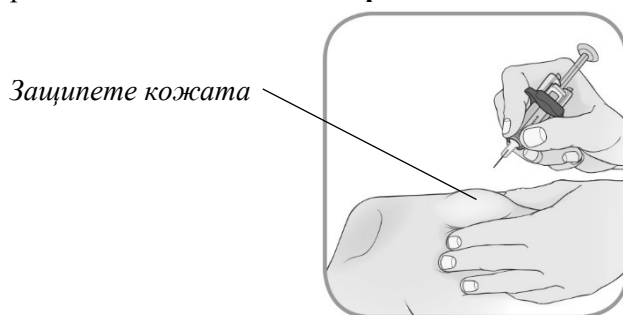


НЕ ЗАТВАРЯЙТЕ ОТНОВО предварително напълнената спринцовка, тъй като това може да повреди иглата.

Преминете към Стъпка 5

Стъпка 5: Инжектирайте Вашата доза ORENCIA

Дръжте тялото на предварително напълнената спринцовка в ръката си с палец и показалец. С другата си ръка леко захванете с два пръста почистената кожа.

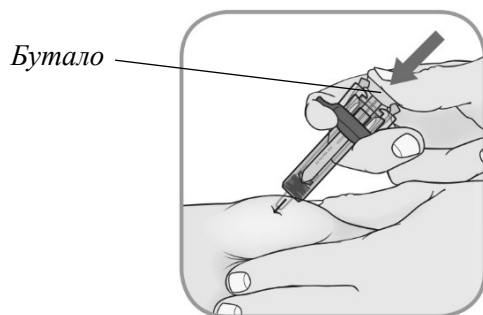


Въведете иглата

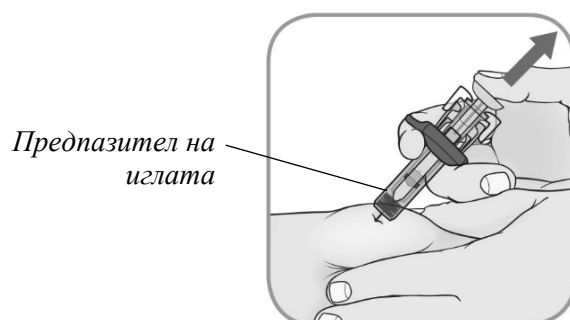
Внимателно въведете иглата в защитаната кожа под ъгъл 45°



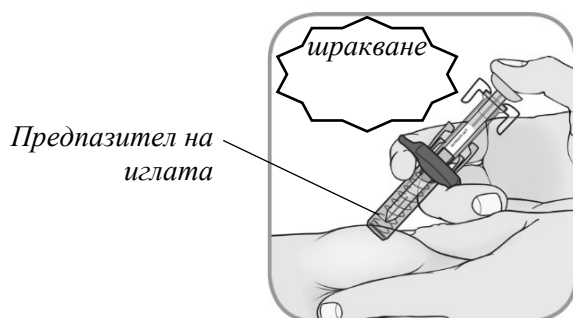
Изпълнете ВСИЧКИ стъпки, за да доставите пълната доза от лекарството



Инжектирайте: натиснете буталото с палеца си докрай.



Освободете предпазителя на иглата: бавно вдигнете палеца си от буталото, за да активирате предпазителя на иглата.



Потвърждение: след пълното инжектиране предпазителят на иглата ще покрие иглата и може да чуете шракване.

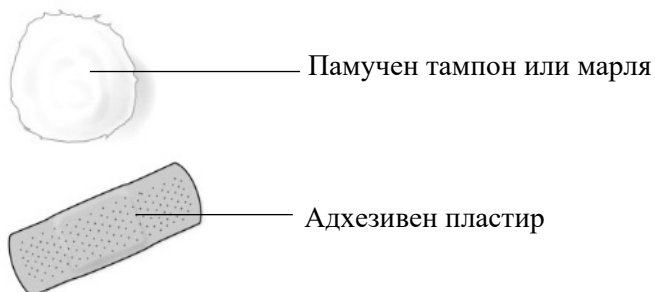
Отстранете предварително напълнената спринцовка от мястото на инжектиране и отпуснете защитаната кожа

Преминете към Стъпка 6

Стъпка 6: След инжектирането

Грижа за мястото на инжектиране:

- Възможно е да има леко кървене на мястото на инжектиране. Може да притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля.
- **Не** търкайте мястото на инжектиране.
- При необходимост може да поставите адхезивен пластир върху мястото на инжектиране.



Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в контейнер за остри отпадъци веднага след употреба. Ако имате някакви въпроси, попитайте Вашия фармацевт.

Вижте **Листовката за пациента** за допълнителна информация относно изхвърлянето на отпадъци.

Ако инжекцията се прилага от болногледач, той също трябва да борава внимателно със спринцовката, за да се предотврати случайно убождане с игла и възможно разпространение на инфекция.

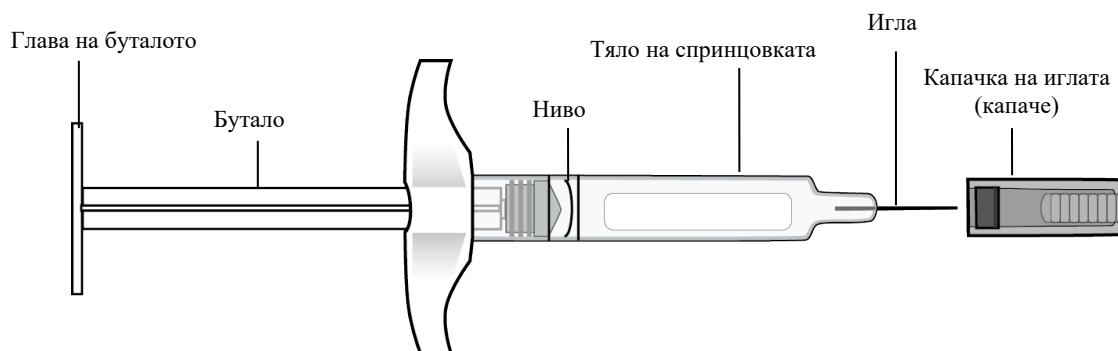
Съхранявайте това лекарство и контейнера за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Важни инструкции за употреба

Моля, прочетете внимателно тези инструкции и ги следвайте стъпка по стъпка.

Вие ще бъдете обучени от Вашия лекар или медицинска сестра как сам/а да си инжектирате ORENCIA, като използвате предварително напълнената спринцовка.

Не се опитвайте сами да си поставяте инжекцията, ако не сте сигурни как да извършите подготовката и самото поставяне на инжекцията. След подходящо обучение Вие ще можете сами да си поставяте инжекцията или това може да се извърши от някой член на семейството или приятел.



Фигура 1

Преди да започнете – какво трябва и какво не трябва да правите

Какво трябва да направите

- ✓ Работете внимателно със спринцовката ORENCIA, особено когато наоколо има други хора и деца.
- ✓ Дръжте спринцовката за тялото.
- ✓ Съхранявайте неизползваните спринцовки в хладилника, в оригиналната картонена опаковка.
- ✓ Осигурете си допълнителни материали преди да инжектирате.
 - ☑ **Необходимо е да имате на разположение:** тампони със спирт, памук или марля, лейкопласт, контейнер за остри отпадъци.Тези контейнери служат за изхвърляне на отпадъци и са непробиваеми – могат да се закупят на дребно в редица магазини.

Какво не трябва да правите

- ✗ Не махайте капачката на иглата (капаче) докато не сте готови да инжектирате.
- ✗ Не изтегляйте буталото.
- ✗ Не разклащайте спринцовката, защото това може да повреди лекарството ORENCIA.
- ✗ Не поставяйте отново капачка върху иглата.

СТЪПКА 1: Пригответе спринцовката

А. Проверете срока на годност и партидния номер върху картонената опаковка

- Датата на изтичане срока на годност може да се намери върху картонената опаковка на ORENCIA и върху всяка спринцовка.
- Ако срокът на годност е изтекъл, не използвайте спринцовките. Свържете се с Вашия лекар или фармацевт, които ще Ви помогнат.

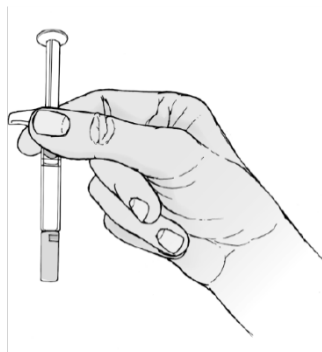
Б. Оставете спринцовката да се затопли

- Намерете удобно място с чиста, плоска, работна повърхност.
- Извадете спринцовката от хладилника. Съхранявайте в хладилника останалите неизползвани спринцовки в оригиналната им картонена опаковка.
- Проверете дали срока на годност и партидния номер отговарят на тези, които са указани върху картонената опаковка.

- Проверете дали няма видими дефекти по спринцовката, но **не** отстранявайте капачката на иглата.
- Оставете спринцовката на стайна температура за 30 до 60 минути преди инжектиране.
- ✗ **Не** ускорявайте процеса на загряване, например като използвате микровълнова печка или поставяте спринцовката в топла вода.

В. Проверете течността в спринцовката

- Дръжте спринцовката за тялото ѝ, като покритата игла трябва да сочи надолу.



Фигура 2

- Погледнете течността в спринцовката (Фигура 2). Течността трябва да бъде бистра до бледо жълта.
- ✗ **Не** инжектирайте, ако течността е мътна или с променен цвят, или ако в нея има видими частици.
- Нормално е да се вижда въздушно мехурче и няма причина то да се отстранява. Необходимо е да се инжектира цялото съдържание на спринцовката.

Г. Съберете допълнителните материали така, че да Ви бъдат лесно достъпни.

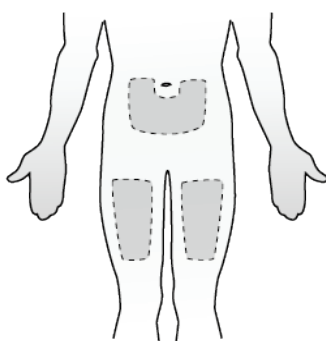
Д. Измийте внимателно ръцете си със сапун и топла вода.

СТЪПКА 2: Изберете и подгответе мястото на инжектиране

Пригответе спринцовката за употреба веднага след като сте подготвили мястото за инжектиране.

А. Изберете участък от тялото си за инжектиране (място на инжектиране)

- Можете да използвате:
 - предната част на бедрото
 - корема, с изключение на областта на 5 см около пъпа (Фигура 3)



Фигура 3

- Изберете различно място за всяка нова инжекция. Можете да използвате едно и също бедро за ежеседмичните инжекции, но всяко място на инжектиране трябва да бъде на около 2,5 cm от мястото на последната инжекция.
- ✗ **Не** инжектирайте на места, където кожата ви е нежна, наранена, зачервена, ако се лющи или е втвърдена. Избягвайте места с белези или следи от разтягане на кожата.

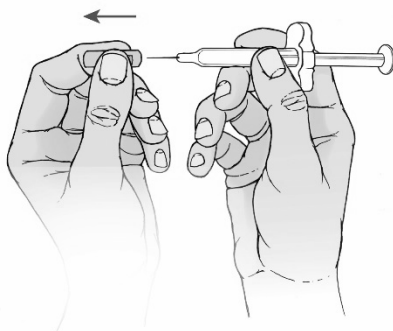
Б. Подгответе мястото за инжектиране

- Избършете с кръгови движения мястото за инжектиране с напоен със спирт тампон.
- Оставете кожата да изсъхне преди да инжектирате.
- ✗ **Не** докосвайте мястото за инжектиране преди да поставите инжекцията.
- ✗ **Не** вейте и не духайте върху чистия участък.

СТЪПКА 3: Инжектирайте ORENCIA

А. Отстранете капачката на иглата (капачето) само когато сте готови да приложите инжекцията

- Като държите тялото на спринцовката в едната ръка, с другата ръка издърпайте капачката на иглата (Фигура 4).



Фигура 4

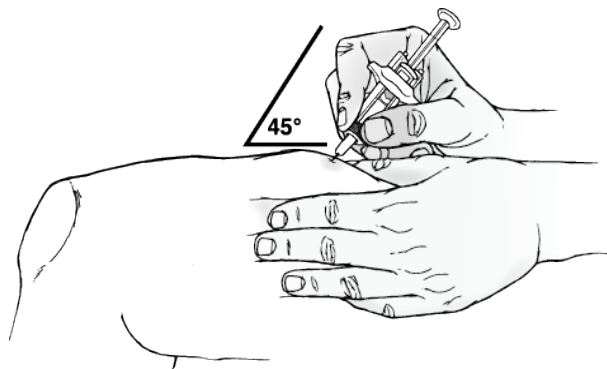
Възможно е да има малко въздушно мехурче в течността в спринцовката. Не е необходимо да бъде отстранено.

Може да забележите капка от течността да изтича от иглата. Това е нормално и няма да се отрази на дозата.

- ✗ **Не** докосвайте буталото докато отстранявате капачката на иглата.
- ✗ **Не** отстранявайте капачката на иглата докато не сте готови да инжектирате ORENCIA.
- ✗ **Не** докосвайте иглата и не допускайте иглата да докосва някаква повърхност.
- ✗ **Не** използвайте спринцовката, ако тя падне без капачката си.
- ✗ **Не** поставяйте капачката обратно върху иглата, ако веднъж е била отстранена.
- ✗ **Не** използвайте спринцовката, ако има видими признаци на увреждане на иглата или огъване.

Б. Поставете спринцовката в правилно положение и инжектирайте ORENCIA.

- Дръжте тялото на спринцовката с една ръка, между палеца и показалеца (Фигура 5).
 - ✗ Не натискайте главата на буталото докато не започнете да инжектирате.
 - ✗ Не изтегляйте буталото.
- Като използвате другата си ръка, леко защитете областта на кожата, която сте почистили. Дръжте я здраво.
- Въведете иглата с бързо движение в защитената кожа под ъгъл 45° (Фигура 5).



Фигура 5



Фигура 6

- Натиснете с палец буталото надолу, като натискате силно докъдето може да стигне буталото и цялото лекарство бъде инжектирано (Фигура 6).
- Отстранете иглата от кожата и пуснете кожата около мястото.
 - ✗ Не поставяйте отново капачката върху иглата.
- Притиснете с памучен тампон мястото на инжектирането и задръжте така 10 секунди.
 - ✗ Не търкайте мястото на инжектиране. Лекото кървене е нормално.
- При необходимост може да поставите малък лейкопласт върху мястото на инжектиране.

СТЪПКА 4: Изхвърлете спринцовката и документирайте

А. Изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци.

- Попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт относно националните и местни разпоредби за правилното изхвърляне на медицински продукти, които съдържат игли.
- ✓ Контейнерът за остри отпадъци трябва да се съхранява **винаги** на място, недостъпно за деца и животни.
- ✗ Не изхвърляйте използвани спринцовки в контейнера за домашни отпадъци или контейнера за рециклиране.

Б. Документирайте Вашата инжекция

- Запишете датата, часа и точната част от тялото, където сте се инжектирали. Може да бъде от полза и да запишете всички въпроси или проблеми свързани с инжекцията, така че да можете да попитате Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не ползвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Листовка: информация за пациента
ORENCIA 125 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
абатацепт (abatacept)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично за Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ORENCIA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате ORENCIA
3. Как да използвате ORENCIA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ORENCIA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ORENCIA и за какво се използва

ORENCIA съдържа активното вещество абатацепт, което представлява протеин, произведен в клетъчни култури. ORENCIA намалява атаките на имунната система върху нормалните тъкани като въздейства върху имунните клетки (наречени Т-лимфоцити), допринасящи за развитието на ревматоидния артрит. ORENCIA селективно модулира активирането на Т-клетките, които участват във възпалителния отговор на имунната система.

ORENCIA се използва при лечението на ревматоиден артрит и псориатичен артрит при възрастни.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е продължително прогресиращо системно заболяване, което, ако не бъде лекувано, може да доведе до сериозни последствия като разрушаване на ставите, увеличаване на инвалидността и нарушаване на ежедневната активност. При хората с ревматоиден артрит, собствената имунна система атакува нормалните тъкани на организма, което води до болка и оток на ставите. Това може да причини увреждане на ставите. Ревматоидният артрит (РА) засяга хората по различен начин. При повечето хора симптомите, свързани със ставите, се развиват постепенно в течение на няколко години. При някои, обаче, РА може бързо да прогресира, а при други РА може да продължи ограничен период от време и след това да започне период на ремисия. РА обикновено е хронично (продължително) прогресиращо заболяване. Това означава, че даже ако сте на лечение, независимо дали все още имате симптоми или не, РА може да продължи да уврежда Вашите стави. Като се намери правилния план за Вашето лечение, можете да забавите процеса на заболяването, което може да помогне за намаляване на продължителното увреждане на ставите, както и болката и умората, и да подобри цялостното Ви качество на живот.

ORENCIA се прилага за лечение на умерен до тежък активен ревматоиден артрит, ако не се повлияете достатъчно от лечение с други модифициращи болестта лекарства или с друга група

лекарства, наречени блокери на тумор-некротизация фактор (TNF). Използва се в комбинация с лекарствен продукт, наречен метотрексат.

ORENCIA също може да се използва с метотрексат за лечение на високо активен и прогресиращ ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

ORENCIA се използва за:

- забавяне на увреждането на ставите Ви
- подобряване на физическите Ви функции

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпроводено от псориазис, възпалително заболяване на кожата. Ако имате активен псориатичен артрит, първоначално ще Ви предпишат други лекарства. В случай че тези лекарства не Ви влияят достатъчно добре, може да Ви бъде предписан ORENCIA за:

- намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване;
- забавяне на увреждането на ставите Ви;
- подобряване на физическите Ви функции и възможността Ви да се справяте с ежедневни дейности.

ORENCIA се използва за лечение на псориатичен артрит самостоятелно или в комбинация с метотрексат.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате ORENCIA

Не използвайте ORENCIA

- **ако сте алергични** към абатацепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- **ако имате тежка или неовладяна инфекция**, не започвайте лечение с ORENCIA. Наличието на инфекция може да Ви изложи на риск от сериозни нежелани реакции, причинени от ORENCIA.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра:

- **ако получите алергични реакции**, като стягане в гърдите, хрипове, тежък световъртеж и прималвяване, оток или кожен обрив, **незабавно уведомете Вашия лекар**.
- ако Вие, Вашият партньор или Вашият болногледач забележите **нова поява или влошаване на неврологични симптоми**, включително обща мускулна слабост, нарушение на зрението, затруднен говор, **промяна в начина Ви на ходене** или проблем с **равновесието, промени в мисленето, паметта и ориентацията**, водещи до объркване и промени в личността, **незабавно се свържете с Вашия лекар**, тъй като това може да са симптоми на много рядка, сериозна и потенциално смъртоносна мозъчна инфекция, наречена прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ).
- **ако имате каквато и да е форма на инфекция**, включително продължителна или локализирана инфекция, ако често получавате инфекции или **ако имате симптоми на инфекция (например треска, неразположение, проблеми със зъбите) е важно да уведомите Вашия лекар**. ORENCIA може да намали способността на организма Ви да се бори с инфекцията, като лечението може да Ви направи по-податливи на инфекции или да влоши всяка инфекция, която имате.
- **ако сте имали туберкулоза (ТВ)** или имате симптоми на туберкулоза (продължаваща дълго време кашлица, загуба на тегло, отпадналост, лека температура), **уведомете Вашия лекар**. Преди да използвате ORENCIA, Вашият лекар ще Ви изследва за туберкулоза или ще Ви направи кожен тест.
- **ако имате вирусен хепатит**, информирайте Вашия лекар. Преди да използвате ORENCIA, Вашият лекар ще Ви изследва за хепатит.

- **ако имате рак**, Вашият лекар ще трябва да реши дали все още може да Ви бъде прилагана ORENCIA.
- Проучванията показват повишен риск от немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи ORENCIA. Обсъдете с Вашия лекар начините за намаляване на риска от рак на кожата. Вашият лекар може да препоръча да се подлагате на редовни прегледи на кожата, докато приемате ORENCIA. Ако по време на лечението или след него има промени във вида на Вашата кожа или образувания, кажете на Вашия лекар.
- **ако скоро Ви е правена ваксинация** или планирате такава, **уведомете Вашия лекар.** Някои ваксини не трябва да бъдат прилагани по време на приема на ORENCIA. **Обсъдете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложена каквато и да е ваксина.** Определени ваксини могат да доведат до развитие на инфекции от самите ваксини. Ако сте на лечение с ORENCIA по време на бременност, Вашето бебе може да е изложено на повишен риск от развитие на такава инфекция, до приблизително 14 седмици след последната приложена доза по време на бременността. Важно е да съобщите на лекуващите лекари на бебето и на другите медицински специалисти относно употребата на ORENCIA по време на бременността Ви, за да могат да преценят кога трябва да бъде приложена ваксина на бебето Ви.

Вашият лекар може също да Ви направи изследвания на кръвта.

Деца и юноши

ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка не е изпитван при деца и юноши под 18-годишна възраст. Ето защо ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка не се препоръчва за употреба при тази група пациенти.

ORENCIA прах за концентрат за инфузионен разтвор е наличен за педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години.

ORENCIA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка е наличен за педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години.

Други лекарства и ORENCIA

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

ORENCIA не трябва да се използва с биологични лекарства за лечение на ревматоиден артрит, включително TNF-блокери като адалимумаб, етанерцепт и инфликсимаб; няма достатъчно данни за да се препоръча едновременната му употреба с анакинра и ритуксимаб.

ORENCIA може да се използва с други, често използвани за лечение на ревматоиден артрит лекарства, като стероиди или обезболяващи, включително нестероидни противовъзпалителни средства, като ибупрофен или диклофенак.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство по време на лечението с ORENCIA.

Бременност и кърмене

Ефектите на ORENCIA при бременност не са известни, ето защо не трябва да използвате ORENCIA ако сте бременна, освен ако Вашият лекар изрично Ви препоръча това.

- ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да използвате подходящи контрацептивни средства (за предпазване от забременяване) докато използвате ORENCIA и до 14 седмици след последната доза. Вашият лекар ще Ви посъветва за някои подходящи методи.
- ако забременеете докато използвате ORENCIA, уведомете Вашия лекар.

Ако сте приемали ORENCIA по време на бременност, Вашето бебе може да е изложено на по-висок риск от развитие на инфекция. Важно е да съобщите на лекуващите лекари на Вашето бебе и на другите медицински специалисти относно употребата на ORENCIA по време на бременността Ви преди да бъде приложена каквато и да е ваксина на бебето (за повече информация вижте раздела касаещ ваксинациите).

Не е известно, дали ORENCIA преминава в кърмата. **Вие трябва да спрете кърменето**, ако сте на лечение с ORENCIA и до 14 седмици след последната доза.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква използването на ORENCIA да повлияе върху способността за шофиране или работа с машини. Въпреки това, ако се чувствате уморени или неразположени след приема на ORENCIA, не трябва да шофирате или работите с каквито и да е машини.

ORENCIA съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (или 23 mg) натрий на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате ORENCIA

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

ORENCIA инжекционен разтвор се инжектира под кожата (подкожно приложение).

Препоръчителна доза

Препоръчителната доза ORENCIA за възрастни с ревматоиден артрит или псориатичен артрит е 125 mg абатацепт, прилагана всяка седмица, независимо от теглото.

Вашият лекар може да започне лечението с ORENCIA с или без еднократна доза прах за концентрат за инфузионен разтвор (приложен през вена, обикновено на ръката, за период от 30 минути). Ако за начало на лечението Ви е приложена еднократна интравенозна доза, първата подкожна инжекция ORENCIA трябва да Ви бъде поставена в рамките на един ден след интравенозната инфузия, последвана ежеседмично от 125 mg подкожна инжекция.

ORENCIA може да се използва от пациенти над 65-годишна възраст без да се променя дозата.

Ако вече сте на интравенозно лечение с ORENCIA и искате да преминете на подкожно приложение на ORENCIA, трябва да приемете една подкожна инжекция вместо следващата интравенозна инфузия, а след това да продължите с ежеседмични подкожни инжекции ORENCIA.

Вашият лекар ще Ви посъветва относно продължителността на лечението, както и какви други лекарства, включително други модифициращи болестта лекарства, ако има такива, може да продължите да приемате по време на лечението с ORENCIA.

В началото Вашият лекар или медицинска сестра могат да Ви инжектират ORENCIA. Все пак Вие и Вашият лекар може да решите Вие сам/а да си инжектирате ORENCIA. В такъв случай ще бъдете обучени как сами да си инжектирате ORENCIA.

Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно поставянето на инжекция. Ще намерите подробни инструкции относно приготвянето и прилагането на ORENCIA в края на тази листовка (вижте „Важни инструкции за употреба”).

Ако използвате повече от необходимата доза ORENCIA

Ако това се случи, свържете се незабавно с Вашия лекар, който ще Ви наблюдава за наличието на каквито и да е признаци или симптоми на нежелани реакции и ако е необходимо ще лекува тези симптоми.

Ако сте пропуснали да използвате ORENCIA

Следете кога трябва да получите следващата доза. Много е важно да използвате ORENCIA точно както Вашият лекар е предписал. Ако пропуснете до три дни от определеното време за прилагане, трябва да получите дозата веднага щом се сетите за това и след това продължете по първоначалната схема. Ако пропуснете дозата с повече от три дни, попитайте Вашия лекар кога трябва да получите следващата доза.

Ако сте спрели приема на ORENCIA

Решението за спиране употребата на ORENCIA трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, **попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.**

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Най-честите нежелани реакции, свързани с употребата на ORENCIA са инфекции на горните дихателни пътища (включително инфекции на носа и гърлото), главоболие и гадене, както са изброени по-долу. ORENCIA може да предизвика сериозни нежелани реакции, които да изискват лечение.

Възможните сериозни нежелани реакции включват сериозни инфекции, злокачествени заболявания (рак) и алергични реакции, както са изброени по-долу.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите нещо от изброеното по-долу:

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- оток на лицето, ръцете или стъпалата
- затруднено дишане или преглъщане
- треска, упорита кашлица, загуба на телесно тегло, апатия

Уведомете Вашия лекар, възможно най-бързо, ако забележите нещо от изброеното по-долу:

- общо неразположение, проблеми със зъбите, усещане за парене по време на уриниране, болезнен кожен обрив, болезнени мехури по кожата, кашлица.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на изброените по-долу нежелани реакции, наблюдавани при клинични проучвания с ORENCIA при възрастни:

Списък с нежеланите реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти):

- инфекции на горните дихателни пътища (включително инфекции на носа, гърлото и синусите)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- инфекции на белите дробове, инфекции на пикочните пътища, болезнени мехури по кожата (херпес), грип
- главоболие, замаяност
- високо кръвно налягане
- кашлица
- коремна болка, диария, гадене, разранявания в устата, повръщане
- обрив

- умора, слабост, реакции на мястото на инжектиране
- отклонения в чернодробните функционални тестове.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- зъбна инфекция, гъбична инфекция на ноктите, мускулни инфекции, инфекция на кръвта, събиране на гной под кожата, бъбречни инфекции, ушна инфекция
- намален брой на белите кръвни клетки
- рак на кожата, брадавици по кожата
- нисък брой тромбоцити в кръвта
- алергични реакции
- депресия, тревожност, нарушения на съня
- мигрена
- изтръпване
- сухота в очите, намалено зрение
- възпаление на окото
- сърцебиене, ускорен пулс, забавен пулс
- ниско кръвно налягане, горещи вълни, възпаление на кръвоносните съдове, зачервяване на лицето
- затруднено дишане, хрипове, задух, остро влошаване на белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)
- стягане в гърлото
- хрема
- повишена склонност към появата на синини, суха кожа, псориазис, зачервяване на кожата, обилно изпотяване
- косопад, сърбеж, копривна треска
- болки в ставите
- болки в крайниците
- липса на менструация, обилна менструация
- грипоподобно заболяване, повишено негло

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти):

- туберкулоза
- възпаление на матката, фалопиевите тръби и/или яйчниците
- стомашно-чревни инфекции
- рак на белите кръвни клетки, рак на белия дроб

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ORENCIA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след "EXP" и "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте този лекарствен продукт ако течността е мътна или с променен цвят, или има големи частици. Течността трябва да е прозрачна, до бледожълта.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ORENCIA

- Активното вещество е абатацепт.
- Всяка предварително напълнена писалка съдържа 125 mg абатацепт в един ml.
- Другите съставки са захароза, полоксамер 188, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат безводен и вода за инжекции (вж. точка 2 „ORENCIA съдържа натрий”).

Как изглежда ORENCIA и какво съдържа опаковката

ORENCIA инжекционен разтвор (инжекция) е бистър, безцветен до бледо жълт разтвор, доставен в предварително напълнена писалка, наречена ClickJect.

ORENCIA се предлага в следните опаковки:

- опаковка от 4 предварително напълнени писалки и груповая опаковка, съдържаща 12 предварително напълнени писалки (3 опаковки по 4)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

Производител

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Италия

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Важни инструкции за употреба. Прочетете внимателно.

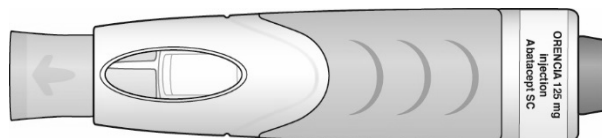
КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ

ORENCIA (абатацепт)

Предварително напълнена писалка ClickJect

125 mg, разтвор за инжекция

подкожно приложение



Прочетете тези инструкции преди да използвате предварително напълнена писалка ClickJect.

Преди да използвате писалката ClickJect за първи път уверете се, че Вашият лекар ще Ви покаже правилния начин за нейната употреба.

Съхранявайте писалката в хладилник до употреба. **НЕ ЗАМРАЗЯВАЙТЕ.**

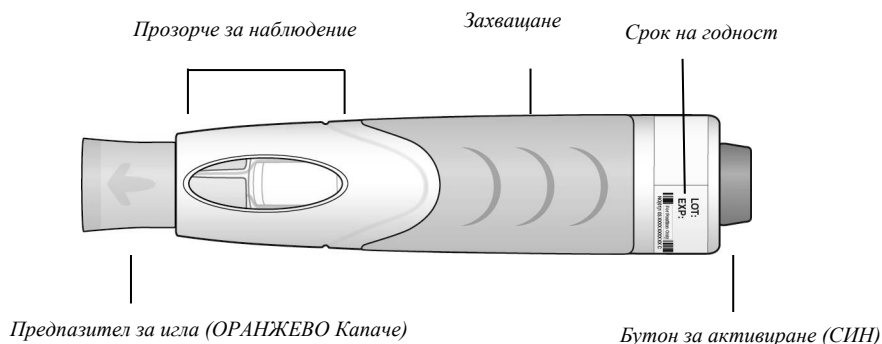
Ако имате въпроси относно този продукт, моля прочетете листовката за пациента.

ПРЕДИ ДА ЗАПОЧНЕТЕ

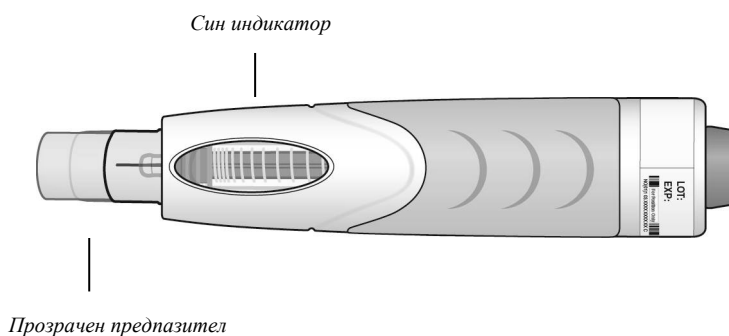
Опознайте предварително напълнената писалка ClickJect

- Писалката автоматично доставя лекарството. Прозрачният предпазител се затваря върху иглата след като инжекцията е приключила и писалката е отстранена от кожата.
- **НЕ махайте оранжевия предпазител на иглата преди да сте готови да инжектирате.**

Преди употреба



След употреба



Подгответе материали, за да осигурите чиста, равна повърхност за инжектиране (в опаковката е включена единствено предварително напълнената писалка ClickJect):

- Тампон със спирт
- Адхезивен пластир

- Памучен тампон или марля
- Предварително напълнена писалка ClickJect
- Контейнер за остри отпадъци

Преминете към Стъпка 1

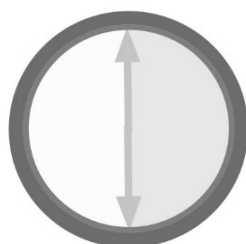
1. ПОДГОТВЕТЕ ВАШАТА ПИСАЛКА CLICKJECT

Оставете Вашата писалка ClickJect да се затопли.

Извадете писалка от хладилника и я оставете на стайна температура (около 25 °C) за **30 минути**.

НЕ махайте предпазителя на иглата от писалката, докато не достигне стайна температура.

Изваквайте

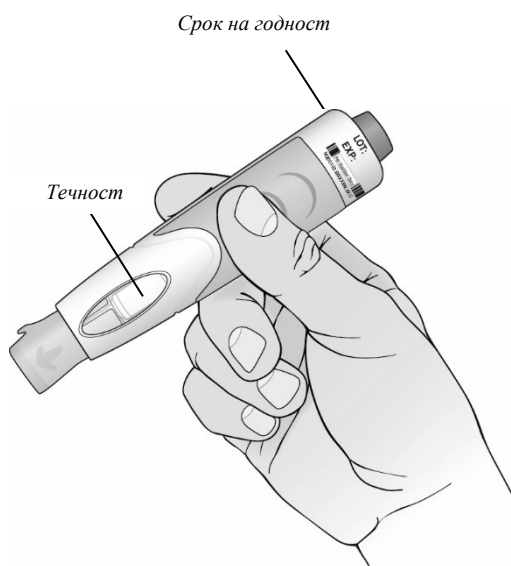


30 минути

Измийте добре ръцете си със сапун и вода, за да се пригответе за инжектиране.

Прегледайте предварително напълнената писалка ClickJect:

- **Проверете срока на годност**, отбелязан на етикета.
НЕ използвайте писалката, ако срокът на годност е изтекъл.
- **Проверете дали писалката не е повредена**.
НЕ използвайте писалката, ако има пукнатини или ако е счупена.
- **Проверете течността** през прозорчето за наблюдение. Тя трябва да е бистра до бледо жълта. Може да видите малко въздушно мехурче. Не е необходимо да го отстранявате.
НЕ инжектирайте ако течността е мътна, с променен цвят или ако в нея има видими частици.



Преминете към Стъпка 2

2. ПОДГОТОВКА ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ

Изберете място за инжектиране, удобно за Вас, или в корема, или в предната част на бедрото.

Всяка седмица можете да използвате един и същи участък от Вашето тяло, но използвайте различно място за инжектиране в този участък.

НЕ инжектирайте в област, където кожата е нежна, насинена, зачервена, където се лющи или е твърда. Избягвайте области с белези или следи от стрии.

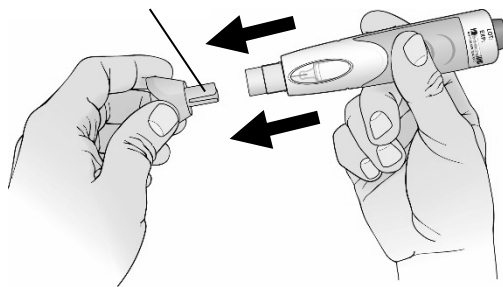


Внимателно почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт и оставете кожата да изсъхне.

Издърпайте оранжевия предпазител на иглата **В ПРАВА ПОСОКА**

- **НЕ** завъртайте предпазителя на иглата
- **НЕ** поставяйте отново капачето върху писалката.
Може да изхвърлите капачето в контейнера за домашни отпадъци след инжектиране.
- **НЕ** използвайте писалката, ако тя падне след като капачката е отстранена.
Нормално е, ако забележите капка от течността да изтича от иглата.

Издърпайте предпазителя на иглата в права посока



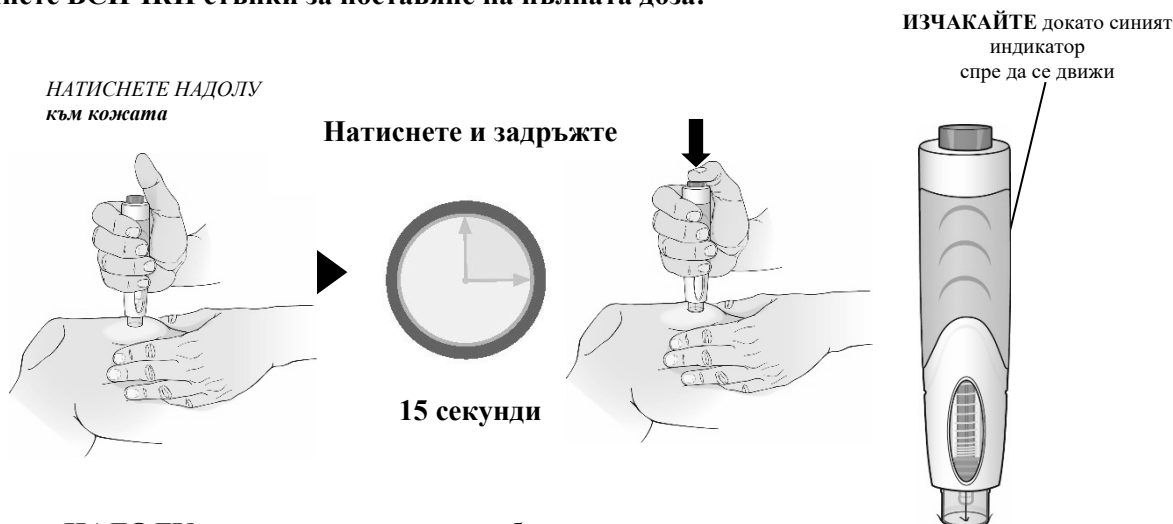
Преминете към Стъпка 3

3. ИНЖЕКТИРАЙТЕ ВАШАТА ДОЗА

Поставете писалката ClickJect така, че да може да виждате **прозорчето за наблюдение** и то да бъде под ъгъл от 90° към мястото на инжектиране. Като използвате другата си ръка, леко **захванете с два пръста областта на кожата, която сте почистили.**



Изпълнете ВСИЧКИ стъпки за поставяне на пълната доза:



Натиснете **НАДОЛУ** върху кожата, за да освободите писалката.

Натиснете **бутона, ЗАДРЪЖТЕ за 15 секунди И наблюдавайте прозорчето.**

- Ще чуете щракване при започване на инжектирането.
- За поставянето на пълната доза, задръжте предварително напълнената писалка за 15 секунди И изчакайте докато синия индикатор спре да се движи в прозорчето.

Отстранете предварително напълнената писалка ClickJect от мястото на инжектиране като я вдигнете нагоре в права посока. Когато я махате от Вашата кожа, прозрачния предпазител ще се затвори върху иглата. Отпуснете кожата.

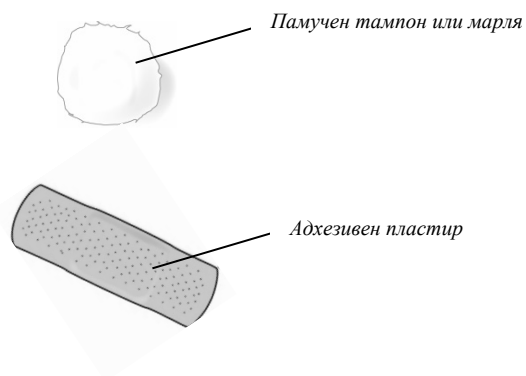
Преминете към Стъпка 4

4. СЛЕД ИНЖЕКТИРАНЕТО

Грижа за мястото на инжектиране:

- Възможно е да има леко кървене на мястото на инжектиране. Може да притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля.

- **НЕ** търкайте мястото на инжектиране.
- При необходимост може да поставите адхезивен пластир върху мястото на инжектиране.



Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка ClickJect в контейнер за остри отпадъци веднага след употреба. Ако имате някакви въпроси, попитайте Вашия фармацевт.

- **НЕ** поставяйте отново капачето върху използваната писалка.

Вижте Листовката за пациента за допълнителни въпроси по отношение на изхвърлянето на отпадъци.

Ако инжекцията се прилага от болногледач, той също трябва да обработва внимателно писалката, за да се предотврати случайно убождане с игла и възможно разпространение на инфекция.

Дръжте писалката и контейнера за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Запишете датата, часа и мястото, на което е поставена инжекцията.