

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ORENCIA 250 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg abatacept.

Κάθε ml περιέχει 25 mg abatacept, μετά την ανασύσταση.

Το abatacept είναι πρωτεΐνη σύντηξης που παρασκευάζεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA από κύτταρα ωοθήκης Κινέζικου hamster.

### Έκδοχο με γνωστή δράση

νάτριο: 0,375 mmol (8,625 mg) ανά φιαλίδιο

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη αμιγής ή θρυμματισμένη μάζα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Το ORENCIA, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) σε ενήλικες ασθενείς, που ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προγενέστερη θεραπεία με ένα ή περισσότερα αντιρευματικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs), συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης (MTX) ή ενός άλφα αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF).
- τη θεραπεία της νόσου που παρουσιάζει υψηλή ενεργότητα και είναι εξελισσόμενη σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που δεν έχουν λάβει προηγουμένως μεθοτρεξάτη

Μείωση στην εξέλιξη της αρθρικής βλάβης και βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας έχουν καταδειχθεί κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης θεραπείας abatacept και μεθοτρεξάτης.

#### Ψωριασική αρθρίτιδα

Το ORENCIA, μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας (PsA) σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με DMARD, συμπεριλαμβανομένης της MTX, αποδείχθηκε ανεπαρκής και για τους οποίους δεν απαιτείται πρόσθετη συστηματική θεραπεία για ψωριασικές δερματικές βλάβες.

#### Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Το ORENCIA σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής ενεργού πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (pJIA) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και μεγαλύτερων, που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με DMARD.

Το ORENCIA μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη ή όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ειδικούς γιατρούς, έμπειρους στη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή της ρJIA.

Εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση στο abatacept εντός 6 μηνών θεραπείας, πρέπει να επαναξιολογηθεί η συνέχιση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1).

### Δοσολογία

#### *Ρευματοειδής αρθρίτιδα*

##### Ενήλικες

Χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών στη δόση που καθορίζεται στον Πίνακα 1. Μετά την αρχική χορήγηση, το ORENCIA πρέπει να χορηγείται στις 2 και στις 4 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες.

**Πίνακας 1: Δοσολογία του ORENCIA<sup>α</sup>**

| Σωματικό βάρος<br>Ασθενούς | Δόση     | Αριθμός<br>Φιαλιδίων <sup>β</sup> |
|----------------------------|----------|-----------------------------------|
| < 60 kg                    | 500 mg   | 2                                 |
| ≥ 60 kg έως ≤ 100 kg       | 750 mg   | 3                                 |
| > 100 kg                   | 1.000 mg | 4                                 |

<sup>α</sup> Περίπου 10 mg/kg.

<sup>β</sup> Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg abatacept προς χορήγηση.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρευματικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs), κορτικοστεροειδή, σαλικυλικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή αναλγητικά.

#### *Ψωριασική αρθρίτιδα*

##### Ενήλικες

Χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών στη δόση που καθορίζεται στον Πίνακα 1. Μετά την αρχική χορήγηση, το ORENCIA πρέπει να χορηγείται στις 2 και στις 4 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα*

Η συνιστώμενη δόση του ORENCIA για ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που ζυγίζουν λιγότερο από 75 kg είναι 10 mg/kg υπολογισμένα με βάση το βάρος σώματος του ασθενή σε κάθε χορήγηση. Στους παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν 75 kg ή περισσότερο πρέπει να χορηγείται ORENCIA σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα των ενηλίκων, χωρίς να γίνεται υπέρβαση μέγιστης δόσης 1.000 mg. Το ORENCIA πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών. Μετά την αρχική χορήγηση, το ORENCIA πρέπει να χορηγείται στις 2 και στις 4 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ενδοφλεβίως χορηγούμενου ORENCIA σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν μελετηθεί και επομένως το ενδοφλεβίως χορηγούμενο ORENCIA δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των έξι ετών.

Το ενέσιμο διάλυμα ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα για υποδόρια χορήγηση διατίθεται για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω για τη θεραπεία της rJIA (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το ενέσιμο διάλυμα ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Το ORENCIA δεν έχει μελετηθεί σ' αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις.

### Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Η συνολική ποσότητα του πλήρως αραιωμένου διαλύματος ORENCIA θα πρέπει να χορηγηθεί σε χρόνο 30 λεπτών και πρέπει να χορηγηθεί με μια συσκευή έγχυσης και ένα στείρο, μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής σύνδεσης με πρωτεΐνες (διάμετρος πόρων 0,2 έως 1,2 µm). Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρές και μη ελεγχόμενες λοιμώξεις, όπως σήψη και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Συνδυασμός με TNF-αναστολείς

Η εμπειρία για τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με TNF-αναστολείς είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν TNF-αναστολείς και εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό TNF-αναστολέων και abatacept, εμφάνισαν αύξηση των συνολικών λοιμώξεων και των σοβαρών λοιμώξεων (βλέπε παράγραφο 4.5). Το abatacept δε συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με TNF-αναστολείς.

Κατά τη μετάβαση από τη θεραπεία με TNF-αναστολέα στη θεραπεία με ORENCIA, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 5.1, μελέτη VII).

### Αλλεργικές αντιδράσεις

Αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε όχι συχνό βαθμό με την χορήγηση abatacept σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες δεν απαιτήθηκε προκαταρκτική αγωγή των ασθενών για την πρόληψη αλλεργικών αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Αναφυλαξία ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μπορεί να συμβούν μετά την πρώτη έγχυση και μπορεί να είναι μοιραίες για τη ζωή. Σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί μία περίπτωση θανατηφόρας αναφυλαξίας μετά την πρώτη έγχυση του ORENCIA. Εάν εμφανισθεί κάποια σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η ενδοφλέβια ή υποδόρια θεραπεία με ORENCIA πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία, και η χρήση του ORENCIA θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

## Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, περιλαμβανομένου του ORENCIA, ενδέχεται να επηρεάσουν την άμυνα του ασθενούς έναντι λοιμώξεων και κακοήθων νόσων και να επηρεάσουν την ανταπόκριση στον εμβολιασμό.

Η συγχρόνηση του ORENCIA με βιολογικούς ανοσοκατασταλτικούς ή ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες θα μπορούσε να ενισχύσει τις επιδράσεις του abatacept στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλέπε παράγραφο 4.5).

### *Λοιμώξεις*

Σοβαρές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων σήψης και πνευμονίας, έχουν αναφερθεί με το abatacept (βλέπε παράγραφο 4.8). Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις είχαν μοιραία κατάληξη. Πολλές από τις σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε ασθενείς υπό παράλληλη ανοσοκατασταλτική αγωγή, η οποία επιπλέον της υποκείμενης νόσου τους, θα μπορούσε να τους προδιαθέσει περαιτέρω στην προσβολή από λοιμώξεις. Η θεραπεία με ORENCIA δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, έως ότου ελεγχθούν οι λοιμώξεις. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν αξιολογούν την επιλογή της χρήσης του ORENCIA σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή υποκείμενων νόσων, που ενδεχομένως τους προδιαθέτουν σε λοιμώξεις. Ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υπόκεινται σε θεραπεία με ORENCIA, πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η χορήγηση του ORENCIA πρέπει να διακόπτεται εάν κάποιος ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη.

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της φυματίωσης στις βασικές προεγκριτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, ωστόσο, όλοι οι ασθενείς με ORENCIA ελέγχθηκαν για φυματίωση. Η ασφάλεια του ORENCIA σε άτομα με λανθάνουσα φυματίωση είναι άγνωστη. Έχουν υπάρξει αναφορές φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για λανθάνουσα φυματίωση πριν την έναρξη θεραπείας με ORENCIA. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι διαθέσιμες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι αντιρευματικές θεραπείες έχουν συσχετισθεί με επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B. Επομένως, πρέπει να διενεργείται έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα σύμφωνα με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες, πριν την έναρξη της θεραπείας με ORENCIA.

### *Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)*

Περιπτώσεις PML έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν abatacept κυρίως σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η PML μπορεί να είναι θανατηφόρα και θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο κατά τη διαφοροδιάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με νεοεμφανιζόμενα ή επιδεινούμενα νευρολογικά, ψυχιατρικά και γνωστικά συμπτώματα. Εφόσον εμφανισθούν συμπτώματα υποδηλωτικά της PML κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA, η αγωγή με ORENCIA πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσουν κατάλληλες διαγνωστικές μέθοδοι.

### *Κακοήθεις νόσοι*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης κακοήθων νόσων στους ασθενείς που έλαβαν abatacept και εικονικό φάρμακο, ήταν 1,2% και 0,9% αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με εγνωσμένες κακοήθεις νόσους δεν συμπεριελήφθησαν σ' αυτές τις κλινικές δοκιμές. Σε μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς, σημειώθηκε αύξηση λεμφωμάτων και όγκων του μαστού. Η κλινική σημασία της παρατήρησης αυτής είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός ρόλος του abatacept στην ανάπτυξη κακοήθων νόσων στον άνθρωπο, περιλαμβανομένου του λεμφώματος, είναι άγνωστος. Έχουν υπάρξει αναφορές μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος για όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνους με παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του δέρματος.

### *Εμβολιασμοί*

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ORENCIA μπορούν να δεχτούν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός από ζώντα εμβόλια. Δεν πρέπει να χορηγούνται ζώντα εμβόλια ταυτόχρονα με το abatacept ή εντός 3 μηνών από τη διακοπή του. Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό

σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του abatacept, είναι δυνατό να αμβλύνουν την αποτελεσματικότητα ορισμένων ανοσοποιήσεων.

Συνιστάται οι ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα να έχουν λάβει όλους τους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης πριν την έναρξη της θεραπείας με ORENCIA (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Ένα σύνολο 404 ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 67 ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω, έλαβαν abatacept σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Παρατηρήθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα στους ασθενείς αυτούς και στους νεότερους ασθενείς. Οι συχνότερες εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης και κακοήθους νόσου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μεταξύ των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών που έλαβαν abatacept, ήταν υψηλότερες από εκείνες των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών. Δεδομένου ότι η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων και κακοήθων νόσων στους ηλικιωμένους είναι γενικά υψηλότερη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεραπεία ηλικιωμένων ατόμων (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Αυτοάνοσες διαδικασίες

Υπάρχει το θεωρητικό ζήτημα, ότι η θεραπεία με abatacept θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο αυτοάνοσων διαδικασιών σε ενήλικες και παιδιά, για παράδειγμα επιδείνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η θεραπεία με abatacept δεν προκάλεσε αυξημένο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων, όπως αντιτυρηνικών και αντι-dsDNA αντισωμάτων, σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3).

#### Εξετάσεις γλυκόζης αίματος

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μαλτόζη είναι πιθανό να επηρεάσουν τις τιμές των συσκευών μέτρησης γλυκόζης, που χρησιμοποιούν ταινίες ελέγχου με glucose dehydrogenase pyrogalloliquinolonequinone (GDH-PQQ). Οι συσκευές μέτρησης γλυκόζης με βάση την GDH-PQQ είναι πιθανό να αντιδράσουν με τη μαλτόζη που περιέχεται στο ORENCIA, με αποτέλεσμα ψευδώς αυξημένες τιμές γλυκόζης την ημέρα της έγχυσης. Όταν χορηγείται ORENCIA σε ασθενείς που χρειάζονται μέτρηση γλυκόζης αίματος, πρέπει να γίνονται συστάσεις για να διερευνηθεί η χρήση μεθόδων που δεν αντιδρούν με τη μαλτόζη, όπως εκείνες που βασίζονται στο glucose dehydrogenase nicotine adenine dinucleotide (GDH-NAD), την οξειδάση της γλυκόζης, ή μεθόδους με βάση την εξοκινάση της γλυκόζης.

#### Ασθενείς με ελεγχόμενη διατροφή σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 34,5 mg νατρίου ανά μέγιστη δόση 4 φιαλιδίων (8,625 mg νατρίου ανά φιαλίδιο), που ισοδυναμούν με το 1,7% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Συνδυασμός με TNF-αναστολείς

Η εμπειρία με τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με TNF-αναστολείς είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.1). Ενώ οι TNF-αναστολείς δεν επηρέασαν την κάθαρση του abatacept σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονη αγωγή με abatacept και

TNF-αναστολείς εμφάνισαν περισσότερες λοιμώξεις και σοβαρές λοιμώξεις σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο TNF-αναστολείς. Επομένως, δε συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με abatacept και TNF-αναστολέα.

#### Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν προσδιόρισε κάποια επίδραση της μεθοτρεξάτης, των ΜΣΑΦ και των κορτικοστεροειδών, στην κάθαρση του abatacept (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δεν επισημάνθηκαν σημαντικά ζητήματα ασφάλειας από τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, ή λεφλουνομίδη.

#### Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και με εμβολιασμούς

Η συγχρόνηση του abatacept με βιολογικούς ανοσοκατασταλτικούς ή ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες θα μπορούσε να ενισχύσει τις επιδράσεις του abatacept στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η τεκμηρίωση για την εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του abatacept σε συνδυασμό με anakinra ή rituximab είναι ανεπαρκής (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Εμβολιασμοί

Δεν πρέπει να χορηγούνται ζώντα εμβόλια ταυτόχρονα με το abatacept ή εντός 3 μηνών από τη διακοπή του. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από άτομα που λαμβάνουν ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν abatacept. Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του abatacept, είναι δυνατό να αμβλύνουν την αποτελεσματικότητα ορισμένων ανοσοποιήσεων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).

Διερευνητικές μελέτες για να εκτιμηθεί η επίδραση του abatacept στην ανταπόκριση των αντισωμάτων στον εμβολιασμό σε υγιή άτομα, καθώς και η ανταπόκριση των αντισωμάτων στον ιό της γρίπης και του πνευμονιόκοκκου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, πρότειναν ότι το abatacept μπορεί να αμβλύνει την αποτελεσματικότητα της ανοσολογικής ανταπόκρισης, αλλά δεν αναστέλλει σημαντικά την ικανότητα να αναπτύξουν κλινικά σημαντική ή θετική ανοσοαπόκριση.

Το abatacept αξιολογήθηκε σε μια ανοικτή μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους είχε χορηγηθεί το 23-δύναμο εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου. Μετά τον εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου, 62 από τους 112 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept ήταν σε θέση να πετύχουν μια επαρκή ανοσολογική ανταπόκριση, με τουλάχιστον 2-πλάσια αύξηση στους τίτλους των αντισωμάτων στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου.

Το abatacept επίσης αξιολογήθηκε σε μια ανοικτή μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους είχε χορηγηθεί το τριδύναμο εμβόλιο κατά του ιού της εποχικής γρίπης. Μετά τον αντιγριπικό εμβολιασμό, 73 από τους 119 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν είχαν προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων, ήταν σε θέση να πετύχουν μια επαρκή ανοσολογική ανταπόκριση, με τουλάχιστον 4-πλάσια αύξηση στους τίτλους των αντισωμάτων στο τριδύναμο εμβόλιο κατά της γρίπης.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του abatacept σε έγκυες γυναίκες. Σε προ-κλινικές μελέτες ανάπτυξης εμβρύων-νεογνών, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δόσεις έως 29 φορές επί την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg με βάση την AUC. Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού σε δόση 11 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg με βάση την AUC (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το ORENCIA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας χρήζει θεραπείας με abatacept. Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως 14 εβδομάδες μετά από την τελευταία δόση του abatacept.

Το abatacept ενδέχεται να διασχίζει τον πλακούντα και να εισέρχεται στον ορό των βρεφών που γεννιούνται από γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με abatacept κατά τη διάρκεια της κύησης. Κατά συνέπεια, αυτά τα βρέφη ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Η ασφάλεια της χορήγησης εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς σε βρέφη που έχουν εκτεθεί στο abatacept *ενδομήτρια* είναι άγνωστη. Η χορήγηση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς σε βρέφη που έχουν εκτεθεί στο abatacept *ενδομήτρια* δεν συνιστάται για 14 εβδομάδες μετά την τελευταία έκθεση της μητέρας στο abatacept κατά τη διάρκεια της κύησης.

### Θηλασμός

Έχει διαπιστωθεί η παρουσία του abatacept στο γάλα αρουραίων.

Είναι άγνωστο κατά πόσον το abatacept εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA και έως 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με abatacept.

### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την πιθανή επίδραση του abatacept στην ανθρώπινη γονιμότητα.

Στους αρουραίους το abatacept δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Με βάση το μηχανισμό δράσης του, το abatacept αναμένεται να μην έχει καμία ή να έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, η ζάλη και η μειωμένη οπτική οξύτητα έχουν αναφερθεί ως συχνές και όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αντίστοιχα από ασθενείς στη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA, συνεπώς εάν ένας ασθενής εμφανίσει τέτοια συμπτώματα, η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων θα πρέπει να αποφεύγονται.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Το abatacept έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (2.653 ασθενείς με abatacept, 1.485 με εικονικό φάρμακο).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές με το χορηγούμενο abatacept, ανεπιθύμητες ενέργειες (ARs) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 49,4% των ασθενών που έλαβαν abatacept και 45,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 5\%$ ) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν abatacept ήταν κεφαλαλγία, ναυτία, και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της παραρρινοκολπίτιδας). Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (ARs) ήταν 3,0% για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 2,0% για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

## Περίληψη του προφίλ ασφαλείας στην ψωριασική αρθρίτιδα

Το abatacept έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές (341 ασθενείς με abatacept, 253 ασθενείς με εικονικό φάρμακο) (βλέπε παράγραφο 5.1). Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου διάρκειας 24 εβδομάδων στη μεγαλύτερη μελέτη PsA-II, το ποσοστό των ασθενών με ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιο στις ομάδες θεραπείας του abatacept και του εικονικού φαρμάκου (15,5% και 11,4%, αντίστοιχα). Σε καμία ομάδα θεραπείας δεν εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποσοστό  $\geq 2\%$  κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου των 24 εβδομάδων. Το συνολικό προφίλ ασφαλείας ήταν συγκρίσιμο μεταξύ των μελετών PsA-I και PsA-II και σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (Πίνακας 2).

### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον Πίνακα 2 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές και σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία, οι οποίες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα, με βάση την ακόλουθη ταξινόμηση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 2:     Ανεπιθύμητες ενέργειες**

|                                                                               |             |                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                                    | Πολύ Συχνές | Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης της τραχειίτιδας, ρινοφαρυγγίτιδας και παραρινοκολπίτιδας)                                                                               |
|                                                                               | Συχνές      | Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης της βρογχίτιδας), ουρολοίμωξη, λοιμώξεις από έρπη (περιλαμβανομένου του απλού έρπη, επιχείλιου έρπη και έρπη ζωστήρα), πνευμονία, γρίπη |
|                                                                               | Όχι συχνές  | Οδοντική λοίμωξη, ονυχομυκητίαση, σηψαιμία, λοιμώξεις του μυοσκελετικού, δερματικό απόστημα, πυελονεφρίτιδα, ρινίτιδα, ωτίτιδα                                                                           |
|                                                                               | Σπάνιες     | Φυματίωση, βακτηριαιμία, λοίμωξη του γαστρεντερικού, πυελική φλεγμονώδη νόσο                                                                                                                             |
| Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων) | Όχι συχνές  | Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα, θήλωμα του δέρματος                                                                                                                                                           |
|                                                                               | Σπάνιες     | Λέμφωμα, κακοήθες νεόπλασμα πνεύμονα, καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο                                                                                                                                    |
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος                            | Όχι συχνές  | Θρομβοπενία, λευκοπενία                                                                                                                                                                                  |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                      | Όχι συχνές  | Υπερευαισθησία                                                                                                                                                                                           |

|                                                                  |            |                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ψυχιατρικές διαταραχές                                           | Όχι συχνές | Κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου (περιλαμβανομένης της αϋπνίας)                                             |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                               | Συχνές     | Κεφαλαλγία, ζάλη                                                                                             |
|                                                                  | Όχι συχνές | Ημικρανία, παραισθησία                                                                                       |
| Διαταραχές του οφθαλμού                                          | Όχι συχνές | Επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, οπτική οξύτητα μειωμένη                                                          |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου                           | Όχι συχνές | Τλιγγος                                                                                                      |
| Καρδιακές διαταραχές                                             | Όχι συχνές | Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία                                                                      |
| Αγγειακές διαταραχές                                             | Συχνές     | Υπέρταση, αρτηριακή πίεση αυξημένη                                                                           |
|                                                                  | Όχι συχνές | Υπόταση, εξάψεις, έξαψη, αγγειίτιδα, αρτηριακή πίεση μειωμένη                                                |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου  | Συχνές     | Βήχας                                                                                                        |
|                                                                  | Όχι συχνές | Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε παρόξυνση, βρογχόσπασμος, συριγμός, δύσπνοια συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού |
| Γαστρεντερικές διαταραχές                                        | Συχνές     | Κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία, εξέλκωση του στόματος, αφθώδης στοματίτιδα, έμετος               |
|                                                                  | Όχι συχνές | Γαστρίτιδα                                                                                                   |
| Ηπατοχολικές διαταραχές                                          | Συχνές     | Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική (περιλαμβανομένης της αύξησης τρανσαμινασών)                   |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                  | Συχνές     | Εξάνθημα (περιλαμβανομένης της δερματίτιδας)                                                                 |
|                                                                  | Όχι συχνές | Αυξημένη τάση εκχυμώσεων, ξηροδερμία, αλωπεκία, κνησμός, κνίδωση, ψωρίαση, ακμή, ερύθημα, υπερίδρωση         |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Όχι συχνές | Αρθραλγία, πόνος σε άκρο                                                                                     |

|                                                         |                      |                                                                  |
|---------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Όχι συχνές           | Αμηνόρροια, μηνορραγία                                           |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης   | Συχνές<br>Όχι συχνές | Κόπωση, εξασθένιση<br>Γριπώδης συνδρομή, σωματικό βάρος αυξημένο |

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Λοιμώξεις*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές με abatacept, λοιμώξεις πιθανώς τουλάχιστον σχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 22,7% των ασθενών που έλαβαν abatacept και στο 20,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σοβαρές λοιμώξεις πιθανώς τουλάχιστον σχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 1,5% των ασθενών που έλαβαν abatacept και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο τύπος των σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοιος μεταξύ των ομάδων θεραπείας με abatacept και εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι συχνότητες εμφάνισης (95% CI) σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,0 (2,3, 3,8) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 2,3 (1,5, 3,3) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στις διπλά τυφλές μελέτες.

Στο συνολικό χρονικό διάστημα σε κλινικές δοκιμές σε 7.044 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 20.510 έτη ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν 2,4 ανά 100 έτη-ασθενών και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης παρέμεινε σταθερή.

##### *Κακοήθειες νόσοι*

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, κακοήθειες νόσοι αναφέρθηκαν σε 1,2% (31/2,653) των ασθενών που έλαβαν abatacept, και σε 0,9% (14/1,485) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι συχνότητες εμφάνισης των κακοηθών νόσων ήταν 1,3 (0,9, 1,9) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 1,1 (0,6, 1,9) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στο συνολικό χρονικό διάστημα 7.044 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 21.011 έτη ασθενών (από τους οποίους περισσότεροι από 1.000 λάμβαναν αγωγή με abatacept για πάνω από 5 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας ήταν 1,2 (1,1, 1,4) ανά 100 έτη ασθενών, και οι ετήσιες συχνότητες εμφάνισης παρέμειναν σταθερές.

Η πιο συχνά αναφερόμενη κακοήθεια στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές ήταν ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, 0,6 (0,3, 1,0) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 0,4 (0,1, 0,9) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 0,5 (0,4, 0,6) ανά 100 έτη ασθενών στη συνολική χρονική περίοδο.

Ο συχνότερα αναφερόμενος καρκίνος οργάνου στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα 0,17 (0,05, 0,43) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept, 0 για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 0,12 (0,08, 0,17) ανά 100 έτη ασθενών στο συνολικό χρονικό διάστημα. Η συχνότερη αιματολογική κακοήθεια ήταν το λέμφωμα 0,04 (0, 0,24) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept, 0 για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 0,06 (0,03, 0,1) ανά 100 έτη ασθενών στο συνολικό χρονικό διάστημα.

Στοιχεία μητρώου από τη Δανία και τη Σουηδία έχουν αναφέρει υψηλότερο κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με abatacept σε σύγκριση με άλλα DMARD. Στη Δανία, τα τυποποιημένα ποσοστά επίπτωσης (IR) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (SCC) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept ( $n = 1.280$ ) ήταν 0,86/100 έτη ασθενών (95% CI 0,66-1,11) και 0,21/100 έτη ασθενών (95% CI 0,12-0,36), και τα προσαρμοσμένα ως προς την ηλικία, το φύλο και το ιατρικό ιστορικό πηλίκια κινδύνου (HR) για το BCC και το SCC σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept ήταν 1,49 (95% CI 1,07-2,09) και 2,49 (1,26-4,91) σε σύγκριση με τα στοχευμένα DMARD ( $n = 9.256$ ). Στα δεδομένα από τη Σουηδία, τα IR στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept ( $n = 5.052$ ) ήταν 1,13/100 έτη ασθενών (95% CI 1,01-1,26) και 0,38/100 έτη ασθενών (95% CI 0,32-0,46) για το BCC και το SCC και τα αντίστοιχα προσαρμοσμένα HR ήταν 1,11 (95% CI 0,98-1,25) και 1,61 (95% CI 1,29-1,99) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν βιολογικά/στοχευμένα DMARD ( $n = 43.096$ ). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept έτειναν να έχουν πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα και υψηλότερο φορτίο συννοσηρότητας κατά την έναρξη. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος άλλων κακοηθειών σε αυτά τα δεδομένα μητρώου.

#### *Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση*

Τα σχετιζόμενα με την έγχυση οξέα συμβάματα (ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν εντός 1 ώρας από την έναρξη της έγχυσης) σε επτά ομαδοποιημένες μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης (για μελέτες II, III, IV και V βλέπε παράγραφο 5.1), ήταν συχνότερα για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5,2% για το abatacept, 3,7% για το εικονικό φάρμακο). Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια με το abatacept (1-2%) ήταν η ζάλη.

Στα σχετιζόμενα με την έγχυση οξέα συμβάματα, που αναφέρθηκαν σε  $> 0,1\%$  και  $\leq 1\%$  των ασθενών οι οποίοι έλαβαν abatacept, συμπεριλαμβάνονταν καρδιοαναπνευστικά συμπτώματα όπως υπόταση, μειωμένη αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμος και δύσπνοια άλλα συμπτώματα περιέλαβαν μυαλγία, ναυτία, ερύθημα, έξαψη, κνίδωση, υπερευαισθησία, κνησμό, συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, θωρακική δυσφορία, ρίγη, εξαγγείωση στο σημείο της έγχυσης, άλγος στο σημείο της έγχυσης, οίδημα στο σημείο της έγχυσης, σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση και εξάνθημα. Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης.

Τα επεισόδια αναφυλαξίας, παρέμειναν σπάνια κατά τη διάρκεια των διπλά-τυφλών και της συνολικής χρονικής περιόδου. Υπερευαισθησία αναφέρθηκε όχι συχνά. Άλλες αντιδράσεις πιθανά σχετιζόμενες με υπερευαισθησία στο φαρμακευτικό προϊόν όπως υπόταση, κνίδωση και δύσπνοια, που εμφανίστηκαν εντός 24 ωρών από την έγχυση με ORENCIA, ήταν όχι συχνές.

Διακοπή λόγω οξείας αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση εμφανίστηκε σε 0,3% των ασθενών που έλαβαν abatacept και σε 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)*

Στη μελέτη IV, υπήρχαν 37 ασθενείς με ΧΑΠ, που έλαβαν ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept και 17, που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν abatacept, ανέπτυξαν ανεπιθύμητες ενέργειες συχνότερα από εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (51,4% έναντι 47,1%, αντίστοιχα). Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος εμφανίστηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν abatacept, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (10,8% έναντι 5,9%, αντίστοιχα)· αυτές περιελάμβαναν παρόξυνση της ΧΑΠ και δύσπνοια. Υψηλότερο ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ, που έλαβαν abatacept σε σχέση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ανέπτυξαν σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (5,4% έναντι 0%), συμπεριλαμβανομένης της παρόξυνσης της ΧΑΠ (1 από 37 ασθενείς [2,7%]) και βρογχίτιδας (1 από 37 ασθενείς [2,7%]).

#### *Αυτοάνοσες διαδικασίες*

Η θεραπεία με abatacept δεν προκάλεσε αυξημένο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων, όπως αντιπυρηνικών και αντι-dsDNA αντισωμάτων, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Η συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσων δυσλειτουργιών στους ασθενείς που έλαβαν abatacept κατά την διπλά τυφλή περίοδο ήταν 8,8 (7,6, 10,1) ανά 100 ατομικά έτη έκθεσης και για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν 9,6 (7,9, 11,5) ανά 100 ατομικά έτη έκθεσης. Η συχνότητα εμφάνισης στους ασθενείς που έλαβαν abatacept ήταν 3,8 ανά 100 ατομικά έτη στη συνολική χρονική περίοδο. Οι πιο συχνά αναφερόμενες διαταραχές σχετιζόμενες με την ανοσία διαφορετικές από την ένδειξη που μελετάται κατά την συνολική χρονική περίοδο ήταν η ψωρίαση, η αγγειίτιδα, το ρευματικό οξίδιο και το σύνδρομο Sjogren.

#### *Ανοσογονικότητα*

Αντισώματα κατευθυνόμενα προς το μόριο του abatacept προσδιορίστηκαν μέσω τεχνικών ELISA σε 3.985 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, που έλαβαν abatacept για διάστημα έως 8 ετών. Εκατόν ογδόντα επτά από τους 3.877 (4,8%) ασθενείς ανέπτυξαν anti-abatacept αντισώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που εξετάστηκε η παρουσία anti-abatacept αντισωμάτων μετά τη διακοπή του abatacept(> 42 ημέρες μετά την τελευταία δόση), 103 από 1.888 (5,5%) ήταν οροθετικοί.

Δείγματα με επιβεβαιωμένη δραστικότητα σύνδεσης στο CTLA-4 αναλύθηκαν για την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Είκοσι δύο από 48 αξιολογήσιμους ασθενείς έδειξαν σημαντική δραστηριότητα εξουδετέρωσης. Η πιθανή κλινική σημασία της ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων δεν είναι γνωστή.

Συνολικά, δεν υπήρξε προφανής συσχετισμός μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών που ανέπτυξαν αντισώματα, ήταν πολύ περιορισμένος προκειμένου να γίνει οριστική εκτίμηση. Δεδομένου ότι οι αναλύσεις ανοσογονικότητας είναι εξειδικευμένες για κάθε προϊόν, δεν ενδείκνυται η σύγκριση του ποσοστού ανάπτυξης αντισωμάτων με εκείνον άλλων προϊόντων.

#### *Πληροφορίες ασφάλειας σχετικές με τη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία*

Το abatacept είναι ο πρώτος εκλεκτικός τροποποιητής της συνδιέγερσης. Πληροφορίες για τη σχετική ασφάλεια έναντι του infliximab από μια κλινική δοκιμή, συνοψίζονται περιληπτικά στην παράγραφο 5.1.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το abatacept έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ρJIA σε δύο κλινικές δοκιμές (μελέτη ρJIA SC και μελέτη ρJIA IV). Στη μελέτη ρJIA SC συμπεριλήφθηκαν 46 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών και 173 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 6 έως 17 ετών. Στη μελέτη ρJIA IV συμπεριλήφθηκαν 190 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 6 έως 17 ετών. Κατά τη διάρκεια της πρώτης 4-μηνιας ανοικτής περιόδου, το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους 409 ασθενείς με ρJIA ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στο πληθυσμό με PA με τις ακόλουθες εξαιρέσεις στους ασθενείς με ρJIA:

- Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: πυρεξία
- Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: αιματοουρία, ωτίτιδα (μέση και εξωτερική).

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Λοιμώξεις*

Οι λοιμώξεις ήταν τα πιο συχνά αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα σε ασθενείς με ρJIA. Τα είδη των λοιμώξεων ήταν σύμφωνα με εκείνα που συχνά παρατηρούνται σε πληθυσμούς εξωτερικών παιδιατρικών ασθενών. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 μηνών της περιόδου θεραπείας με ενδοφλεβίως και υποδορίως χορηγούμενο abatacept σε 409 ασθενείς με ρJIA, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ρινοφαρυγγίτιδα (3,7% των ασθενών) και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (2,9% των ασθενών). Αναφέρθηκαν δύο σοβαρές λοιμώξεις (ανεμοβλογιά και σηψαιμία) κατά τη διάρκεια των αρχικών 4 μηνών θεραπείας με abatacept.

#### *Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση*

Από τους 190 ασθενείς με rJIA που έλαβαν ενδοφλεβίως χορηγούμενο ORENCIA, ένας (0,5%) ασθενής διέκοψε λόγω μη συνεχόμενων αντιδράσεων από την έγχυση, που συνίσταντο σε βρογχόσπασμο και κνίδωση. Κατά τη διάρκεια των Περιόδων A, B και Γ, οξείες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση εμφανίστηκαν με συχνότητα 4%, 2% και 4%, αντίστοιχα, και ήταν σύμφωνες με τα είδη των αντιδράσεων που αναφέρθηκαν σε ενήλικες.

#### *Ανοσογονικότητα*

Αντισώματα κατευθυνόμενα προς ολόκληρο το μόριο του abatacept ή το τμήμα CTLA-4 του abatacept προσδιορίστηκαν μέσω τεχνικών ELISA σε ασθενείς με rJIA μετά από επαναλαμβανόμενη αγωγή με ενδοφλεβίως χορηγούμενο ORENCIA. Το ποσοστό οροθετικότητας ενώ οι ασθενείς λάμβαναν αγωγή abatacept ήταν 0,5% (1/189) κατά την Περίοδο A, 13,0% (7/54) κατά την Περίοδο B, και 12,8% (19/148) κατά την Περίοδο Γ. Για τους ασθενείς της Περιόδου B που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (κατά συνέπεια αποσύρθηκαν από τη μελέτη για διάστημα έως και 6 μηνών) το ποσοστό οροθετικότητας ήταν 40,7% (22/54). Αντισώματα αντι-abatacept ήταν γενικά παροδικά και χαμηλού τίτλου. Η απουσία ταυτόχρονης μεθοτρεξάτης (MTX) δεν φάνηκε να σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό οροθετικότητας στους λήπτες εικονικού φαρμάκου της Περιόδου B. Η παρουσία αντισωμάτων δε σχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες ή αντιδράσεις από την έγχυση, ή με μεταβολές στην αποτελεσματικότητα ή τις συγκεντρώσεις ορού του abatacept. Από τους 54 ασθενείς που αποσύρθηκαν από το ORENCIA κατά τη διπλά-τυφλή περίοδο για διάστημα έως και 6 μηνών, κανένας δεν είχε αντίδραση από την έγχυση με την επανέναρξη του ORENCIA.

#### *Περίοδος μακροχρόνιας επέκτασης*

Κατά τη διάρκεια της περιόδου επέκτασης των μελετών rJIA (20 μήνες στη μελέτη rJIA SC και 5 έτη στη μελέτη rJIA IV), το προφίλ ασφάλειας στους ασθενείς με rJIA ηλικίας 6 έως 17 ετών ήταν συγκρίσιμο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς. Ένας ασθενής διαγνώστηκε με πολλαπλή σκλήρυνση κατά τη διάρκεια της περιόδου επέκτασης της μελέτης rJIA IV. Στην 20 μηνών περίοδο επέκτασης της μελέτης rJIA SC αναφέρθηκε μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών η οποία ήταν λοίμωξη (απόστημα άκρου).

Τα μακροχρόνια δεδομένα για την ασφάλεια στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών με rJIA ήταν περιορισμένα, ωστόσο τα υπάρχοντα στοιχεία δεν αποκάλυψαν οποιεσδήποτε νέες ανησυχίες για την ασφάλεια σε αυτόν τον νεότερο παιδιατρικό πληθυσμό. Κατά τη διάρκεια της αθροιστικής περιόδου των 24 μηνών της μελέτης rJIA SC (βραχυπρόθεσμη περίοδος 4 μηνών συν περίοδος επέκτασης 20 μηνών), αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα λοιμώξεων στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών (87,0%) σε σύγκριση με αυτήν που αναφέρθηκε στην ηλικιακή ομάδα 6 έως 17 ετών (68,2%). Αυτό οφειλόταν κυρίως στις μη σοβαρές λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δόσεις έως 50 mg/kg έχουν χορηγηθεί χωρίς προφανή τοξική επίδραση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA24

Το abatacept είναι πρωτεΐνη σύντηξης, αποτελούμενη από το εξωκυττάριο τμήμα του ανθρώπινου κυτταροτοξικού T-λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4), συνδεδεμένου με τροποποιημένη μοίρα Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1). Το abatacept παρασκευάζεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA από κύτταρα ωοθήκης Κινέζικου hamster.

#### Μηχανισμός δράσης

Το abatacept τροποποιεί εκλεκτικά ένα βασικό μήνυμα συνδιέγερσης, το οποίο απαιτείται για την πλήρη ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, που εκφράζουν τα CD28. Η πλήρης ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων απαιτεί δύο μηνύματα που δίνονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα: την αναγνώριση ενός συγκεκριμένου αντιγόνου από T-κυτταρικό υποδοχέα (μήνυμα 1), καθώς και ένα δεύτερο μήνυμα συνδιέγερσης. Μια σημαντική οδός συνδιέγερσης συνίσταται στη σύνδεση των μορίων CD80 και CD86 της επιφάνειας των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων στον υποδοχέα CD28 των T-λεμφοκυττάρων (μήνυμα 2). Το abatacept αναστέλλει εκλεκτικά αυτήν την οδό συνδιέγερσης μέσω εκλεκτικής σύνδεσης με τα CD80 και CD86. Μελέτες υποδεικνύουν, ότι οι αποκρίσεις των μη εκτεθέντων T-λεμφοκυττάρων επηρεάζονται περισσότερο από το abatacept, παρά από τις αποκρίσεις των T-λεμφοκυττάρων με μνήμη.

Μελέτες *in vitro* και σε μοντέλα ζώων υποδεικνύουν ότι το abatacept τροποποιεί τις εξαρτώμενες από τα T-λεμφοκύτταρα αντισωματικές αποκρίσεις και τη φλεγμονή. *In vitro*, το abatacept εξασθενεί την ενεργοποίηση των ανθρώπινων T-λεμφοκυττάρων, όπως μετρήθηκε από το μειωμένο πολλαπλασιασμό και την παραγωγή κυτοκινών. Το abatacept μειώνει την εξειδικευμένη για το αντιγόνο παραγωγή TNFα, ιντερφερόνης-γ και ιντερλευκίνης-2 από τα T-λεμφοκύτταρα.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Με το abatacept παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα ορού του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2, που είναι δείκτης της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων της ιντερλευκίνης-6 ορού, προϊόντος των ενεργοποιημένων αρθρικών μακροφάγων και των ινοβλαστωειδών αρθροκυττάρων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα του ρευματοειδούς παράγοντα, ενός αυτοαντισώματος που παράγεται από τα κύτταρα του πλάσματος και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, ενός ενεργού παράγοντος της οξείας φάσης της φλεγμονής. Επιπλέον, μειώθηκαν τα επίπεδα ορού της μεταλλοπρωτεϊνίνης-3 της θεμέλιας ουσίας, που επιφέρει αποδόμηση του χόνδρου και ανασχηματισμό του ιστού. Παρατηρήθηκαν επίσης μειώσεις στα επίπεδα του TNFα ορού.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη ρευματοειδή αρθρίτιδα ενηλίκων

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ενδοφλεβίως χορηγούμενου abatacept αξιολογήθηκαν από τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR). Στις Μελέτες I, II, III, V και VI απαιτήθηκε η ύπαρξη τουλάχιστον 12 ευαίσθητων και 10 διογκωμένων αρθρώσεων από τους ασθενείς, κατά την τυχαιοποίηση. Στη μελέτη IV δεν απαιτήθηκε κάποιος συγκεκριμένος αριθμός ευαίσθητων ή διογκωμένων αρθρώσεων.

Στις μελέτες I, II και V, αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept συγκριτικά με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη, που συνέχισαν τη σταθερή τους δόση μεθοτρεξάτης. Επιπλέον, στη μελέτη V διερευνήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του abatacept ή του infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη III αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNF-αναστολέα, όπου ο TNF-αναστολέας διεκόπη πριν την τυχαιοποίηση άλλα

DMARDs επετράπησαν. Στη μελέτη IV αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, στους οποίους απαιτήθηκε επιπρόσθετη παρέμβαση, παρά την υφιστάμενη θεραπεία με μη βιολογικά και/ή βιολογικά DMARDs· συνεχίστηκαν όλα τα DMARDs που χορηγούνταν κατά την ένταξη. Στην μελέτη VI, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept αξιολογήθηκαν σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή μεθοτρεξάτης θετικοί σε Ρευματοειδή Παράγοντα (RF) και/ή αντι-Κυκλικό Κιτρουλινικό Πεπτίδιο 2 (Anti-CCP2 με πρώιμη, διαβρωτική ρευματοειδή αρθρίτιδα ( $\leq 2$  έτη διάρκεια νόσου) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη abatacept με μεθοτρεξάτη ή μεθοτρεξάτης με εικονικό φάρμακο. Η μελέτη SC-II διερεύνησε την σχετική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του abatacept και adalimumab, και τα δύο χορηγούμενα υποδορίως χωρίς ενδοφλέβια δόση φόρτισης και μαζί με MTX, σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρά ενεργή ΡΑ και μια ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με MTX. Στη μελέτη SC-III, το υποδορίως χορηγούμενο abatacept αξιολογήθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX) ή ως μονοθεραπεία, και σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με MTX ως προς την επαγωγή ύφεσης μετά από 12 μήνες θεραπείας, και την πιθανή διατήρηση της ύφεσης άνευ χορήγησης φαρμάκου μετά από πλήρη διακοπή του φαρμάκου, σε ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως MTX με υψηλής ενεργότητας πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέση DAS28-CRP 5,4, μέση διάρκεια συμπτωμάτων μικρότερη των 6,7 μηνών) και παράγοντες κακής πρόγνωσης για ταχέως εξελισσόμενη νόσο (π.χ., αντισώματα έναντι της κιτρουλινικής πρωτεΐνης [ACPA+], με βάση δοκιμασία προσδιορισμού αντισωμάτων έναντι της CCP2, και/ή RF+, διαβρώσεις αρθρώσεων στην έναρξη).

Οι ασθενείς της μελέτης I τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη abatacept 2 ή 10 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου επί 12 μήνες. Οι ασθενείς των Μελετών II, III, IV και VI τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη καθορισμένης δόσης abatacept περίπου 10 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου επί 12 (μελέτες II, IV και VI) ή 6 μήνες (μελέτη III). Η δόση του abatacept ήταν 500 mg για ασθενείς βάρους μικρότερου των 60 kg, 750 mg για ασθενείς βάρους 60 έως 100 kg, και 1.000 mg για ασθενείς βάρους άνω των 100 kg. Οι ασθενείς της μελέτης V τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη της ίδιας αυτής καθορισμένης δόσης abatacept ή 3 mg/kg infliximab ή εικονικού φαρμάκου επί 6 μήνες. Η Μελέτη V συνεχίστηκε για 6 επιπλέον μήνες μόνο με τις ομάδες του abatacept και του infliximab.

Οι Μελέτες I, II, III, IV, V, VI, SC-II και SC-III συμπεριέλαβαν 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 646 και 351 ενήλικες ασθενείς, αντίστοιχα.

### Κλινική ανταπόκριση

#### *Ανταπόκριση κατά ACR*

Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν abatacept και επέτυχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 20, 50 και 70 στη μελέτη II (ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη), στη μελέτη III (ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNF-αναστολέα) και στη μελέτη VI (ασθενείς που δεν έχουν λάβει αγωγή με μεθοτρεξάτη) παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Στους ασθενείς που έλαβαν abatacept στις μελέτες II και III, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ανταπόκριση ACR 20 έναντι του εικονικού φαρμάκου, μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (ημέρα 15) και αυτή η βελτίωση παρέμεινε σημαντική καθόλη τη διάρκεια των μελετών. Στη μελέτη VI, στις 29 ημέρες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ACR 20 ανταπόκριση των ασθενών που έλαβαν αγωγή abatacept με μεθοτρεξάτη έναντι ασθενών που έλαβαν αγωγή μεθοτρεξάτης με εικονικό φάρμακο και αυτή διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Στη μελέτη II, το 43% των ασθενών που δεν επέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 στους 6 μήνες, ανέπτυσαν ανταπόκριση ACR 20 στους 12 μήνες.

**Πίνακας 3: Κλινικές ανταποκρίσεις σε ελεγχόμενες δοκιμές**

| Ποσοστό ασθενών                                  |                                        |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                  | Απουσία αγωγής με MTX                  |                                  | Ανεπαρκής ανταπόκριση σε MTX           |                                  | Ανεπαρκής ανταπόκριση σε TNF-Αναστολέα                 |                                                  |
|                                                  | Μελέτη VI                              |                                  | Μελέτη II                              |                                  | Μελέτη III                                             |                                                  |
| Ποσοστό Ανταπόκρισης                             | Abatacept <sup>α</sup> +MTX<br>n = 256 | Εικονικό φάρμακο +MTX<br>n = 253 | Abatacept <sup>α</sup> +MTX<br>n = 424 | Εικονικό φάρμακο +MTX<br>n = 214 | Abatacept <sup>α</sup> +DMARDs <sup>β</sup><br>n = 256 | Εικονικό φάρμακο +DMARDs <sup>β</sup><br>n = 133 |
| <b>ACR 20</b>                                    |                                        |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  |
| Ημέρα 15                                         | 24%                                    | 18%                              | 23%*                                   | 14%                              | 18%**                                                  | 5%                                               |
| Μήνας 3                                          | 64% <sup>††</sup>                      | 53%                              | 62%***                                 | 37%                              | 46%***                                                 | 18%                                              |
| Μήνας 6                                          | 75% <sup>†</sup>                       | 62%                              | 68%***                                 | 40%                              | 50%***                                                 | 20%                                              |
| Μήνας 12                                         | 76% <sup>‡</sup>                       | 62%                              | 73%***                                 | 40%                              | NA <sup>δ</sup>                                        | NA <sup>δ</sup>                                  |
| <b>ACR 50</b>                                    |                                        |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  |
| Μήνας 3                                          | 40% <sup>‡</sup>                       | 23%                              | 32%***                                 | 8%                               | 18%**                                                  | 6%                                               |
| Μήνας 6                                          | 53% <sup>‡</sup>                       | 38%                              | 40%***                                 | 17%                              | 20%***                                                 | 4%                                               |
| Μήνας 12                                         | 57% <sup>‡</sup>                       | 42%                              | 48%***                                 | 18%                              | NA <sup>δ</sup>                                        | NA <sup>δ</sup>                                  |
| <b>ACR 70</b>                                    |                                        |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  |
| Μήνας 3                                          | 19% <sup>†</sup>                       | 10%                              | 13%***                                 | 3%                               | 6% <sup>††</sup>                                       | 1%                                               |
| Μήνας 6                                          | 32% <sup>†</sup>                       | 20%                              | 20%***                                 | 7%                               | 10%**                                                  | 2%                                               |
| Μήνας 12                                         | 43% <sup>‡</sup>                       | 27%                              | 29%***                                 | 6%                               | NA <sup>δ</sup>                                        | NA <sup>δ</sup>                                  |
| <b>Σημαντική Κλινική Ανταπόκριση<sup>γ</sup></b> | 27% <sup>‡</sup>                       | 12%                              | 14%***                                 | 2%                               | NA <sup>δ</sup>                                        | NA <sup>δ</sup>                                  |
| <b>DAS28-CRP Ύφεση<sup>ε</sup></b>               |                                        |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  |
| Μήνας 6                                          | 28% <sup>‡</sup>                       | 15%                              | NA                                     | NA                               | NA                                                     | NA                                               |
| Μήνας 12                                         | 41% <sup>‡</sup>                       | 23%                              | NA                                     | NA                               | NA                                                     | NA                                               |

\* p < 0,05, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.

\*\* p < 0,01, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.

\*\*\* p < 0,001, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.

<sup>†</sup> p < 0,01, abatacept με MTX έναντι MTX με εικονικό φάρμακο

<sup>‡</sup> p < 0,001, abatacept με MTX έναντι MTX με εικονικό φάρμακο

<sup>††</sup> p < 0,05, abatacept με MTX έναντι MTX με εικονικό φάρμακο

<sup>α</sup> Καθορισμένη δόση περίπου 10 mg/kg (βλέπε παράγραφο 4.2).

<sup>β</sup> Συγχρόνως χορηγούμενα DMARDs περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: μεθοτρεξάτη, χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, αζαθειοπρίνη, χρυσός και anakinra.

<sup>γ</sup> Σημαντική κλινική ανταπόκριση καθορίζεται ως επίτευξη ανταπόκρισης ACR 70 για συνεχόμενη περίοδο 6 μηνών.

<sup>δ</sup> Μετά από 6 μήνες, δόθηκε στους ασθενείς η προοπτική ένταξης σε ανοιχτή μελέτη.

<sup>ε</sup> DAS28-CRP Ύφεση καθορίζεται σαν DAS28-CRP βαθμολογία < 2,6

Στην ανοιχτή φάση επέκτασης των μελετών I, II, III και VI, παρατηρήθηκαν ανθεκτικές και παρατεταμένες ανταποκρίσεις ACR 20, 50 και 70, στα 7 χρόνια, 5 χρόνια, 5 χρόνια και 2 χρόνια χορήγησης abatacept αντίστοιχα. Στη μελέτη I, αξιολογήθηκαν ανταποκρίσεις ACR στα 7 χρόνια σε 43 ασθενείς με 72% ανταπόκριση ACR 20, 58% ανταπόκριση ACR 50, και 44% ανταπόκριση ACR 70. Στη Μελέτη II, αξιολογήθηκαν ανταποκρίσεις ACR στα 5 χρόνια σε 270 ασθενείς με 84% ανταπόκριση ACR 20, 61% ανταπόκριση ACR 50 και 40% ανταπόκριση ACR 70. Στη Μελέτη III,

ανταποκρίσεις ACR αξιολογήθηκαν στα 5 χρόνια σε 91 ασθενείς, με 74% ανταπόκριση ACR 20, 51% ανταπόκριση ACR 50 και 23% ανταπόκριση ACR 70. Στη Μελέτη VI, αξιολογήθηκαν οι ανταποκρίσεις ACR στα 2 χρόνια σε 232 ασθενείς με 85% ανταπόκριση ACR 20, 74% ανταπόκριση ACR 50 και 54% ανταπόκριση ACR 70.

Με το abatacept παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για άλλες παραμέτρους ενεργότητας της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, που δεν περιλαμβάνονται στα κριτήρια ανταπόκρισης κατά ACR, όπως η πρωινή δυσκαμψία.

#### *Ανταπόκριση κατά DAS28*

Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε επίσης με χρήση της κλίμακας Disease Activity Score 28. Στις μελέτες II, III, V και VI υπήρξε σημαντική βελτίωση της DAS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή το φάρμακο σύγκρισης.

Στη μελέτη VI, η οποία περιελάμβανε μόνο ενήλικες, ένα σημαντικά μεγαλύτερο μέρος των ασθενών στην ομάδα abatacept συν μεθοτρεξάτη (41%) επέτυχε ύφεση κατά DAS28 (CRP) (βαθμολογία < 2,6) έναντι της ομάδας μεθοτρεξάτης συν εικονικού φαρμάκου (23%) στο έτος 1. Η ανταπόκριση στο έτος 1 στην ομάδα abatacept διατηρήθηκε κατά το έτος 2.

Στην υπομελέτη της μελέτης VI, ασθενείς που είχαν επιτύχει ύφεση στα 2 έτη (DAS 28 ESR < 2,6) και μετά από θεραπεία με abatacept για τουλάχιστον 1 έτος στη μελέτη VI, επιλέχθηκαν για να εισαχθούν σε μια υπομελέτη. Στην υπομελέτη, 108 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με 1:1 διπλά τυφλή μεθοδολογία ώστε να λάβουν abatacept σε δόσεις περίπου 10 mg/kg (ABA 10) ή 5 mg/kg (ABA 5). Μετά από 1 έτος θεραπείας, η διατήρηση της ύφεσης εκτιμήθηκε από την υποτροπή της νόσου. Ο χρόνος και η αναλογία των ασθενών με την υποτροπή της νόσου που παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων ήταν παρόμοια.

#### *Μελέτη V: abatacept ή infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου*

Διεξήχθη μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του abatacept ή του infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη (μελέτη V). Το κύριο τελικό σημείο ήταν η μέση μεταβολή της ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς που έλαβαν abatacept στους 6 μήνες, σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με επακόλουθη διπλά-τυφλή αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του abatacept και του infliximab στους 12 μήνες. Με το abatacept και το infliximab παρατηρήθηκαν υψηλότερες βελτιώσεις ( $p < 0,001$ ) της DAS28 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στους έξι μήνες, κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση της δοκιμής τα αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων του abatacept και του infliximab ήταν παρόμοια. Οι ανταποκρίσεις ACR στη μελέτη V συμφωνούν με τη βαθμολογία DAS28. Στους 12 μήνες παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση με το abatacept. Στους 6 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 48,1% (75), 52,1% (86), και 51,8% (57) και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 1,3% (2), 4,2% (7) και 2,7% (3) για τις ομάδες του abatacept, του infliximab και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στους 12 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 59,6% (93), 68,5% (113), και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 1,9% (3) και 8,5% (14) για τις ομάδες του abatacept και του infliximab, αντίστοιχα. Η περίοδος ανοιχτής φάσης της μελέτης παρείχε την αξιολόγηση της δυνατότητας του abatacept να διατηρήσει την αποτελεσματικότητα για τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά στο abatacept και την ανταπόκριση στην αποτελεσματικότητα εκείνων των ασθενών που έγινε αλλαγή σε abatacept μετά από την θεραπεία με το infliximab. Η μείωση από τη αρχική τιμή του μέσου DAS28 στην ημέρα 365 (-3,06) διατηρήθηκε έως την ημέρα 729 (-3,34) σε εκείνους τους ασθενείς που συνέχισαν με το abatacept. Στους ασθενείς που έλαβαν αρχικά infliximab και έγινε αλλαγή έπειτα σε abatacept, η μείωση του μέσου DAS28 από τη αρχική τιμή ήταν 3,29 στην ημέρα 729 και 2,48 στην ημέρα 365.

#### *Μελέτη SC-II: abatacept έναντι adalimumab*

Μια τυχαιοποιημένη, μονά (ερευνητής) - τυφλή, μη-κατωτερότητας μελέτη διεξήχθη για να αξιολογήσει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας δόσης υποδόριου (SC) abatacept χωρίς δόση φόρτισης ενδοφλέβιου (IV) abatacept έναντι οποιασδήποτε άλλης εβδομαδιαίας δόσης υποδόριου adalimumab, και τα δύο μαζί με MTX, σε ασθενείς με μια ανεπαρκή ανταπόκριση

στην methotrexate (μελέτη SC-II). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο έδειξε μη κατωτερότητα (προκαθορισμένο περιθώριο 12%) της ACR 20 ανταπόκρισης μετά από 12 μήνες θεραπείας, 64,8% (206/318) για την ομάδα abatacept SC και 63,4% (208/328) για την ομάδα adalimumab SC, η θεραπευτική διαφορά ήταν 1,8% [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): -5,6, 9,2], με συγκρίσιμες ανταποκρίσεις σε όλο το διάστημα των 24 μηνών. Οι αντίστοιχες τιμές για ACR 20 στους 24 μήνες ήταν 59,7% (190/318) για την ομάδα abatacept SC και 60,1% (197/328) για την ομάδα adalimumab SC. Οι αντίστοιχες τιμές για ACR 50 και ACR 70 στους 12 μήνες και 24 μήνες ήταν σταθερές και παρόμοιες για το abatacept και το adalimumab. Οι προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές (τυπικό σφάλμα SE) από την αρχική τιμή σε DAS28-CRP ήταν -2,35 (SE 0,08) [95% CI: -2,51, -2,19] και -2,33 (SE 0,08) [95% CI: -2,50, -2,17] στην ομάδα SC abatacept και την ομάδα adalimumab, αντίστοιχα, στους 24 μήνες, με παρόμοιες αλλαγές στην πάροδο του χρόνου. Στους 24 μήνες, 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] των ασθενών στο abatacept και 53,3% (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] των ασθενών στο adalimumab πέτυχαν DAS 28 < 2,6. Η βελτίωση από την αρχική τιμή όπως μετρήθηκε από HAQ-DI στους 24 μήνες και την πάροδο του χρόνου ήταν επίσης παρόμοια μεταξύ abatacept SC και adalimumab SC.

Αξιολογήσεις της ασφάλειας και της δομικής βλάβης διεξήχθησαν στο ένα και τα δύο έτη. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιο μεταξύ των δύο ομάδων κατά την περίοδο των 24 μηνών. Μετά τους 24 μήνες, ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 41,5% (132/318) και 50% (164/328) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία abatacept και adalimumab. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 3,5% (11/318) και 6,1% (20/328) της αντίστοιχης ομάδας. Στους 24 μήνες, 20,8 % (66/318) των ασθενών σε abatacept και 25,3 % (83/328) σε adalimumab είχε διακόψει.

Στην SC-II, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 3,8 % (12/318) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με abatacept SC εβδομαδιαίως, καμία από τις οποίες δεν οδήγησε σε διακοπή και σε 5,8% (19/328) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με adalimumab SC κάθε δεύτερη εβδομάδα, οδηγώντας σε 9 διακοπές στην περίοδο των 24 μηνών.

Η συχνότητα των τοπικών αντιδράσεων της θέσης ένεσης ήταν 3,8% (12/318) και 9,1% (30/328) στους 12 μήνες ( $p=0,006$ ) και 4,1% (13/318) και 10,4% (34/328) στους 24 μήνες για abatacept SC και adalimumab SC, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου της μελέτης, 3,8 % (12/318) και 1,5 % (5/328) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept SC και adalimumab SC αντίστοιχα ανέφεραν αυτοάνοσες διαταραχές ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας (π.χ., ψωρίαση, φαινόμενο Raynaud, οζώδες ερύθημα).

*Μελέτη SC-III: Επαγωγή ύφεσης σε ασθενείς με PA που δεν έχουν λάβει προηγουμένως μεθοτρεξάτη*  
Μία τυχαιοποιημένη και διπλά τυφλή μελέτη αξιολόγησε το abatacept SC σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (abatacept + MTX), τη μονοθεραπεία με abatacept SC ή τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη (ομάδα MTX) ως προς την επαγωγή ύφεσης μετά από 12 μήνες θεραπείας και τη διατήρηση της ύφεσης άνευ χορήγησης φαρμάκου μετά από πλήρη διακοπή του φαρμάκου σε πρωτοθεραπευόμενους με MTX ενήλικες ασθενείς με υψηλής ενεργότητας, πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα και παράγοντες κακής πρόγνωσης. Η πλήρης διακοπή του φαρμάκου οδήγησε σε απώλεια της ύφεσης (επανεμφάνιση ενεργότητας της νόσου) και στα τρία σκέλη θεραπείας (abatacept με μεθοτρεξάτη, μονοθεραπεία με abatacept ή με μεθοτρεξάτη) στην πλειοψηφία των ασθενών (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4: Ποσοστά ύφεσης στο τέλος της φαρμακευτικής θεραπείας και των φάσεων διακοπής του φαρμάκου στη μελέτη SC-III**

| Αριθμός ασθενών                                                                                                               | Abatacept SC+ MTX<br>n = 119 | MTX<br>n = 116 | Abatacept SC<br>n = 116 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------|-------------------------|
| <b>Ποσοστό τυχαιοποιημένων ασθενών με επαγωγή ύφεσης μετά από 12 μήνες θεραπείας</b>                                          |                              |                |                         |
| Ύφεση κατά DAS28 <sup>a</sup>                                                                                                 | 60,9%                        | 45,2%          | 42,5%                   |
| Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)<br>έναντι MTX                                                                                      | 2,01 (1,18, 3,43)            | M/Δ            | 0,92 (0,55, 1,57)       |
| Τιμή P                                                                                                                        | 0,010                        | M/Δ            | M/Δ                     |
| Κλινική ύφεση κατά SDAI <sup>β</sup>                                                                                          | 42,0%                        | 25,0%          | 29,3%                   |
| Εκτίμηση διαφοράς (95% CI)<br>έναντι MTX                                                                                      | 17,02 (4,30, 29,73)          | M/Δ            | 4,31 (-7,98, 16,61)     |
| Κλινική ύφεση με βάση δυαδικές<br>τιμές (Boolean)                                                                             | 37,0%                        | 22,4%          | 26,7%                   |
| Εκτίμηση διαφοράς (95% CI)<br>έναντι MTX                                                                                      | 14,56 (2,19, 26,94)          | M/Δ            | 4,31 (-7,62, 16,24)     |
| <b>Ποσοστό τυχαιοποιημένων ασθενών με ύφεση στους 12 μήνες και στους 18 μήνες<br/>(6 μήνες πλήρους διακοπής του φαρμάκου)</b> |                              |                |                         |
| Ύφεση κατά DAS28 <sup>a</sup>                                                                                                 | 14,8%                        | 7,8%           | 12,4%                   |
| Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)<br>έναντι MTX                                                                                      | 2,51 (1,02, 6,18)            | M/Δ            | 2,04 (0,81, 5,14)       |
| Τιμή P                                                                                                                        | 0,045                        | M/Δ            | M/Δ                     |

<sup>a</sup> Ύφεση κατά DAS28 (DAS28-CRP <2,6)

<sup>β</sup> Κριτήριο SDAI (SDAI ≤ 3,3)

Στη μελέτη SC-III, τα προφίλ ασφάλειας των τριών ομάδων θεραπείας (abatacept + MTX, μονοθεραπεία με abatacept, ομάδα MTX) ήταν συνολικά παρόμοια. Κατά τη 12μηνη περίοδο θεραπείας, ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 44,5% (53/119), στο 41,4% (48/116) και στο 44,0% (51/116) και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 2,5% (3/119), στο 2,6% (3/116) και στο 0,9% (1/116) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία σε κάθε μία από τις τρεις ομάδες θεραπείας, αντίστοιχα. Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 0,8% (1/119), στο 3,4% (4/116) και στο 0% (0/116) των ασθενών.

#### Ακτινολογική ανταπόκριση

Η δομική βλάβη της άρθρωσης εκτιμήθηκε ακτινολογικά εντός μιας περιόδου δύο ετών στις μελέτες II και VI. Τα αποτελέσματα μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη κατά Genant συνολική βαθμολογία Sharp (TSS) και τα στοιχεία της, τη βαθμολογία διάβρωσης και τη βαθμολογία σμίκρυνσης του μεσοδιαστήματος της άρθρωσης (JSN).

Στη μελέτη II, η μέση αρχική τιμή TSS ήταν 31,7 για ασθενείς που έλαβαν abatacept και 33,4 για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μετά από 12 μήνες θεραπείας, ο ρυθμός εξέλιξης της δομικής βλάβης μειώθηκε με abatacept/μεθοτρεξάτη, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο/μεθοτρεξάτη, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Ο ρυθμός εξέλιξης της δομικής βλάβης τον 2ο χρόνο ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε σχέση με εκείνον του 1ου χρόνου για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε abatacept ( $p < 0,0001$ ). Όλοι οι ασθενείς που μπήκαν στη μακροπρόθεσμη επέκταση μετά από 1 χρόνου διπλά-τυφλής θεραπείας έλαβαν θεραπεία abatacept και η ακτινολογική πρόοδος ερευνήθηκε έως το έτος 5. Τα στοιχεία αναλύθηκαν με μια ανάλυση παρατήρησης χρησιμοποιώντας τη μέση αλλαγή στη συνολική βαθμολογία από την προηγούμενη ετήσια επίσκεψη. Η μέση μεταβολή ήταν 0,41 και 0,74 από το έτος 1 στο έτος 2 ( $n=290, 130$ ), 0,37 και 0,68 από το έτος 2 στο έτος 3 ( $n=293, 130$ ), 0,34 και 0,43 από το έτος 3 στο έτος 4 ( $n=290, 128$ ) και η αλλαγή ήταν 0,26 και 0,29

(n=233, 114) από το έτος 4 στο έτος 5 για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε abatacept συν MTX και σε εικονικό φάρμακο συν MTX αντίστοιχα.

**Πίνακας 5: Μέσες ακτινολογικές μεταβολές σε 12 μήνες στη μελέτη II**

| Παράμετρος                | Abatacept/MTX<br>n = 391 | Εικονικό<br>φάρμακο/MTX<br>n = 195 | τιμή P <sup>a</sup> |
|---------------------------|--------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Συνολική βαθμολογία Sharp | 1,21                     | 2,32                               | 0,012               |
| Βαθμολογία διάβρωσης      | 0,63                     | 1,14                               | 0,029               |
| Βαθμολογία JSN            | 0,58                     | 1,18                               | 0,009               |

<sup>a</sup> Με βάση μη παραμετρική ανάλυση.

Στη μελέτη VI, η μέση μετατροπή TSS στους 12 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που θεραπεύθηκαν με abatacept συν μεθοτρεξάτη έναντι εκείνων που θεραπεύθηκαν με μεθοτρεξάτη συν εικονικό φάρμακο. Σε 12 μήνες το 61% (148/242) των ασθενών που θεραπεύθηκαν με abatacept συν μεθοτρεξάτη και το 53% (128/242) των ασθενών που θεραπεύθηκαν με μεθοτρεξάτη συν εικονικό φάρμακο δεν είχαν καμία εξέλιξη (TSS ≤ 0). Η εξέλιξη της δομικής βλάβης ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν συνεχώς την θεραπεία abatacept συν μεθοτρεξάτη (για 24 μήνες) έναντι των ασθενών που έλαβαν αρχικά μεθοτρεξάτη συν εικονικό φάρμακο (για 12 μήνες) και έγινε αλλαγή σε abatacept συν μεθοτρεξάτη για τους επόμενους 12 μήνες. Μεταξύ των ασθενών που μπηκαν στην περίοδο ανοιχτής φάσης 12 μηνών, το 59% (125/213) των ασθενών που έλαβαν συνεχώς τη θεραπεία abatacept συν μεθοτρεξάτη και το 48% (92/192) των ασθενών που έλαβαν αρχικά methotrexate και έγινε αλλαγή σε συνδυασμό με το abatacept δεν είχαν καμία εξέλιξη.

Στη μελέτη SC-III, η δομική βλάβη των αρθρώσεων αξιολογήθηκε μέσω MRI. Η ομάδα του συνδυασμού abatacept + MTX εμφάνισε μικρότερη εξέλιξη στη δομική βλάβη συγκριτικά με την ομάδα της MTX όπως φαίνεται από τη μέση θεραπευτική διαφορά μεταξύ της ομάδας που έλαβε το συνδυασμό abatacept + MTX έναντι της ομάδας που έλαβε MTX (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6: Αξιολόγηση δομικής και φλεγμονώδους βλάβης μέσω MRI στη μελέτη SC-III**

Μέση θεραπευτική διαφορά μεταξύ Abatacept SC+MTX και MTX στους 12 μήνες (95% CI)\*

|                                                   |                      |
|---------------------------------------------------|----------------------|
| Βαθμολογίες διάβρωσης μέσω MRI                    | -1,22 (-2,20, -0,25) |
| Βαθμολογίες οστεΐτιδας/οστικού οιδήματος μέσω MRI | -1,43 (-2,68, -0,18) |
| Βαθμολογία υμενίτιδας μέσω MRI                    | -1,60 (-2,42, -0,78) |

\* n = 119 για το συνδυασμό Abatacept SC + MTX, n = 116 για τη MTX

#### Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας

Η βελτίωση της λειτουργικότητας του σώματος μετρήθηκε μέσω του δείκτη Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) στις μελέτες II, III, IV, V και VI, και του τροποποιημένου HAQ-DI στη μελέτη I. Τα αποτελέσματα των μελετών II, III και VI παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7: Βελτίωση σωματικής λειτουργικότητας σε ελεγχόμενες δοκιμές**

| Δείκτης Αναπηρίας<br>HAQ <sup>γ</sup>                            | Απουσία αγωγής με<br>Μεθοτρεξάτη |                             | Ανεπαρκής<br>ανταπόκριση στην<br>Μεθοτρεξάτη |                             | Ανεπαρκής ανταπόκριση<br>σε TNF-Αναστολέα      |                                             |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                  | Μελέτη VI                        |                             | Μελέτη II                                    |                             | Μελέτη III                                     |                                             |
|                                                                  | Abatacept <sup>α</sup><br>+MTX   | Εικονικό<br>φάρμακο<br>+MTX | Abatacept <sup>α</sup><br>+MTX               | Εικονικό<br>φάρμακο<br>+MTX | Abatacept <sup>α</sup><br>+DMARDs <sup>β</sup> | Εικονικό<br>φάρμακο<br>+DMARDs <sup>β</sup> |
| Αρχική Τιμή (Μέση)                                               | 1,7<br>(n=254)                   | 1,7<br>(n=251)              | 1,69<br>(n=422)                              | 1,69<br>(n=212)             | 1,83<br>(n=249)                                | 1,82<br>(n=130)                             |
| Μέση Βελτίωση<br>από την Αρχική Τιμή                             |                                  |                             |                                              |                             |                                                |                                             |
| Μήνας 6                                                          | 0,85<br>(n=250)                  | 0,68<br>(n=249)             | 0,59***<br>(n=420)                           | 0,40<br>(n=211)             | 0,45***<br>(n=249)                             | 0,11<br>(n=130)                             |
| Μήνας 12                                                         | 0,96<br>(n=254)                  | 0,76<br>(n=251)             | 0,66***<br>(n=422)                           | 0,37<br>(n=212)             | NA <sup>ε</sup>                                | NA <sup>ε</sup>                             |
| Ποσοστό ασθενών με<br>κλινικά σημαντική<br>βελτίωση <sup>δ</sup> |                                  |                             |                                              |                             |                                                |                                             |
| Μήνας 6                                                          | 72% <sup>†</sup>                 | 63%                         | 61%***                                       | 45%                         | 47%***                                         | 23%                                         |
| Μήνας 12                                                         | 72% <sup>†</sup>                 | 62%                         | 64%***                                       | 39%                         | NA <sup>ε</sup>                                | NA <sup>ε</sup>                             |

\*\*\* p < 0,001, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.

<sup>†</sup> p < 0,05, abatacept συν MTX έναντι MTX συν εικονικό φάρμακο

<sup>α</sup> Καθορισμένη δόση περίπου 10 mg/kg (βλέπε παράγραφο 4.2).

<sup>β</sup> Συγχρόνως χορηγούμενα DMARDs περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: μεθοτρεξάτη, χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, αζαθειοπρίνη, χρυσός και anakinra.

<sup>γ</sup> Health Assessment Questionnaire; 0 = βέλτιστο, 3 = χειρίστο· 20 ερωτήσεις· 8 κατηγορίες: ενδυμασία και περιποίηση, έγερση, λήψη τροφής, βάδιση, υγιεινή, έκταση, λαβή και δραστηριότητες.

<sup>δ</sup> Μείωση HAQ-DI ≥ 0,3 μονάδες από την αρχική τιμή.

<sup>ε</sup> Μετά από 6 μήνες, δόθηκε στους ασθενείς η προοπτική ένταξης σε ανοιχτή μελέτη.

Στη μελέτη II, μεταξύ των ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση το 12ο μήνα, το 88% διατήρησαν την ανταπόκριση το 18ο μήνα και το 85% διατήρησαν την ανταπόκριση τον 24ο μήνα. Κατά τη διάρκεια των ανοιχτών φάσεων των μελετών I, II, III και VI η βελτίωση της σωματικής λειτουργίας διατηρήθηκε στη διάρκεια των 7 χρόνων, 5 χρόνων, 5 χρόνων και 2 χρόνων αντίστοιχα.

Στη μελέτη SC-III, το ποσοστό των ατόμων με την ανταπόκριση στο HAQ ως δείκτη της κλινικά σημαντικής βελτίωσης στη σωματική λειτουργικότητα (μείωση της βαθμολογίας HAQ-DI ≥ 0,3 σε σχέση με την έναρξη) ήταν μεγαλύτερο για την ομάδα του συνδυασμού abatacept+ MTX έναντι της ομάδας της MTX το μήνα 12 (65,5% έναντι 44,0%, αντίστοιχα, θεραπευτική διαφορά έναντι της ομάδας της MTX 21,6% [95% CI: 8,3, 34,9]).

#### Αποτελέσματα σχετικά με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Η σχετική με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου SF-36 στους 6 μήνες στις μελέτες I, II και III, και στους 12 μήνες στις μελέτες I και II. Στις μελέτες αυτές, παρατηρήθηκε κλινική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ομάδα του abatacept σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και στους 8 τομείς του SF-36 (4 σωματικοί τομείς: σωματική λειτουργικότητα, σωματική ικανότητα, σωματικός πόνος, γενική υγεία και 4 νοητικοί τομείς:

ζωτικότητα, κοινωνική λειτουργία, συναισθηματική ικανότητα, νοητική υγεία), καθώς και στην Περίληψη Σωματικών Στοιχείων (PCS) και την Περίληψη Νοητικών Στοιχείων (MCS). Στη μελέτη VI, παρατηρήθηκε βελτίωση στους 12 μήνες στην ομάδα που έλαβε abatacept με μεθοτρεξάτη συγκρινόμενη με την ομάδα που πήρε μεθοτρεξάτη με εικονικό φάρμακο και στην PCS και στην MCS που διατηρήθηκε για 2 χρόνια.

#### Μελέτη VII: Η ασφάλεια του abatacept στους ασθενείς με ή χωρίς απομάκρυνση της προηγούμενης θεραπείας με TNF-αναστολέα

Μια ανοιχτή μελέτη με abatacept με ιστορικό μη βιολογικών DMARDs διεξήχθη σε ασθενείς με ενεργό RA που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη (περίοδος απομάκρυνσης από μελέτη τουλάχιστον 2 μήνες, n=449) ή τρέχουσα (χωρίς περίοδο απομάκρυνσης, n=597) θεραπεία με TNF-αναστολέα (μελέτη VII). Το βασικό αποτέλεσμα, η συχνότητα AEs, SAEs, και η διακοπή λόγω AEs κατά τη διάρκεια 6 μηνών της θεραπείας ήταν παρόμοιες μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έλαβαν στο παρελθόν ή λαμβάνουν TNF-αναστολέα κατά την ένταξη στην μελέτη όπως ήταν και η συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην ψωριασική αρθρίτιδα ενηλίκων

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (μελέτες PsA-I και PsA-II) σε ενήλικες ασθενείς, ηλικίας 18 ετών και άνω. Οι ασθενείς είχαν ενεργή PsA ( $\geq 3$  διογκωμένες αρθρώσεις και  $\geq 3$  ευαίσθητες αρθρώσεις) παρά την προηγούμενη θεραπεία με DMARD ενώ είχαν μία ψωριασική δερματική βλάβη που πληρούσε τα κριτήρια, διαμέτρου τουλάχιστον 2 cm.

Στη μελέτη PsA-I, 170 ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή abatacept τις ημέρες 1, 15, 29 και στη συνέχεια κάθε 28 ημέρες με διπλά τυφλό τρόπο για 24 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ανοικτή ενδοφλέβια θεραπεία με abatacept 10 mg/kg κάθε 28 ημέρες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg ή δύο δόσεις των 30 mg/kg και εν συνεχεία 10 mg/kg, χωρίς δυνατότητα μεταπήδησης σε άλλη θεραπεία για 24 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ανοικτή θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept 10 mg/kg κάθε μήνα. Στους ασθενείς επιτράπη να λάβουν σταθερές δόσεις συγχρηγούμενης θεραπείας με μεθοτρεξάτη, χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών (ισοδύναμη με  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης) και/ή ΜΣΑΦ κατά τη διάρκεια της δοκιμής.

Στη μελέτη PsA-II, 424 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν με διπλά τυφλό τρόπο εβδομαδιαίες δόσεις υποδορίως χορηγούμενης θεραπείας με εικονικό φάρμακο ή abatacept 125 mg χωρίς δόση φόρτισης για 24 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ανοικτή θεραπεία με υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg εβδομαδιαίως. Στους ασθενείς επιτράπη να λάβουν σταθερές δόσεις συγχρηγούμενης θεραπείας με μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, υδροξυχλωροκίνη, χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών (ισοδύναμη με  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης) και/ή ΜΣΑΦ κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν τουλάχιστον 20% βελτίωση του αριθμού διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων έως την εβδομάδα 16 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης μετέβησαν σε εβδομαδιαία ανοικτή θεραπεία με υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg.

Το κύριο καταληκτικό σημείο στις μελέτες PsA-I και PsA-II ήταν το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν ανταπόκριση ACR 20 την Εβδομάδα 24 (ημέρα 169).

#### Κλινική ανταπόκριση

##### Σημεία και συμπτώματα

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 50 ή 70 με τη συνιστώμενη δόση abatacept στις μελέτες PsA-I (10 mg/kg ενδοφλεβίως) και PsA-II (125 mg υποδορίως) παρουσιάζεται στον Πίνακα 8 παρακάτω.

**Πίνακας 8: Ποσοστό ασθενών με ανταποκρίσεις ACR την εβδομάδα 24 στις μελέτες PsA-I και PsA-II**

|               | PsA-I <sup>a</sup>                  |                             |                                      | PsA-II <sup>β,γ</sup>           |                              |                                      |
|---------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
|               | Abatacept<br>10 mg/kg<br>IV<br>N=40 | Εικονικό<br>φάρμακο<br>N=42 | Εκτίμηση της<br>διαφοράς<br>(95% CI) | Abatacept<br>125 mg SC<br>N=213 | Εικονικό<br>φάρμακο<br>N=211 | Εκτίμηση της<br>διαφοράς<br>(95% CI) |
| <b>ACR 20</b> | 47,5%*                              | 19,0%                       | 28,7 (9,4, 48,0)                     | 39,4%*                          | 22,3%                        | 17,2 (8,7, 25,6)                     |
| <b>ACR 50</b> | 25,0%                               | 2,4%                        | 22,7 (8,6, 36,9)                     | 19,2%                           | 12,3%                        | 6,9 (0,1, 13,7)                      |
| <b>ACR 70</b> | 12,5%                               | 0%                          | 12,5 (2,3, 22,7)                     | 10,3%                           | 6,6%                         | 3,7 (-1,5, 8,9)                      |

\*  $p < 0,05$  έναντι εικονικού φαρμάκου, οι τιμές  $p$  δεν αξιολογήθηκαν για τις ανταποκρίσεις ACR 50 και ACR 70.

<sup>a</sup> Το 37% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία με αναστολέα του TNF.

<sup>β</sup> Το 61% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία με αναστολέα του TNF.

<sup>γ</sup> Οι ασθενείς με μικρότερη από 20% βελτίωση του αριθμού ευαίσθητων ή διογκωμένων αρθρώσεων την Εβδομάδα 16 πληρούσαν τα κριτήρια μεταπήδησης σε άλλη θεραπεία και θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι.

Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 μετά από τη θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept 10 mg/kg στην PsA-I ή υποδορίως χορηγούμενη δόση 125 mg στην PsA-II σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 στους συνολικούς πληθυσμούς της μελέτης. Υψηλότερες ανταποκρίσεις ACR 20 παρατηρήθηκαν με το abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου ανεξάρτητα από την προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του TNF σε αμφοτέρους τις μελέτες. Στη μικρότερη μελέτη PsA-I, οι ανταποκρίσεις ACR 20 με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept 10 mg/kg έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία με αναστολέα του TNF ήταν 55,6% έναντι 20,0%, αντίστοιχα, ενώ στους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία με αναστολέα του TNF ήταν 30,8% έναντι 16,7%, αντίστοιχα. Στη μελέτη PsA-II, οι ανταποκρίσεις ACR 20 με υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία με αναστολέα του TNF ήταν 44,0% έναντι 22,2%, αντίστοιχα (21,9 [8,3, 35,6], εκτίμηση της διαφοράς [95% CI]) και σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία με αναστολέα του TNF ήταν 36,4% έναντι 22,3%, αντίστοιχα (14,0 [3,3, 24,8], εκτίμηση της διαφοράς [95% CI]).

Υψηλότερες ανταποκρίσεις ACR 20 στη μελέτη PsA-II παρατηρήθηκαν με το υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου ανεξάρτητα από τη συγχρησιμοποιούμενη μη βιολογική θεραπεία με DMARD. Οι ανταποκρίσεις ACR 20 με υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που δεν χρησιμοποίησαν μη βιολογική θεραπεία με DMARD ήταν 27,3% έναντι 12,1%, αντίστοιχα (15,15 [1,83, 28,47], εκτίμηση της διαφοράς [95% CI]) και σε ασθενείς που χρησιμοποίησαν μη βιολογική θεραπεία με DMARD ήταν 44,9% έναντι 26,9%, αντίστοιχα (18,00 [7,20, 28,81], εκτίμηση της διαφοράς [95% CI]). Οι κλινικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν ή συνέχισαν να παρουσιάζουν βελτίωση έως και για ένα έτος στις μελέτες PsA-I και PsA-II.

#### Δομική ανταπόκριση

Στη μελέτη PsA-II, το ποσοστό των ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη ( $\leq 0$  μεταβολή από την έναρξη της μελέτης) στη συνολική τροποποιημένη ως προς την PsA SHS σε ακτινογραφίες την Εβδομάδα 24 ήταν μεγαλύτερο με υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg (42,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] εκτίμηση διαφοράς [95% CI]).

#### Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας

Στη μελέτη PsA-I, το ποσοστό των ασθενών με μείωση  $\geq 0,30$  της βαθμολογίας HAQ-DI την Εβδομάδα 24 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν 45,0% με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept έναντι 19,0% με εικονικό φάρμακο (26,1 [6,8, 45,5], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]). Στη

μελέτη PsA-II, το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον  $\geq 0,35$  μείωση της βαθμολογίας HAQ-DI σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν 31,0% με abatacept έναντι 23,7% με εικονικό φάρμακο (7,2 [-1,1, 15,6], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]). Η βελτίωση των βαθμολογιών HAQ-DI διατηρήθηκε ή παρουσίασε βελτίωση για έως 1 έτος με συνεχή θεραπεία με abatacept και στις δύο μελέτες PsA-I και PsA-II.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις βαθμολογίες PASI με τη θεραπεία με abatacept κατά τη διπλά τυφλή περίοδο διάρκειας 24 εβδομάδων. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στις δύο μελέτες της PsA είχαν ήπια έως μέτρια ψωρίαση με διάμεσες βαθμολογίες PASI 8,6 στην PsA-I και 4,5 στην PsA-II. Στη μελέτη PsA-I, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 50 ήταν 28,6% με abatacept έναντι 14,3% με εικονικό φάρμακο (14,3 [-15,3, 43,9], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]) και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 ήταν 14,3% με abatacept έναντι 4,8% με εικονικό φάρμακο (9,5 [-13,0, 32,0], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]). Στη μελέτη PsA-II, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 50 ήταν 26,7% με abatacept έναντι 19,6% με εικονικό φάρμακο (7,3 [-2,2, 16,7], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]) και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 ήταν 16,4% με abatacept έναντι 10,1% με εικονικό φάρμακο (6,4 [-1,3, 14,1], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός στην πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Εντάχθηκαν παιδιά και έφηβοι με μέτρια έως σοβαρή ενεργό pJIA, ηλικίας 6 έως 17 ετών με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τουλάχιστον ένα DMARD, που μπορεί να περιελάμβανε βιολογικούς παράγοντες. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ενδοφλεβίως χορηγούμενου abatacept εκτιμήθηκαν σε μελέτη τριών φάσεων. Η Περίοδος Α ήταν διάρκειας 4 μηνών, ανοιχτή, εισαγωγική, σχεδιασμένη ώστε να επάγει ανταπόκριση ACR Pedi 30. Οι ασθενείς που επέτυχαν τουλάχιστον μια ανταπόκριση ACR Pedi 30 στο τέλος της Περιόδου Α τυχαιοποιήθηκαν σε διπλά-τυφλή φάση απόσυρσης (Περίοδος Β) και έλαβαν είτε abatacept είτε εικονικό φάρμακο επί 6 μήνες ή μέχρι την υποτροπή της νόσου pJIA όπως ορίζεται στη μελέτη. Εκτός εάν είχαν διακόψει για λόγους ασφάλειας, όλοι οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν, ή είχαν μια υποτροπή κατά την Περίοδο Β ή δεν ανταποκρίθηκαν, προσκλήθηκαν να ενταχθούν στην Περίοδο Γ, την ανοιχτή φάση επέκτασης, που αξιολόγησε τη μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

Στην Περίοδο Α όλοι οι ασθενείς έλαβαν 10 mg/kg abatacept τις ημέρες 1, 15, 29, 57 και 85 και αξιολογήθηκαν την ημέρα 113. Κατά την Περίοδο Α, το 74% λάμβαναν μεθοτρεξάτη (μέση δόση στην ένταξη στη μελέτη 13,2 mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα) επομένως, 26% των ασθενών έλαβαν μονοθεραπεία abatacept στην Περίοδο Α. Από τους 190 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 57 (30%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με TNF-αναστολέα.

Οι ανταποκριθέντες κατά ACR Pedi 30 στο τέλος της Περιόδου Α τυχαιοποιήθηκαν στην Περίοδο Β, τη διπλά-τυφλή φάση απόσυρσης, για να λάβουν είτε abatacept είτε εικονικό φάρμακο επί 6 μήνες ή μέχρι υποτροπή της ΝΙΑ.

Η υποτροπή καθορίστηκε ως:

- $\geq 30\%$  επιδείνωση σε τουλάχιστον 3 από τα 6 της ομάδας των κύριων κριτηρίων της pJIA
- $\geq 30\%$  βελτίωση σε όχι περισσότερα από 1 από τα 6 της ομάδας των κύριων κριτηρίων της pJIA
- πρέπει να υπάρχουν  $\geq 2$  cm (πιθανώς έως και 10 cm) επιδείνωσης εφόσον χρησιμοποιήθηκε η βαθμολογία Συνολικής Εκτίμησης Ιατρού ή Γονέα για τον καθορισμό της υποτροπής
- πρέπει να υπάρχει επιδείνωση σε  $\geq 2$  αρθρώσεις εφόσον χρησιμοποιήθηκε ο αριθμός ενεργών αρθρώσεων ή αρθρώσεων με περιορισμένο εύρος κινητικότητας για τον καθορισμό της υποτροπής

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν μέσο όρο ηλικίας 12,4 ετών με μέση διάρκεια της νόσου 4,4 ετών. Είχαν ενεργό νόσο, με αρχικό μέσο όρο αριθμού ενεργών αρθρώσεων 16 και μέσο αριθμό αρθρώσεων με απώλεια κινητικότητας 16 και αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (μέσος όρος 3,2 mg/dl) και ESR (μέσος όρος 32 mm/h). Οι υπότυποι pJIA στην έναρξη της

νόσου ήταν: ολιγοαρθρική (16%), πολυαρθρική (64%, 20% του συνόλου ήταν θετικοί στον ρευματοειδή παράγοντα) και συστηματική (20%).

Από τους 190 ασθενείς που εντάχθηκαν, οι 170 ολοκλήρωσαν την Περίοδο Α, 65% (123/190) επέτυχαν ανταπόκριση ACR Pedi 30, και 122 τυχαιοποιήθηκαν στην περίοδο Β. Οι ανταποκρίσεις ήταν παρόμοιες σε όλους τους υποτύπους της ρJIA που μελετήθηκαν και για ασθενείς με ή χωρίς χρήση μεθοτρεξάτης. Από τους 133 (70%) ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με TNF-αναστολέα, οι 101 (76%) επέτυχαν τουλάχιστον μια ανταπόκριση ACR Pedi 30, από τους 57 ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με TNF-αναστολέα, οι 22 (39%) επέτυχαν τουλάχιστον μια ανταπόκριση ACR Pedi 30.

Κατά τη διάρκεια της Περιόδου Β, ο χρόνος υποτροπής για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ήταν σημαντικά χαμηλότερος από εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν σε abatacept (πρωτεύον τελικό σημείο,  $p=0,0002$ , δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης). Σημαντικά περισσότεροι λήπτες εικονικού φαρμάκου υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της Περιόδου Β (33/62, 53%) σε σχέση με εκείνους που διατηρήθηκαν σε abatacept (12/60, 20%, δοκιμασία chi-square  $p<0,001$ ). Ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου για τους ασθενείς που συνέχισαν με abatacept ήταν λιγότερο από το ένα τρίτο σε σχέση με εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (εκτίμηση πηλίκου κινδύνου=0,31, 95% CI 0,16, 0,59).

Οι περισσότεροι τυχαιοποιημένοι ασθενείς εντάχθηκαν στην Περίοδο Γ (58/60 λήπτες abatacept της Περιόδου Β, 59/62 λήπτες εικονικού φαρμάκου της Περιόδου Β), όπως και 36 από τους 47 μη ανταποκριθέντες της Περιόδου Α (σύνολο ασθενών  $n=153$ ).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης στο τέλος της Περιόδου Α, στο τέλος της Περιόδου Β και μετά από 5 έτη έκθεσης στην Περίοδο Γ παρουσιάζονται περιληπτικά στον Πίνακα 9

**Πίνακας 9: Ποσοστό (%) ασθενών πολυαρθρικής ΝΙΑ με ανταποκρίσεις ACR ή ανενεργό νόσο**

|                 | Τέλος της Περιόδου Α (ημέρα 113) | Τέλος της Περιόδου Β <sup>α</sup> (ημέρα 169) |                  | Περίοδος Γ <sup>β</sup> (ημέρα 1765) |                                         |                                   |
|-----------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|
|                 | Abatacept                        | Abatacept                                     | Εικονικό φάρμακο | Ομάδα abatacept στην Περίοδο Β       | Ομάδα εικονικού φαρμάκου στην Περίοδο Β | Μη ανταποκριθέντες στην Περίοδο Α |
|                 | 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                                |
| Ανενεργός νόσος | Δεν αξιολογήθηκε                 | 31                                            | 10               | 52                                   | 33                                      | 31                                |

<sup>α</sup> ημέρα 169 Τελευταία Παρατήρηση που Μεταφέρθηκε (LOCF) για ασθενείς που έλαβαν αγωγή στην Περίοδο Γ

<sup>β</sup> Όπως παρατηρήθηκε

Οι συμμετέχοντες στην Περίοδο Γ την ημέρα 1765 συμπεριέλαβαν 33 από τους 58 λήπτες abatacept της Περιόδου Β, 30 από τους 59 λήπτες εικονικού φαρμάκου της Περιόδου Β, και 13 από τους 36 μη ανταποκριθέντες της Περιόδου Α. Η διάμεση διάρκεια της αγωγής με abatacept στην Περίοδο Γ ήταν 1815 ημέρες (εύρος 57–2.415 ημέρες, σχεδόν 61 μήνες). Εκατόν δύο (67%) από τα άτομα είχαν λάβει τουλάχιστον 1.080 ημέρες (~ 36 μήνες) θεραπείας με abatacept στην Περίοδο Γ. Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον 4 μήνες προηγούμενης θεραπείας ανοιχτής φάσης με abatacept στην περίοδο Α.

Το abatacept σε ασθενείς με ρJIA έχει επίσης μελετηθεί με το υποδορίως χορηγούμενο σκεύασμα σε παιδιά και εφήβους με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρJIA, ηλικίας 2 έως 17 ετών με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τουλάχιστον ένα DMARD, που μπορεί να περιελάμβανε βιολογικούς παράγοντες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του abatacept στην μελέτη SC που βρίσκεται σε εξέλιξη ήταν σε συμφωνία με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν με το abatacept στη μελέτη IV (βλ. παράγραφο 5.1 της ΠΧΤΠ του ενέσιμου διαλύματος ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα για την πλήρη περιγραφή της μελέτης και των αποτελεσμάτων).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Ρευματοειδής αρθρίτιδα ενηλίκων

Μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις (ημέρες 1, 15, 30 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες), η φαρμακοκινητική του abatacept σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξε αναλογικές με τη δόση αυξήσεις των  $C_{max}$  και AUC για το δοσολογικό εύρος των 2 mg/kg έως 10 mg/kg. Στα 10 mg/kg, ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 13,1 ημέρες, κυμαινόμενος από 8 έως 25 ημέρες. Ο μέσος όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ ) ήταν 0,07 l/kg, κυμαινόμενος από 0,02 έως 0,13 l/kg. Η συστηματική κάθαρση ήταν περίπου 0,22 ml/h/kg. Οι μέσες κοίλες συγκεντρώσεις της σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν περίπου 25 mcg/ml, και οι μέσες συγκεντρώσεις  $C_{max}$  ήταν περίπου 290 mcg/ml. Δεν υπήρξε συστηματική συσσώρευση του abatacept μετά από συνεχόμενη επαναλαμβανόμενη αγωγή με 10 mg/kg σε μηνιαία διαστήματα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού αποκάλυψε, ότι υπήρχε τάση υψηλότερης κάθαρσης του abatacept με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η ηλικία και το φύλο (διορθωμένες για το σωματικό βάρος) δεν επηρέασαν την κάθαρση. Η μεθοτρεξάτη, τα ΜΣΑΦ, τα κορτικοστεροειδή και οι TNF-αναστολείς δεν έδειξαν να επηρεάζουν την κάθαρση του abatacept. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξετασθούν οι επιδράσεις είτε της νεφρικής είτε της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του abatacept.

### Ψωριασική αρθρίτιδα ενηλίκων

Στην PsA-I, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ενδοφλέβια θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) ή δύο δόσεις των 30 mg/kg ακολουθούμενη από 10 mg/kg (30/10 mg/kg), τις ημέρες 1, 15, 29 και εν συνεχεία κάθε 28 ημέρες. Σε αυτή τη μελέτη, οι συγκεντρώσεις του abatacept σε σταθερή κατάσταση ήταν δοσοεξαρτώμενες. Η γεωμετρική μέση (CV%)  $C_{min}$  την ημέρα 169 ήταν 7,8 mcg/ml (56,3%) για τα σχήματα των 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/ml (40,8%) για τα σχήματα των 10/10 mg/kg και 26,6 mcg/ml (39,0%) για τα σχήματα των 30/10 mg/kg.

Στη μελέτη PsA-II μετά από την εβδομαδιαία υποδόρια χορήγηση του abatacept στη δόση των 125 mg, σταθερή κατάσταση του abatacept επιτεύχθηκε την ημέρα 57 με τη γεωμετρική μέση (CV%)  $C_{min}$  να κυμαίνεται από 22,3 (54,2%) έως 25,6 (47,7%) mcg/ml τις ημέρες 57 έως 169, αντίστοιχα.

Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα που είχαν παρατηρηθεί προηγουμένως σε ασθενείς με PA, οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού για το abatacept σε ασθενείς με PsA αποκάλυψαν ότι υπήρχε τάση προς υψηλότερη κάθαρση (L/h) του abatacept με την αύξηση του σωματικού βάρους.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού των δεδομένων συγκέντρωσης ορού του abatacept από ασθενείς με ρJIA ηλικίας 6 έως 17 ετών μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του abatacept 10 mg/kg, αποκάλυψε ότι η εκτιμηθείσα κάθαρση του abatacept, προσαρμοσμένη ως προς το αρχικό βάρος σώματος, ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ρJIA (0,4 ml/h/kg για παιδί βάρους 40 kg) έναντι ενήλικων ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Συνήθεις εκτιμήσεις για τον όγκο κατανομής και το χρόνο ημιζωής απέκκρισης ήταν 0,12 l/kg και 11,4 ημέρες, αντίστοιχα, για παιδί βάρους 40 kg. Ως αποτέλεσμα της υψηλότερης προσαρμοσμένης ως προς το σωματικό βάρος κάθαρσης και όγκου κατανομής σε ασθενείς με  $\omega$ , οι προβλεπόμενες και παρατηρηθείσες συστηματικές εκθέσεις στο

abatacept ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικους, τέτοιες ώστε οι παρατηρηθείσες κατώτατες και ανώτατες συγκεντρώσεις ήταν 204 (66 έως 595) mcg/ml και 10,6 (0,15 έως 44,2) mcg/ml, αντίστοιχα, σε ασθενείς βάρους μικρότερου των 40 kg, και 229 (58 έως 700) mcg/ml και 13,1 (0,34 έως 44,6) mcg/ml, αντίστοιχα, σε ασθενείς βάρους 40 kg ή περισσότερο.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος δράση με το abatacept σε σειρά *in vitro* μελετών. Σε μελέτη καρκινογένεσης ποντικών, υπήρξαν αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων λεμφωμάτων και όγκων του μαστικού αδένα (στα θήλα). Η αυξημένη συχνότητα λεμφωμάτων και όγκων του μαστού που παρατηρήθηκε σε ποντικούς που έλαβαν abatacept, μπορεί να έχει συσχετισθεί με μειωμένο έλεγχο του ιού της λευχαιμίας των ποντικών και του ιού των μαστικών όγκων των ποντικών, αντίστοιχα, παρουσία παρατεταμένης ανοσοτροποποίησης. Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας ενός έτους σε κυνολόγους πιθήκους, το abatacept δε συσχετίστηκε με οποιαδήποτε σημαντική τοξικότητα. Οι αναστρέψιμες φαρμακολογικές επιδράσεις συνίσταντο σε ελάχιστες παροδικές μειώσεις της IgG ορού και ελάχιστης έως σοβαρής λεμφοειδούς εξασθένισης βλαστικών κέντρων στο σπλήνα και/ή στους λεμφαδένες. Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη λεμφωμάτων ή προνεοπλαστικών μορφολογικών μεταβολών, παρά την παρουσία ιού, του λεμφοκυτταριώδους, που είναι γνωστό ότι προκαλεί τέτοιες αλλοιώσεις σε ανοσοκατεσταλμένους πιθήκους, εντός του χρονοδιαγράμματος αυτής της μελέτης. Η σημασία αυτών των ευρημάτων στην κλινική χρήση του abatacept είναι άγνωστη.

Σε αρουραίους, το abatacept δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στην αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα. Οι μελέτες εμβryo-νεογνικής ανάπτυξης με το abatacept διεξήχθησαν σε ποντικούς, αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις ύψους 20 έως 30 φορές επί την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg, και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους. Σε αρουραίους και κουνέλια, η έκθεση στο abatacept ήταν έως 29 φορές επί την ανθρώπινη έκθεση των 10 mg/kg με βάση την AUC. Το abatacept έδειξε ότι διαπερνά τον πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης με το abatacept σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά των μητέρων, που έλαβαν abatacept σε δόσεις έως 45 mg/kg, οι οποίες αντιστοιχούν στο τριπλάσιο της ανθρώπινης έκθεσης των 10 mg/kg με βάση την AUC. Σε δόση 200 mg/kg, που αντιστοιχεί σε δόση 11 φορές επί την ανθρώπινη έκθεση των 10 mg/kg με βάση την AUC, παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές στην ανοσιακή λειτουργία (αύξηση κατά 9 φορές από τη μέση αντισωματική T-κυτταρική εξαρτώμενη απόκριση σε θήλα νεογνά, και φλεγμονή του θυρεοειδούς 1 θήλεος νεογνού από 10 αρρενα και 10 θήλα νεογνά που αξιολογήθηκαν σ' αυτήν τη δόση).

#### Μη κλινικές μελέτες σχετικές με χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Μελέτες σε αρουραίους που εκτέθηκαν στο abatacept έδειξαν ανωμαλίες του ανοσοποιητικού συστήματος περιλαμβανομένης της χαμηλής επίπτωσης λοιμώξεων που οδήγησαν σε θάνατο (νέοι αρουραίοι). Επιπλέον, παρατηρήθηκε φλεγμονή του θυρεοειδούς και του παγκρέατος τόσο σε νέους όσο και σε ενήλικους αρουραίους που εκτέθηκαν σε abatacept. Οι νέοι αρουραίοι φάνηκε να είναι πιο ευαίσθητοι στη λεμφοκυτταρική φλεγμονή του θυρεοειδούς. Μελέτες σε ενήλικους ποντικούς και πιθήκους δεν κατέδειξαν παρόμοια ευρήματα. Είναι πιθανό ότι η αυξημένη ευαισθησία σε ευκαιριακές λοιμώξεις που παρατηρείται σε νέους αρουραίους σχετίζεται με την έκθεση σε abatacept πριν την ανάπτυξη των αποκρίσεων μνήμης. Η σημασία των αποτελεσμάτων αυτών για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαλτόζη  
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο  
Χλωριούχο νάτριο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το ORENCIA δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το ORENCIA ΔΕΝ πρέπει να χορηγείται με σύριγγες που περιέχουν σιλικόνη (βλέπε παράγραφο 6.6).

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Σφραγισμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση

Έχειδειχθείχημικήκαιφυσικήσταθερότητακατάτηχρήσηεπί24ώρεςστους2°C-8°C.Απόμικροβιολογικήςάποψης, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να αραιώνεται άμεσα.

Μετά την αραίωση

Όταν το ανασυσταμένο διάλυμα αραιώνεται αμέσως, έχειδειχθείχημικήκαιφυσικήσταθερότητακατάτηχρήσηεπί24ώρεςστους2°C-8°C.Απόμικροβιολογικήςάποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδιο (15 ml γυαλί Τύπου 1) με πώμα (ελαστικό αλοβουτυλίου) και καπάκι τύπου flip-off (αλουμινίου).

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου με 1 σύριγγα ελεύθερη σιλικόνης (πολυαιθυλενίου), και πολλαπλές συσκευασίες που περιλαμβάνουν 2, ή 3 φιαλίδια και 2, ή 3 σύριγγες ελεύθερες σιλικόνης (2 ή 3 συσκευασίες του 1).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Η ανασύσταση και η αραίωση πρέπει να διενεργούνται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά στην ασηψία.

## Ανασύσταση

1. Προσδιορίστε τη δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων ORENCIA που απαιτούνται (βλέπε παράγραφο 4.2).
2. Υπό άσηπτες συνθήκες, κάνετε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με 10 ml ύδατος για ενέσιμα, χρησιμοποιώντας **την ελεύθερη σιλικόνης σύριγγα μιας χρήσης, που περιλαμβάνεται με κάθε φιαλίδιο** (βλέπε. παράγραφο 6.2) και μια βελόνα διαμετρήματος 18-21 gauge.
  - Αφαιρέστε το flip-top από το φιαλίδιο και σκουπίστε το επάνω μέρος, χρησιμοποιώντας μάκτρο με αλκοόλη.
  - Βυθίστε τη βελόνα της σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του πώματος του φιαλιδίου και κατευθύνετε τη ροή του ύδατος για ενέσιμα στο υάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου.
  - Μη χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο εάν δεν υφίσταται κενό.
  - Αφαιρέστε τη σύριγγα και τη βελόνα αφού έχουν ενεθεί 10 ml ύδατος για ενέσιμα μέσα στο φιαλίδιο.
  - Για την ελαχιστοποίηση του αφρισμού στα διαλύματα ORENCIA, το φιαλίδιο πρέπει να περιστρέφεται με απαλή περιστροφή μέχρι να διαλυθεί πλήρως το περιεχόμενο. **Μην ανακινείτε.** Αποφύγετε παρατεταμένη ή έντονη ανατάραξη.
  - Μετά την πλήρη διάλυση της κόνεως, το φιαλίδιο πρέπει να εξαιρεστεί με μια βελόνα για να διασκορπισθεί τυχόν υπάρχον αφρός.
  - Μετά την ανασύσταση το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως ωχρό κίτρινο. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν υπάρχουν θολά σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.

## Αραίωση

3. Αμέσως μετά την ανασύσταση, το πυκνό διάλυμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω έως τα 100 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
  - Από ένα σάκο ή φιάλη έγχυσης των 100 ml, αφαιρέστε όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ίσο προς τον όγκο των ανασυσταμένων φιαλιδίων.
  - Προσθέστε αργά το ανασυσταμένο διάλυμα ORENCIA από κάθε φιαλίδιο στο σάκο ή φιάλη έγχυσης χρησιμοποιώντας την ίδια **ελεύθερη σιλικόνης σύριγγα μιας χρήσης που περιλαμβάνεται με κάθε φιαλίδιο.**
  - Αναμίξτε απαλά. Η τελική συγκέντρωση του abatacept στο σάκο ή τη φιάλη θα εξαρτηθεί από την ποσότητα της δραστικής ουσίας που προστίθεται, αλλά δε θα είναι υψηλότερη από 10 mg/ml.
  - Κάθε ποσότητα στα φιαλίδια που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορριφθεί άμεσα, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.
4. Όταν η ανασύσταση και η αραίωση διενεργούνται υπό άσηπτες συνθήκες, το διάλυμα ORENCIA προς έγχυση μπορεί να χορηγηθεί αμέσως ή εντός 24 ωρών εφόσον φυλαχθεί σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C. Πριν τη χορήγηση, το διάλυμα ORENCIA πρέπει να εξετάζεται οπτικά για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμό. Απορρίψτε το διάλυμα αν παρατηρηθεί οποιοδήποτε σωματίδιο ή αποχρωματισμός.
  - Μη φυλάσσετε τυχόν ποσότητα του διαλύματος προς έγχυση που δεν χρησιμοποιήθηκε για άλλη χορήγηση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/001-003

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαΐου 2007  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Μαρτίου 2012

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ORENCIA 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
ORENCIA 87,5 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ORENCIA 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 50 mg abatacept σε 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 87,5 mg abatacept σε 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 125 mg abatacept σε ένα ml.

Το abatacept είναι πρωτεΐνη σύντηξης που παρασκευάζεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA από κύτταρα ωοθήκης Κινέζικου hamster.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο με pH 6,8 έως 7,4.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Το ORENCIA, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) σε ενήλικες ασθενείς, που ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προγενέστερη θεραπεία με ένα ή περισσότερα αντιρευματικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs), συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης (MTX) ή ενός άλφα αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF).
- τη θεραπεία της νόσου που παρουσιάζει υψηλή ενεργότητα και είναι εξελισσόμενη σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που δεν έχουν λάβει προηγουμένως μεθοτρεξάτη

Μείωση στην εξέλιξη της αρθρικής βλάβης και βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας έχουν καταδειχθεί κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης θεραπείας abatacept και μεθοτρεξάτης.

#### Ψωριασική αρθρίτιδα

Το ORENCIA, μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας (PsA) σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με DMARD, συμπεριλαμβανομένης της MTX, αποδείχθηκε ανεπαρκής και για τους οποίους δεν απαιτείται πρόσθετη συστηματική θεραπεία για ψωριασικές δερματικές βλάβες.

## Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Το ORENCIA σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής ενεργού πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (pJIA) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών και μεγαλύτερων, που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με DMARD.

Το ORENCIA μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη ή όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η έναρξη και επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ειδικούς γιατρούς, έμπειρους στη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση στο abatacept εντός 6 μηνών θεραπείας, πρέπει να επαναξιολογηθεί η συνέχιση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Δοσολογία

##### *Ρευματοειδής αρθρίτιδα*

##### Ενήλικες

Το υποδόριως (SC) χορηγούμενο ORENCIA μπορεί να ξεκινήσει με ή χωρίς μια ενδοφλέβια (IV) δόση φόρτισης. Το ORENCIA SC θα πρέπει να χορηγείται εβδομαδιαίως στη δόση abatacept των 125 mg με υποδόρια ένεση ανεξάρτητα από το βάρος (βλέπε παράγραφο 5.1). Εάν για την έναρξη της θεραπείας δίνεται μια εφάπαξ δόση IV (δόση φόρτισης IV πριν την χορήγηση SC), τα πρώτα 125 mg abatacept SC θα πρέπει να χορηγηθούν μέσα σε μια ημέρα από την IV έγχυση, ακολουθούμενα από τις εβδομαδιαίες ενέσεις 125 mg abatacept SC (για την δοσολογία της ενδοφλέβιας δόσης φόρτισης, παρακαλώ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 του ORENCIA 250 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση).

Οι ασθενείς που αλλάζουν από ενδοφλέβια θεραπεία με abatacept σε υποδόρια χορήγηση θα πρέπει να χορηγήσουν την πρώτη υποδόρια δόση αντί για την επόμενη προγραμματισμένη ενδοφλέβια δόση.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα DMARDs, κορτικοστεροειδή, σαλικυλικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή αναλγητικά.

##### *Ψωριασική αρθρίτιδα*

##### Ενήλικες

Το ORENCIA θα πρέπει να χορηγείται σε εβδομαδιαία βάση στη δόση των 125 mg με υποδόρια (SC) ένεση χωρίς την ανάγκη για ενδοφλέβια (IV) δόση φόρτισης.

Οι ασθενείς που μεταβαίνουν από την ενδοφλεβίως χορηγούμενη θεραπεία με ORENCIA σε υποδόρια χορήγηση θα πρέπει να χορηγήσουν την πρώτη υποδόρια δόση αντί της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### *Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα*

Η συνιστώμενη εβδομαδιαία δόση του ενέσιμου διαλύματος ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα για ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα θα πρέπει να ξεκινάει χωρίς ενδοφλέβια δόση φόρτισης και να χορηγείται χρησιμοποιώντας τη βασιζόμενη στο εύρος του σωματικού βάρους δοσολογία, όπως καθορίζεται στον παρακάτω πίνακα:

## Πίνακας 1: Εβδομαδιαία δόση του ORENCIA

| Σωματικό βάρος ασθενούς      | Δόση    |
|------------------------------|---------|
| 10 kg έως λιγότερο από 25 kg | 50 mg   |
| 25 kg έως λιγότερο από 50 kg | 87,5 mg |
| 50 kg ή μεγαλύτερο           | 125 mg  |

Οι ασθενείς που αλλάζουν από ενδοφλέβια θεραπεία με abatacept σε υποδόρια χορήγηση θα πρέπει να χορηγήσουν την πρώτη υποδόρια δόση αντί για την επόμενη προγραμματισμένη ενδοφλέβια δόση.

Η κόνις ORENCIA για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση για ενδοφλέβια χορήγηση διατίθεται για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω για τη θεραπεία της rJIA (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την κόνι ORENCIA για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση).

### Παράλειψη δόσης

Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια ένεση του abatacept και αυτό συμβεί εντός τριών ημερών από την προγραμματισμένη ημερομηνία, θα πρέπει να του δοθεί οδηγία να λάβει τη δόση που παρέλειψε αμέσως και να παραμείνει στο αρχικό εβδομαδιαίο πρόγραμμα. Σε περίπτωση που η δόση έχει παραλειφθεί για περισσότερο από τρεις ημέρες, θα πρέπει να δοθεί οδηγία στον ασθενή τότε να λάβει την επόμενη δόση με βάση την ιατρική κρίση (κατάσταση του ασθενούς, κατάσταση της δραστηριότητας της νόσου, κλπ.).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Το ORENCIA δεν έχει μελετηθεί σ' αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ORENCIA σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του ORENCIA σε παιδιά ηλικίας κάτω των δύο ετών.

### Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Το ORENCIA προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση ενός επαγγελματία υγείας. Έπειτα από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική χορήγησης της υποδόριας ένεσης, ο ασθενής ή ο φροντιστής θα μπορεί να κάνει την ένεση ORENCIA στην περίπτωση που ο θεράπων ιατρός/επαγγελματίας υγείας θεωρήσει ότι είναι κατάλληλο.

Το συνολικό περιεχόμενο της προγεμισμένης σύριγγας θα πρέπει να χορηγείται μόνο ως υποδόρια ένεση. Τα σημεία της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται και οι ενέσεις δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να γίνονται σε περιοχές στις οποίες το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, ερυθρότητα ή είναι σκληρό.

Διεξοδικές οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του ORENCIA σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης και στις «Σημαντικές οδηγίες χρήσης».

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρές και μη ελεγχόμενες λοιμώξεις, όπως σήψη και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Συνδυασμός με TNF-αναστολείς

Η εμπειρία για τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με TNF-αναστολείς είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν TNF-αναστολείς και εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό TNF-αναστολέων και abatacept, εμφάνισαν αύξηση των συνολικών λοιμώξεων και των σοβαρών λοιμώξεων (βλέπε παράγραφο 4.5). Το abatacept δε συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με TNF-αναστολείς.

Κατά τη μετάβαση από τη θεραπεία με TNF-αναστολέα στη θεραπεία με ORENCIA, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 5.1, μελέτη VII).

#### Αλλεργικές αντιδράσεις

Αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε όχι συχνό βαθμό με την χορήγηση abatacept σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες δεν απαιτήθηκε προκαταρκτική αγωγή των ασθενών για την πρόληψη αλλεργικών αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Αναφυλαξία ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μπορεί να συμβούν μετά την πρώτη έγχυση και μπορεί να είναι μοιραίες για τη ζωή. Σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί μία περίπτωση θανατηφόρας αναφυλαξίας μετά την πρώτη έγχυση του ORENCIA. Εάν εμφανισθεί κάποια σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η ενδοφλέβια ή υποδόρια θεραπεία με ORENCIA πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία, και η χρήση του ORENCIA θα πρέπει να διακοπεί οριστικά (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, περιλαμβανομένου του ORENCIA, ενδέχεται να επηρεάσουν την άμυνα του ασθενούς έναντι λοιμώξεων και κακοήθων νόσων και να επηρεάσουν την ανταπόκριση στον εμβολιασμό.

Η συγχρόνηση του ORENCIA με βιολογικούς ανοσοκατασταλτικούς ή ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες θα μπορούσε να ενισχύσει τις επιδράσεις του abatacept στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων σήψης και πνευμονίας, έχουν αναφερθεί με το abatacept (βλέπε παράγραφο 4.8). Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις είχαν μοιραία κατάληξη. Πολλές από τις σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε ασθενείς υπό παράλληλη ανοσοκατασταλτική αγωγή, η οποία επιπλέον της υποκείμενης νόσου τους, θα μπορούσε να τους προδιαθέσει περαιτέρω στην προσβολή από λοιμώξεις. Η θεραπεία με ORENCIA δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, έως ότου ελεγχθούν οι λοιμώξεις. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν αξιολογούν την επιλογή της χρήσης του ORENCIA σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή υποκείμενων νόσων, που ενδεχομένως τους προδιαθέτουν σε λοιμώξεις. Ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υπόκεινται σε θεραπεία με ORENCIA, πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η χορήγηση του ORENCIA πρέπει να διακόπτεται εάν κάποιος ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη.

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της φυματίωσης στις βασικές προεγκριτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, ωστόσο, όλοι οι ασθενείς με ORENCIA ελέχθησαν για φυματίωση. Η ασφάλεια

του ORENCIA σε άτομα με λανθάνουσα φυματίωση είναι άγνωστη. Έχουν υπάρξει αναφορές φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για λανθάνουσα φυματίωση πριν την έναρξη θεραπείας με ORENCIA. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι διαθέσιμες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι αντιρευματικές θεραπείες έχουν συσχετισθεί με επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B. Επομένως, πρέπει να διενεργείται έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα σύμφωνα με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες, πριν την έναρξη της θεραπείας με ORENCIA.

#### *Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)*

Περιπτώσεις PML έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν abatacept κυρίως σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η PML μπορεί να είναι θανατηφόρα και θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο κατά τη διαφοροδιάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με νεοεμφανιζόμενα ή επιδεινούμενα νευρολογικά, ψυχιατρικά και γνωστικά συμπτώματα. Εφόσον εμφανισθούν συμπτώματα υποδηλωτικά της PML κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA, η αγωγή με ORENCIA πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσουν κατάλληλες διαγνωστικές μέθοδοι.

#### *Κακοήθειες νόσοι*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης κακοήθων νόσων στους ασθενείς που έλαβαν abatacept και εικονικό φάρμακο, ήταν 1,2% και 0,9% αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με εγνωσμένες κακοήθειες νόσους δεν συμπεριελήφθησαν σ' αυτές τις κλινικές δοκιμές. Σε μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς, σημειώθηκε αύξηση λεμφωμάτων και όγκων του μαστού. Η κλινική σημασία της παρατήρησης αυτής είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός ρόλος του abatacept στην ανάπτυξη κακοήθων νόσων στον άνθρωπο, περιλαμβανομένου του λεμφώματος, είναι άγνωστος. Έχουν υπάρξει αναφορές μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος για όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους με παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του δέρματος.

#### *Εμβολιασμοί*

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ORENCIA μπορούν να δεχτούν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός από ζώντα εμβόλια. Δεν πρέπει να χορηγούνται ζώντα εμβόλια ταυτόχρονα με το abatacept ή εντός 3 μηνών από τη διακοπή του. Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του abatacept, είναι δυνατό να αμβλύνουν την αποτελεσματικότητα ορισμένων ανοσοποιήσεων (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Ένα σύνολο 404 ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 67 ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω, έλαβαν ενδοφλεβίως abatacept σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Συνολικά 270 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 46 ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω, έλαβαν υποδορίως abatacept σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Οι συχνότητες εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης και κακοήθους νόσου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μεταξύ των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών που έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με abatacept, ήταν υψηλότερες από τις συχνότητες των ασθενών κάτω των 65 ετών. Ομοίως, οι συχνότητες σοβαρής λοίμωξης και κακοήθους νόσου ανάμεσα στους ασθενείς άνω των 65 ετών που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια χορήγηση abatacept ήταν υψηλότερες από εκείνες των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών. Δεδομένου ότι η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων και κακοήθων νόσων στους ηλικιωμένους είναι γενικά υψηλότερη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεραπεία ηλικιωμένων ατόμων (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Αυτοάνοσες διαδικασίες

Υπάρχει το θεωρητικό ζήτημα, ότι η θεραπεία με abatacept θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο αυτοάνοσων διαδικασιών σε ενήλικες, για παράδειγμα επιδείνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η θεραπεία με abatacept δεν προκάλεσε αυξημένο

σχηματισμό αυτοαντισωμάτων, όπως αντιτυρηνικών και αντι-dsDNA αντισωμάτων, σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3).

#### Ασθενείς με ελεγχόμενη διατροφή σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά προγεμισμένη σύριγγα, που σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

### **4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Συνδυασμός με TNF-αναστολείς

Η εμπειρία με τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με TNF-αναστολείς είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.1). Ενώ οι TNF-αναστολείς δεν επηρέασαν την κάθαρση του abatacept σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονη αγωγή με abatacept και TNF-αναστολείς εμφάνισαν περισσότερες λοιμώξεις και σοβαρές λοιμώξεις σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο TNF-αναστολείς. Επομένως, δε συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με abatacept και TNF-αναστολέα.

#### Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν προσδιόρισε κάποια επίδραση της μεθοτρεξάτης, των ΜΣΑΦ και των κορτικοστεροειδών, στην κάθαρση του abatacept (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δεν επισημάνθηκαν σημαντικά ζητήματα ασφάλειας από τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, ή λεφλουνομίδη.

#### Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και με εμβολιασμούς

Η συγχρόνηση του abatacept με βιολογικούς ανοσοκατασταλτικούς ή ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες θα μπορούσε να ενισχύσει τις επιδράσεις του abatacept στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η τεκμηρίωση για την εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του abatacept σε συνδυασμό με anakinra ή rituximab είναι ανεπαρκής (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Εμβολιασμοί

Δεν πρέπει να χορηγούνται ζώντα εμβόλια ταυτόχρονα με το abatacept ή εντός 3 μηνών από τη διακοπή του. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από άτομα που λαμβάνουν ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν abatacept. Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του abatacept, είναι δυνατό να αμβλύνουν την αποτελεσματικότητα ορισμένων ανοσοποιήσεων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).

Διερευνητικές μελέτες για να εκτιμηθεί η επίδραση του abatacept στην ανταπόκριση των αντισωμάτων στον εμβολιασμό σε υγιή άτομα, καθώς και η ανταπόκριση των αντισωμάτων στον ιό της γρίπης και του πνευμονιόκοκκου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, πρότειναν ότι το abatacept μπορεί να αμβλύνει την αποτελεσματικότητα της ανοσολογικής ανταπόκρισης, αλλά δεν αναστέλλει σημαντικά την ικανότητα να αναπτύξουν κλινικά σημαντική ή θετική ανοσοαπόκριση.

Το abatacept αξιολογήθηκε σε μια ανοικτή μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους είχε χορηγηθεί το 23-δύναμο εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου. Μετά τον εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου, 62 από τους 112 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept ήταν σε

θέση να πετύχουν μια επαρκή ανοσολογική ανταπόκριση, με τουλάχιστον 2-πλάσια αύξηση στους τίτλους των αντισωμάτων στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου.

Το abatacept επίσης αξιολογήθηκε σε μια ανοικτή μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους είχε χορηγηθεί το τριδύναμο εμβόλιο κατά του ιού της εποχικής γρίπης. Μετά τον αντιγριππικό εμβολιασμό, 73 από τους 119 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν είχαν προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων, ήταν σε θέση να πετύχουν μια επαρκή ανοσολογική ανταπόκριση, με τουλάχιστον 4-πλάσια αύξηση στους τίτλους των αντισωμάτων στο τριδύναμο εμβόλιο κατά της γρίπης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του abatacept σε έγκυες γυναίκες. Σε προ-κλινικές μελέτες ανάπτυξης εμβρύων-νεογνών, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δόσεις έως 29 φορές επί την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg με βάση την AUC. Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού σε δόση 11 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg με βάση την AUC (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το ORENCIA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας χρήζει θεραπείας με abatacept. Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως 14 εβδομάδες μετά από την τελευταία δόση του abatacept.

Το abatacept ενδέχεται να διασχίζει τον πλακούντα και να εισέρχεται στον ορό των βρεφών που γεννιούνται από γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με abatacept κατά τη διάρκεια της κύησης. Κατά συνέπεια, αυτά τα βρέφη ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Η ασφάλεια της χορήγησης εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς σε βρέφη που έχουν εκτεθεί στο abatacept *ενδομήτρια* είναι άγνωστη. Η χορήγηση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς σε βρέφη που έχουν εκτεθεί στο abatacept *ενδομήτρια* δεν συνιστάται για 14 εβδομάδες μετά την τελευταία έκθεση της μητέρας στο abatacept κατά τη διάρκεια της κύησης.

##### Θηλασμός

Έχει διαπιστωθεί η παρουσία του abatacept στο γάλα αρουραίων.

Είναι άγνωστο κατά πόσον το abatacept εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος για τα νεογνήνα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA και έως 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με abatacept.

##### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την πιθανή επίδραση του abatacept στην ανθρώπινη γονιμότητα.

Στους αρουραίους το abatacept δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Με βάση το μηχανισμό δράσης του, το abatacept αναμένεται να μην έχει καμία ή να έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, η ζάλη και η μειωμένη οπτική οξύτητα έχουν αναφερθεί ως συχνές και όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αντίστοιχα από

ασθενείς στη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA, συνεπώς εάν ένας ασθενής εμφανίσει τέτοια συμπτώματα, η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων θα πρέπει να αποφεύγονται.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Το abatacept έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (2.653 ασθενείς με abatacept, 1.485 με εικονικό φάρμακο).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές με το χορηγούμενο abatacept, ανεπιθύμητες ενέργειες (ARs) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 49,4% των ασθενών που έλαβαν abatacept και 45,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 5\%$ ) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν abatacept ήταν κεφαλαλγία, ναυτία, και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της παραρρινοκολπίτιδας). Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (ARs) ήταν 3,0% για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 2,0% για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

##### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον Πίνακα 2 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές και σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία, οι οποίες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα, με βάση την ακόλουθη ταξινόμηση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

|                                                                               |             |                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                                    | Πολύ Συχνές | Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης της τραχειίτιδας, ρινοφαρυγγίτιδας και παραρινοκολπίτιδας)                                                                               |
|                                                                               | Συχνές      | Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης της βρογχίτιδας), ουρολοίμωξη, λοιμώξεις από έρπη (περιλαμβανομένου του απλού έρπη, επιχείλιου έρπη και έρπη ζωστήρα), πνευμονία, γρίπη |
|                                                                               | Όχι συχνές  | Οδοντική λοίμωξη, ονυχομυκητίαση, σηψαιμία, λοιμώξεις του μυοσκελετικού, δερματικό απόστημα, πυελονεφρίτιδα, ρινίτιδα, ωτίτιδα                                                                           |
|                                                                               | Σπάνιες     | Φυματίωση, βακτηριαιμία, λοίμωξη του γαστρεντερικού, πυελική φλεγμονώδη νόσο                                                                                                                             |
| Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων) | Όχι συχνές  | Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, θήλωμα του δέρματος                                                                                                                                                           |
|                                                                               | Σπάνιες     | Λέμφωμα, κακοήθες νεόπλασμα πνεύμονα, καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο                                                                                                                                    |

|                                                                 |            |                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος              | Όχι συχνές | Θρομβοπενία, λευκοπενία                                                                                      |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                        | Όχι συχνές | Υπερευαισθησία                                                                                               |
| Ψυχιατρικές διαταραχές                                          | Όχι συχνές | Κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου (περιλαμβανομένης της αϋπνίας)                                             |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                              | Συχνές     | Κεφαλαλγία, ζάλη                                                                                             |
|                                                                 | Όχι συχνές | Ημικρανία, παραισθησία                                                                                       |
| Διαταραχές του οφθαλμού                                         | Όχι συχνές | Επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, οπτική οξύτητα μειωμένη                                                          |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου                          | Όχι συχνές | Ίλιγγος                                                                                                      |
| Καρδιακές διαταραχές                                            | Όχι συχνές | Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία                                                                      |
| Αγγειακές διαταραχές                                            | Συχνές     | Υπέρταση, αρτηριακή πίεση αυξημένη                                                                           |
|                                                                 | Όχι συχνές | Υπόταση, εξάψεις, έξαψη, αγγειίτιδα, αρτηριακή πίεση μειωμένη                                                |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου | Συχνές     | Βήχας                                                                                                        |
|                                                                 | Όχι συχνές | Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε παρόξυνση, βρογχόσπασμος, συριγμός, δύσπνοια συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού |
| Γαστρεντερικές διαταραχές                                       | Συχνές     | Κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία, εξέλκωση του στόματος, αφθώδης στοματίτιδα, έμετος               |
|                                                                 | Όχι συχνές | Γαστρίτιδα                                                                                                   |
| Ηπατοχολικές διαταραχές                                         | Συχνές     | Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική (περιλαμβανομένης της αύξησης τρανσαμινασών)                   |

|                                                                  |                      |                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                  | Συχνές<br>Όχι συχνές | Εξάνθημα (περιλαμβανομένης της δερματίτιδας)<br>Αυξημένη τάση εκχυμώσεων, ξηροδερμία, αλωπεκία, κνησμός, κνίδωση, ψωρίαση, ακμή, ερύθημα, υπερίδρωση |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Όχι συχνές           | Αρθραλγία, πόνος σε άκρο                                                                                                                             |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού          | Όχι συχνές           | Αμηνόρροια, μηνορραγία                                                                                                                               |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης            | Συχνές<br>Όχι συχνές | Κόπωση, εξασθένιση, τοπική αντίδραση της θέσης ένεσης, συστηματικές αντιδράσεις της ένεσης*<br>Γριπώδης συνδρομή, σωματικό βάρος αυξημένο            |

\*(π.χ. κνησμός, συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, δύσπνοια)

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Λοιμώξεις*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές με abatacept, λοιμώξεις πιθανώς τουλάχιστον σχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 22,7% των ασθενών που έλαβαν abatacept και στο 20,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σοβαρές λοιμώξεις πιθανώς τουλάχιστον σχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 1,5% των ασθενών που έλαβαν abatacept και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο τύπος των σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοιος μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων του abatacept και του εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι συχνότητες εμφάνισης (95% CI) σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,0 (2,3, 3,8) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 2,3 (1,5, 3,3) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στις διπλά τυφλές δοκιμές.

Στο συνολικό χρονικό διάστημα σε κλινικές δοκιμές σε 7.044 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 20.510 έτη ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν 2,4 ανά 100 έτη-ασθενών και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης παρέμεινε σταθερή.

##### *Κακοήθειες νόσοι*

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, κακοήθειες νόσοι αναφέρθηκαν σε 1,2% (31/2.653) των ασθενών που έλαβαν abatacept και σε 0,9% (14/1.485) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι συχνότητες εμφάνισης των κακοηθών νόσων ήταν 1,3 (0,9, 1,9) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 1,1 (0,6, 1,9) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στο συνολικό χρονικό διάστημα 7.044 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 21.011 έτη ασθενών (από τους οποίους περισσότεροι από 1.000 λάμβαναν αγωγή με abatacept για πάνω από 5 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας ήταν 1,2 (1,1, 1,4) ανά 100 έτη ασθενών, και οι ετήσιες συχνότητες εμφάνισης παρέμειναν σταθερές.

Η πιο συχνά αναφερόμενη κακοήθεια στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές ήταν ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, 0,6 (0,3, 1,0) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 0,4 (0,1, 0,9) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 0,5 (0,4, 0,6) ανά 100 έτη ασθενών στο συνολικό χρονικό διάστημα.

Ο συχνότερα αναφερόμενος καρκίνος οργάνου στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα 0,17 (0,05, 0,43) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept, 0 για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 0,12 (0,08, 0,17) ανά 100 έτη ασθενών στο συνολικό χρονικό διάστημα. Η συχνότερη αιματολογική κακοήθεια ήταν το λέμφωμα 0,04 (0, 0,24) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept, 0 για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 0,06 (0,03, 0,1) ανά 100 έτη ασθενών για το συνολικό χρονικό διάστημα.

Στοιχεία μητρώου από τη Δανία και τη Σουηδία έχουν αναφέρει υψηλότερο κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με abatacept σε σύγκριση με άλλα DMARD. Στη Δανία, τα τυποποιημένα ποσοστά επίπτωσης (IR) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (SCC) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept (n = 1.280) ήταν 0,86/100 έτη ασθενών (95% CI 0,66-1,11) και 0,21/100 έτη ασθενών (95% CI 0,12-0,36), και τα προσαρμοσμένα ως προς την ηλικία, το φύλο και το ιατρικό ιστορικό πηλίκια κινδύνου (HR) για το BCC και το SCC σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept ήταν 1,49 (95% CI 1,07-2,09) και 2,49 (1,26-4,91) σε σύγκριση με τα στοχευμένα DMARD (n = 9.256). Στα δεδομένα από τη Σουηδία, τα IR στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept (n = 5.052) ήταν 1,13/100 έτη ασθενών (95% CI 1,01-1,26) και 0,38/100 έτη ασθενών (95% CI 0,32-0,46) για το BCC και το SCC και τα αντίστοιχα προσαρμοσμένα HR ήταν 1,11 (95% CI 0,98-1,25) και 1,61 (95% CI 1,29-1,99) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν βιολογικά/στοχευμένα DMARD (n = 43.096). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept έτειναν να έχουν πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα και υψηλότερο φορτίο συννοσηρότητας κατά την έναρξη. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος άλλων κακοηθειών σε αυτά τα δεδομένα μητρώου.

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)*

Στη μελέτη IV, υπήρχαν 37 ασθενείς με ΧΑΠ, που έλαβαν ενδοφλεβίως abatacept και 17 που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν abatacept, ανέπτυξαν ανεπιθύμητες ενέργειες συχνότερα από εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (51,4% έναντι 47,1%, αντίστοιχα).

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος εμφανίστηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν abatacept, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (10,8% έναντι 5,9%, αντίστοιχα)· αυτές περιελάμβαναν παρόξυνση της ΧΑΠ και δύσπνοια. Υψηλότερο ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ, που έλαβαν abatacept σε σχέση εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ανέπτυξαν σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (5,4% έναντι 0%), συμπεριλαμβανομένης της παρόξυνσης της ΧΑΠ (1 από 37 ασθενείς [2,7%]) και βρογχίτιδας (1 από 37 ασθενείς [2,7%]).

#### *Αυτοάνοσες διαδικασίες*

Η θεραπεία με abatacept δεν προκάλεσε αυξημένο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων, όπως αντιπυρηνικών και αντι-dsDNA αντισωμάτων, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Η συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσων δυσλειτουργιών στους ασθενείς που έλαβαν abatacept κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου ήταν 8,8 (7,6, 10,1) ανά 100 ανθρωποέτη έκθεσης και για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν 9,6 (7,9, 11,5) ανά 100 ανθρωποέτη έκθεσης. Η συχνότητα εμφάνισης στους ασθενείς που έλαβαν abatacept ήταν 3,8 ανά 100 ανθρωποέτη έκθεσης στο συνολικό χρονικό διάστημα. Οι πιο συχνά αναφερόμενες αυτοάνοσες διαταραχές διαφορετικές από την ένδειξη που μελετάται κατά το συνολικό χρονικό διάστημα ήταν η ψωρίαση, το ρευματικό οζίδιο και το σύνδρομο Sjogren.

#### *Ανοσογονικότητα σε ενήλικες οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept*

Αντισώματα κατευθυνόμενα προς το μόριο του abatacept προσδιορίστηκαν μέσω τεχνικών ELISA σε 3.985 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, που έλαβαν abatacept για διάστημα έως 8 ετών. Εκατόν

ογδόντα επτά από τους 3.877 (4,8%) ασθενείς ανέπτυξαν anti-abatacept αντισώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που εξετάστηκε η παρουσία anti-abatacept αντισωμάτων μετά τη διακοπή του abatacept(> 42 ημέρες μετά την τελευταία δόση), 103 από 1.888 (5,5%) ήταν οροθετικοί.

Δείγματα με επιβεβαιωμένη δραστικότητα σύνδεσης στο CTLA-4 αναλύθηκαν για την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Είκοσι δύο από 48 αξιολογήσιμους ασθενείς έδειξαν σημαντική δραστηριότητα εξουδετέρωσης. Η πιθανή κλινική σημασία της ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων δεν είναι γνωστή.

Συνολικά, δεν υπήρξε προφανής συσχετισμός μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης ή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών που ανέπτυξαν αντισώματα, ήταν πολύ περιορισμένος προκειμένου να γίνει οριστική εκτίμηση. Δεδομένου ότι οι αναλύσεις ανοσογονικότητας είναι εξειδικευμένες για κάθε προϊόν, δεν ενδείκνυται η σύγκριση του ποσοστού ανάπτυξης αντισωμάτων με εκείνον άλλων προϊόντων.

#### *Ανοσογονικότητα σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με υποδορίως χορηγούμενο abatacept*

Στη μελέτη SC-I συγκρίθηκε η ανοσογονικότητα στο abatacept μετά από υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση και αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία ELISA. Κατά τη διάρκεια της αρχικής διπλά-τυφλής, εξάμηνης περιόδου (βραχυπρόθεσμη περίοδος), η συνολική συχνότητα της ανοσογονικότητας στο abatacept ήταν 1,1% (8/725) και 2,3% (16/710) για την ομάδα υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης, αντίστοιχα. Το ποσοστό είναι σύμφωνο με προηγούμενη εμπειρία και δεν παρατηρήθηκε επίδραση της ανοσογονικότητας στη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα.

Η ανοσογονικότητα στο abatacept μετά από μακροχρόνια υποδόρια χορήγηση αξιολογήθηκε με τη χρήση της νέας δοκιμασίας ηλεκτρο-χημειο-φωταύγειας (ECL). Δεν είναι κατάλληλη η σύγκριση των ποσοστών επίπτωσης ανάμεσα σε διαφορετικές δοκιμασίες, καθώς η δοκιμασία ECL αναπτύχθηκε για να είναι πιο ευαίσθητη και ανεκτική στο φάρμακο από την προηγούμενη δοκιμασία ELISA. Η αθροιστική συχνότητα ανοσογονικότητας στο abatacept όπως αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία ECL με τουλάχιστον ένα θετικό δείγμα στη βραχυπρόθεσμη και τη μακροπρόθεσμη περίοδο συνδυαστικά ήταν 15,7% (215/1.369) κατά τη διάρκεια θεραπείας με abatacept, με μέση διάρκεια έκθεσης 48,8 μήνες και 17,3% (194/1.121) μετά από τη διακοπή (> 21 ημέρες έως 168 ημέρες μετά την τελευταία δόση). Το προσαρμοσμένο ως προς την έκθεση ποσοστό επίπτωσης (εκφράζεται ανά 100 άτομα-έτη) παρέμεινε σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε συμφωνία με προγενέστερη εμπειρία, οι τίτλοι και η διατήρηση της ανταπόκρισης των αντισωμάτων ήταν γενικά χαμηλοί(ή) και δεν αυξήθηκαν με τη συνέχιση της χορήγησης του φαρμάκου (6,8% των υποκειμένων ήταν οροθετικοί σε 2 διαδοχικές επισκέψεις) και δεν παρατηρήθηκε καμία εμφανής συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης, των ανεπιθύμητων ενεργειών ή της φαρμακοκινητικής.

Στη μελέτη SC-III, παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά ανοσογονικότητας σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία στην ομάδα του συνδυασμού abatacept+MTX και στην ομάδα της μονοθεραπείας με abatacept (2,9% (3/103) και 5,0% (5/101), αντίστοιχα) κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής 12μηνιας περιόδου. Όπως και στη μελέτη SC-I, η ανοσογονικότητα δεν επηρέασε την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα.

#### *Ανοσογονικότητα και ασφάλεια του abatacept μετά από απόσυρση και επανέναρξη της θεραπείας*

Στα πλαίσια του προγράμματος υποδόριας χορήγησης διεξήχθη μια μελέτη για τη διερεύνηση της επίδρασης στην ανοσογονικότητα της απόσυρσης (τρεις μήνες) και της επανέναρξης της υποδόριας θεραπείας με abatacept. Αμέσως μετά από την απόσυρση της θεραπείας με υποδορίως χορηγούμενο abatacept, το αυξημένο ποσοστό ανοσογονικότητας ήταν σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε μετά από τη διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης abatacept. Αμέσως μετά την επανέναρξη της θεραπείας, δεν υπήρξαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης καθώς και άλλες ανησυχίες για την ασφάλεια στους ασθενείς που αποσύρθηκαν από την υποδορίως χορηγούμενη θεραπεία για διάστημα έως 3 μήνες σε σχέση με τους ασθενείς που παρέμειναν στην υποδορίως χορηγούμενη θεραπεία, ανεξάρτητα από το αν η θεραπεία επανεισήχθη με ή χωρίς ενδοφλέβια δόση φόρτισης. Η ασφάλεια που παρατηρήθηκε

στο σκέλος θεραπείας που ξεκίνησε τη θεραπεία εκ νέου χωρίς ενδοφλέβια δόση φόρτισης ήταν επίσης σύμφωνη με εκείνη που παρατηρήθηκε στις άλλες μελέτες.

Στη μελέτη SC-III, παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά ανοσογονικότητας σε άτομα που ελέγχθηκαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών πλήρους διακοπής του φαρμάκου στην ομάδα του συνδυασμού abatacept+MTX και στην ομάδα της μονοθεραπείας με abatacept (37,7% [29/77] και 44,1% [27/59], αντίστοιχα) με γενικά χαμηλού τίτλου αντισωματικές απαντήσεις. Δεν ανιχνεύτηκε κλινική επίδραση αυτών των αντισωματικών απαντήσεων και δεν ανέκυψαν ανησυχίες ως προς την ασφάλεια κατά την επανέναρξη της θεραπείας με abatacept.

#### *Αντιδράσεις της ένεσης σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με υποδορίως χορηγούμενο abatacept*

Η μελέτη SC-I συνέκρινε την ασφάλεια του abatacept συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης έπειτα από υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση. Η ολική συχνότητα των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης ήταν 2,6% (19/736) και 2,5% (18/721) για τις ομάδες που έλαβαν υποδορίως abatacept και υποδορίως εικονικό φάρμακο (ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept), αντίστοιχα. Όλες οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης περιγράφηκαν ήπιες έως μέτριες (αιμάτωμα, κνησμός, ή ερυθρή) και γενικώς δεν κατέστησαν τη διακοπή του φαρμάκου απαραίτητη. Κατά τη διάρκεια της συνολικής χρονικής περιόδου όταν όλοι οι ασθενείς που έλαβαν abatacept σε 7 SC δοκιμές είχαν συμπεριληφθεί, η συχνότητα των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης ήταν 4,6% (116/2.538) με συχνότητα εμφάνισης 1,32 ανά 100 ανθρωποέτη.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν παραληφθεί αναφορές συστηματικών αντιδράσεων της ένεσης (π.χ. κνησμός, συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, δύσπνοια), έπειτα από την υποδόρια χρήση του ORENCIA.

#### *Πληροφορίες ασφαλείας σχετικές με τη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία*

Το abatacept είναι ο πρώτος εκλεκτικός τροποποιητής της συνδιέγερσης. Πληροφορίες για τη σχετική ασφάλεια έναντι του infliximab από μια κλινική δοκιμή, συνοψίζονται περιληπτικά στην παράγραφο 5.1.

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας στην ψωριασική αρθρίτιδα

Το abatacept έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές (341 ασθενείς με abatacept, 253 με εικονικό φάρμακο) (βλέπε παράγραφο 5.1). Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου διάρκειας 24 εβδομάδων στη μεγαλύτερη μελέτη PsA-II, το ποσοστό των ασθενών με ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιο στις ομάδες θεραπείας του abatacept και του εικονικού φαρμάκου (15,5% και 11,4%, αντίστοιχα). Σε καμία ομάδα θεραπείας δεν εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποσοστό  $\geq 2\%$  κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου των 24 εβδομάδων. Το συνολικό προφίλ ασφαλείας ήταν συγκρίσιμο μεταξύ των μελετών PsA-I και PsA-II και σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (Πίνακας 2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το abatacept έχει μελετηθεί σε ασθενείς με rJIA σε 2 κλινικές δοκιμές (μελέτη rJIA SC και μελέτη rJIA IV). Στη μελέτη rJIA SC συμπεριλήφθηκαν 46 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών και 173 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 6 έως 17 ετών. Στη μελέτη rJIA IV συμπεριλήφθηκαν 190 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 6 έως 17 ετών. Κατά τη διάρκεια της πρώτης 4-μηνιας ανοικτής περιόδου, το συνολικό προφίλ ασφαλείας σε αυτούς τους 409 ασθενείς με rJIA ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε στο πληθυσμό με PA με τις ακόλουθες εξαιρέσεις στους ασθενείς με rJIA:

- Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: πυρεξία
- Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: αιματοουρία, ωτίτιδα (μέση και εξωτερική).

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Λοιμώξεις*

Οι λοιμώξεις ήταν τα πιο συχνά αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα σε ασθενείς με pJIA. Τα είδη των λοιμώξεων ήταν σύμφωνα με εκείνα που συχνά παρατηρούνται σε πληθυσμούς εξωτερικών παιδιατρικών ασθενών. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 μηνών της περιόδου θεραπείας με ενδοφλεβίως και υποδορίως χορηγούμενο abatacept σε 409 ασθενείς με pJIA, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ρινοφαρυγγίτιδα (3,7% των ασθενών) και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (2,9% των ασθενών). Αναφέρθηκαν δύο σοβαρές λοιμώξεις (ανεμοβλογιά και σηψαιμία) κατά τη διάρκεια των αρχικών 4 μηνών θεραπείας με abatacept.

### *Αντιδράσεις της θέσης ένεσης*

Από τους 219 ασθενείς με pJIA που αντιμετωπίστηκαν με υποδορίως χορηγούμενο abatacept κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 μηνών της θεραπείας με abatacept, η συχνότητα εμφάνισης τοπικών αντιδράσεων της θέσης ένεσης ήταν 4,6% (10/219). Οι πιο συχνά αναφερόμενες τοπικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης ήταν άλγος της θέσης ένεσης και ερύθημα της θέσης ένεσης. Δεν αναφέρθηκαν συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

*Ανοσογονικότητα σε ασθενείς με pJIA που έλαβαν θεραπεία με υποδορίως χορηγούμενο abatacept*  
Αντισώματα έναντι ολόκληρου του μορίου του abatacept ή του τμήματος CTLA-4 του abatacept προσδιορίστηκαν μέσω δοκιμασίας ECL σε ασθενείς με pJIA μετά από επαναλαμβανόμενη αγωγή με υποδορίως χορηγούμενο abatacept. Συνολικά, το 6,9% (15/218) των συμμετεχόντων (οι ομάδες συνδυαστικά) είχαν θετική ανταπόκριση ως προς την ανοσογονικότητα σε σχέση με την έναρξη της μελέτης κατά τη διάρκεια της αθροιστικής περιόδου, συμπεριλαμβανομένων της 4 μηνών βραχυπρόθεσμης περιόδου θεραπείας, της 20 μηνών περιόδου επέκτασης της θεραπείας και της 6 μηνών περιόδου παρακολούθησης μετά το abatacept. Στην ηλικιακή ομάδα 6 έως 17 ετών, το συνολικό ποσοστό οροθετικότητας κατά τη διάρκεια της αθροιστικής περιόδου συμπεριλαμβανομένης της περιόδου παρακολούθησης μετά το abatacept ήταν 4,7% (8/172): 2,3% (4/172) υπό θεραπεία και 13,6% (6/44) μετά τη διακοπή του abatacept ( $\geq 28$  ημέρες μετά την τελευταία δόση). Στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών, το συνολικό ποσοστό οροθετικότητας κατά τη διάρκεια της αθροιστικής περιόδου συμπεριλαμβανομένης της περιόδου παρακολούθησης μετά το abatacept ήταν 15,2% (7/46): 10,9% (5/46) υπό θεραπεία και 37,5% (3/8) μετά τη διακοπή του abatacept ( $\geq 28$  ημέρες μετά την τελευταία δόση).

Συνολικά τα αντισώματα κατά του abatacept ήταν γενικά παροδικά και χαμηλών τίτλων. Η απουσία ταυτόχρονης μεθοτρεξάτης δεν φάνηκε να σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό οροθετικότητας. Η σημασία της υψηλότερης επίπτωσης στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών δεν είναι γνωστή, λαμβάνοντας υπόψη τη διαφορά στο μέγεθος του δείγματος. Η παρουσία αντισωμάτων δε σχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες ή με μεταβολές στην αποτελεσματικότητα ή στις συγκεντρώσεις του abatacept στον ορό σε καμία από τις δύο ομάδες.

### *Περίοδος μακροχρόνιας επέκτασης*

Κατά τη διάρκεια της περιόδου επέκτασης των μελετών pJIA (20 μήνες στην εν εξελίξει μελέτη pJIA SC και 5 έτη στη μελέτη pJIA IV), το προφίλ ασφαλείας στους ασθενείς με pJIA ηλικίας 6 έως 17 ετών ήταν συγκρίσιμο με εκείνο που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς. Ένας ασθενής διαγνώστηκε με πολλαπλή σκλήρυνση κατά τη διάρκεια της περιόδου επέκτασης της μελέτης pJIA IV. Στην 20 μηνών περίοδο επέκτασης της μελέτης pJIA SC αναφέρθηκε μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών η οποία ήταν λοίμωξη (απόστημα άκρου).

Τα μακροχρόνια δεδομένα για την ασφάλεια στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών με pJIA ήταν περιορισμένα, ωστόσο τα υπάρχοντα στοιχεία δεν αποκάλυψαν οποιεσδήποτε νέες ανησυχίες για την ασφάλεια σε αυτόν τον νεότερο παιδιατρικό πληθυσμό. Κατά τη διάρκεια της 24 μηνών αθροιστικής περιόδου της μελέτης pJIA SC (βραχυπρόθεσμη περίοδος 4 μηνών συν περίοδος επέκτασης 20 μηνών), αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα λοιμώξεων στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών (87,0%) σε σύγκριση με αυτήν που αναφέρθηκε στην ηλικιακή ομάδα 6 έως 17 ετών (68,2%). Αυτό οφειλόταν κυρίως στις μη σοβαρές λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δόσεις έως 50 mg/kg έχουν χορηγηθεί ενδοφλεβίως χωρίς προφανή τοξική επίδραση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA24

Το abatacept είναι πρωτεΐνη σύντηξης, αποτελούμενη από το εξωκυττάριο τμήμα του ανθρώπινου κυτταροτοξικού T-λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4), συνδεδεμένου με τροποποιημένη μοίρα Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1). Το abatacept παρασκευάζεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA από κύτταρα ωοθήκης Κινέζικου hamster.

### Μηχανισμός δράσης

Το abatacept τροποποιεί εκλεκτικά ένα βασικό μήνυμα συνδιέγερσης, το οποίο απαιτείται για την πλήρη ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, που εκφράζουν τα CD28. Η πλήρης ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων απαιτεί δύο μηνύματα που δίνονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα: την αναγνώριση ενός συγκεκριμένου αντιγόνου από T-κυτταρικό υποδοχέα (μήνυμα 1), καθώς και ένα δεύτερο μήνυμα συνδιέγερσης. Μια σημαντική οδός συνδιέγερσης συνίσταται στη σύνδεση των μορίων CD80 και CD86 της επιφάνειας των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων στον υποδοχέα CD28 των T-λεμφοκυττάρων (μήνυμα 2). Το abatacept αναστέλλει εκλεκτικά αυτήν την οδό συνδιέγερσης μέσω εκλεκτικής σύνδεσης με τα CD80 και CD86. Μελέτες υποδεικνύουν, ότι οι αποκρίσεις των μη εκτεθέντων T-λεμφοκυττάρων επηρεάζονται περισσότερο από το abatacept, παρά από τις αποκρίσεις των T-λεμφοκυττάρων με μνήμη.

Μελέτες *in vitro* και σε μοντέλα ζώων υποδεικνύουν ότι το abatacept τροποποιεί τις εξαρτώμενες από τα T-λεμφοκύτταρα αντισωματικές αποκρίσεις και τη φλεγμονή. *In vitro*, το abatacept εξασθενεί την ενεργοποίηση των ανθρώπινων T-λεμφοκυττάρων, όπως μετρήθηκε από το μειωμένο πολλαπλασιασμό και την παραγωγή κυτοκινών. Το abatacept μειώνει την εξειδικευμένη για το αντιγόνο παραγωγή TNFα, ιντερφερόνης-γ και ιντερλευκίνης-2 από τα T-λεμφοκύτταρα.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Με το abatacept παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα ορού του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2, που είναι δείκτης της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων της ιντερλευκίνης-6 ορού, προϊόντος των ενεργοποιημένων αρθρικών μακροφάγων και των ινοβλαστοειδών αρθροκυττάρων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα του ρευματοειδούς παράγοντα, ενός αυτοαντισώματος που παράγεται από τα κύτταρα του πλάσματος και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, ενός ενεργού παράγοντος της οξείας φάσης της φλεγμονής. Επιπλέον, μειώθηκαν τα επίπεδα ορού της μεταλλοπρωτεϊνάσης-3 της θεμέλιας ουσίας, που επιφέρει αποδόμηση του χόνδρου και ανασχηματισμό του ιστού. Παρατηρήθηκαν επίσης μειώσεις στα επίπεδα του TNFα ορού.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη ρευματοειδή αρθρίτιδα ενηλίκων

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ενδοφλεβίως χορηγούμενου abatacept αξιολογήθηκαν από τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR). Στις μελέτες I, II, III, V και VI απαιτήθηκε η ύπαρξη τουλάχιστον 12 ευαίσθητων και 10 διογκωμένων αρθρώσεων από τους ασθενείς, κατά την τυχαιοποίηση. Στη μελέτη IV δεν απαιτήθηκε κάποιος συγκεκριμένος αριθμός ευαίσθητων ή διογκωμένων αρθρώσεων. Η μελέτη SC-I ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, μελέτη μη κατωτερότητας, με χορήγηση σε ασθενείς που είχαν στρωματοποιηθεί σύμφωνα με το σωματικό βάρος (< 60 kg, 60 έως 100 kg, > 100 kg) η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του abatacept χορηγούμενο υποδορίως και ενδοφλεβίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), οι οποίοι λαμβάνουν επιπροσθέτως μεθοτρεξάτη (MTX) και παρουσιάζουν ανεπαρκή ανταπόκριση στο MTX (MTX-IR).

Στις μελέτες I, II και V, αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept συγκριτικά με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη, που συνέχισαν τη σταθερή τους δόση μεθοτρεξάτης. Επιπλέον, στη μελέτη V διερευνήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του abatacept ή του infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη III αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNF-αναστολέα, όπου ο TNF-αναστολέας διεκόπη πριν την τυχαιοποίηση άλλα DMARDs επιτράπησαν. Στη μελέτη IV αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, στους οποίους απαιτήθηκε επιπρόσθετη παρέμβαση, παρά την υφιστάμενη θεραπεία με μη βιολογικά και/ή βιολογικά DMARDs· συνεχίστηκαν όλα τα DMARDs που χορηγούνταν κατά την ένταξη. Στην μελέτη VI, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept αξιολογήθηκαν σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή μεθοτρεξάτης θετικοί σε Ρευματοειδή Παράγοντα (RF) και/ή αντι-Κυκλικό Κιτρουλινικό Πεπτιδίο 2 (Anti-CCP2 με πρώιμη, διαβρωτική ρευματοειδή αρθρίτιδα ( $\leq 2$  έτη διάρκεια νόσου) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη abatacept με μεθοτρεξάτη ή μεθοτρεξάτης με εικονικό φάρμακο. Ο στόχος της μελέτης SC-I ήταν να καταδειχθεί η μη κατωτερότητα της αποτελεσματικότητας και συγκρισιμότητας της ασφάλειας της υποδόριας χορήγησης abatacept σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση σε υποκείμενα με μέτρια έως σοβαρή ενεργό RA και ανεπαρκή ανταπόκριση στο MTX. Η μελέτη SC-II διερεύνησε την σχετική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του abatacept και adalimumab, και τα δύο χορηγούμενα υποδορίως χωρίς ενδοφλέβια δόση φόρτισης και μαζί με MTX, σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρά ενεργή RA και μια ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με MTX. Στη μελέτη SC-III, το υποδορίως χορηγούμενο abatacept αξιολογήθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία, και σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με MTX ως προς την επαγωγή ύφεσης μετά από 12 μήνες θεραπείας, και την πιθανή διατήρηση της ύφεσης άνευ χορήγησης φαρμάκου μετά από πλήρη διακοπή του φαρμάκου, σε ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως MTX με υψηλής ενεργότητας πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέση DAS28-CRP 5,4, μέση διάρκεια συμπτωμάτων μικρότερη των 6,7 μηνών) και παράγοντες κακής πρόγνωσης για ταχέως εξελισσόμενη νόσο (π.χ., αντισώματα έναντι της κιτρουλινικής πρωτεΐνης [ACPA+], με βάση δοκιμασία προσδιορισμού αντισωμάτων έναντι της CCP2, και/ή RF+, διαβρώσεις αρθρώσεων στην έναρξη).

Οι ασθενείς της μελέτης I τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη abatacept 2 ή 10 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου επί 12 μήνες. Οι ασθενείς των Μελετών II, III, IV και VI τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη καθορισμένης δόσης abatacept περίπου 10 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου επί 12 (μελέτες II, IV και VI) ή 6 μήνες (μελέτη III). Η δόση του abatacept ήταν 500 mg για ασθενείς βάρους μικρότερου των 60 kg, 750 mg για ασθενείς βάρους 60 έως 100 kg, και 1.000 mg για ασθενείς βάρους άνω των 100 kg. Στη μελέτη SC-I, το abatacept χορηγήθηκε υποδορίως σε ασθενείς έπειτα από μεμονωμένη ενδοφλέβια δόση φόρτισης abatacept και στη συνέχεια κάθε εβδομάδα. Τα υποκείμενα συνέχισαν τη λήψη της τρέχουσας δόσης του MTX από την ημέρα τυχαιοποίησης. Οι ασθενείς της μελέτης V τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη της ίδιας αυτής καθορισμένης δόσης abatacept ή 3 mg/kg infliximab ή εικονικού φαρμάκου επί 6 μήνες. Η μελέτη V συνεχίστηκε για 6 επιπλέον μήνες μόνο με τις ομάδες του abatacept και του infliximab.

Οι Μελέτες I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II και SC-III συμπεριέλαβαν 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1.371, 646 και 351 ενήλικες ασθενείς, αντίστοιχα.

### Κλινική ανταπόκριση

#### *Ανταπόκριση κατά ACR*

Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν abatacept και επέτυχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 20, 50 και 70 στη μελέτη II (ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη), στη μελέτη III (ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNF-αναστολέα), στη μελέτη VI (ασθενείς που δεν έχουν λάβει αγωγή με μεθοτρεξάτη) και στη μελέτη SC-I (υποδορίως χορηγούμενο abatacept) παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Στους ασθενείς που έλαβαν abatacept στις μελέτες II και III, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ανταπόκριση ACR 20 έναντι του εικονικού φαρμάκου, μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (ημέρα 15) και αυτή η βελτίωση παρέμεινε σημαντική καθόλη τη διάρκεια των μελετών. Στη μελέτη VI, στις 29 ημέρες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ACR 20 ανταπόκριση των ασθενών που έλαβαν αγωγή abatacept με μεθοτρεξάτη έναντι ασθενών που έλαβαν αγωγή μεθοτρεξάτης με εικονικό φάρμακο και αυτή διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Στη μελέτη II, το 43% των ασθενών που δεν επέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 στους 6 μήνες, ανέπτυξαν ανταπόκριση ACR 20 στους 12 μήνες.

Στη μελέτη SC-I, το υποδορίως (SC) χορηγούμενο abatacept ήταν μη κατώτερο από τις ενδοφλέβιες εγχύσεις abatacept αναφορικά με τις ανταποκρίσεις ACR 20 έως τους 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής. Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με υποδόρια χορήγηση abatacept πέτυχαν επίσης παρόμοιες ανταποκρίσεις ACR 50 και 70 με τους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση abatacept στους 6 μήνες.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην κλινική ανταπόκριση ανάμεσα στην ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση του abatacept στις 3 ομάδες σωματικού βάρους. Στην SC-I, τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20 την ημέρα 169 για την υποδόρια και την ενδοφλέβια χορήγηση του abatacept ήταν αντίστοιχα 78,3% (472/603 SC) και 76,0% (456/600 IV) σε ασθενείς < 65 ετών, έναντι 61,1% (55/90 SC) και 74,4% (58/78 IV) για ασθενείς ≥ 65 ετών.

**Πίνακας 3: Κλινικές ανταποκρίσεις σε ελεγχόμενες δοκιμές**

|                      | Ποσοστό ασθενών                        |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  |                                           |                                           |
|----------------------|----------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                      | Ενδοφλέβια χορήγηση                    |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  | Υποδόρια χορήγηση                         |                                           |
|                      | Απουσία αγωγής με MTX                  |                                  | Ανεπαρκής ανταπόκριση σε MTX           |                                  | Ανεπαρκής ανταπόκριση σε TNF-Αναστολέα                 |                                                  | Ανεπαρκής ανταπόκριση σε MTX              |                                           |
|                      | Μελέτη VI                              |                                  | Μελέτη II                              |                                  | Μελέτη III                                             |                                                  | Μελέτη SC-I                               |                                           |
| Ποσοστό Ανταπόκρισης | Abatacept <sup>a</sup> +MTX<br>n = 256 | Εικονικό φάρμακο +MTX<br>n = 253 | Abatacept <sup>a</sup> +MTX<br>n = 424 | Εικονικό φάρμακο +MTX<br>n = 214 | Abatacept <sup>a</sup> +DMARDs <sup>β</sup><br>n = 256 | Εικονικό φάρμακο +DMARDs <sup>β</sup><br>n = 133 | Abatacept <sup>ς</sup> SC +MTX<br>n = 693 | Abatacept <sup>ς</sup> IV +MTX<br>n = 678 |
| <b>ACR 20</b>        |                                        |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  |                                           |                                           |
| Ημέρα 15             | 24%                                    | 18%                              | 23%*                                   | 14%                              | 18%**                                                  | 5%                                               | 25%                                       | 25%                                       |
| Μήνας 3              | 64% <sup>††</sup>                      | 53%                              | 62%***                                 | 37%                              | 46%***                                                 | 18%                                              | 68%                                       | 69%                                       |
| Μήνας 6              | 75% <sup>†</sup>                       | 62%                              | 68%***                                 | 40%                              | 50%***                                                 | 20%                                              | 76% <sup>§</sup>                          | 76%                                       |
| Μήνας 12             | 76% <sup>‡</sup>                       | 62%                              | 73%***                                 | 40%                              | NA <sup>δ</sup>                                        | NA <sup>δ</sup>                                  | NA                                        | NA                                        |

|                                                  | Ποσοστό ασθενών                        |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  |                                           |                                           |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                  | Ενδοφλέβια χορήγηση                    |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  | Υποδόρια χορήγηση                         |                                           |
|                                                  | Απουσία αγωγής με MTX                  |                                  | Ανεπαρκής ανταπόκριση σε MTX           |                                  | Ανεπαρκής ανταπόκριση σε TNF-Αναστολέα                 |                                                  | Ανεπαρκής ανταπόκριση σε MTX              |                                           |
|                                                  | Μελέτη VI                              |                                  | Μελέτη II                              |                                  | Μελέτη III                                             |                                                  | Μελέτη SC-I                               |                                           |
| Ποσοστό Ανταπόκρισης                             | Abatacept <sup>a</sup> +MTX<br>n = 256 | Εικονικό φάρμακο +MTX<br>n = 253 | Abatacept <sup>a</sup> +MTX<br>n = 424 | Εικονικό φάρμακο +MTX<br>n = 214 | Abatacept <sup>a</sup> +DMARDs <sup>β</sup><br>n = 256 | Εικονικό φάρμακο +DMARDs <sup>β</sup><br>n = 133 | Abatacept <sup>γ</sup> SC +MTX<br>n = 693 | Abatacept <sup>γ</sup> IV +MTX<br>n = 678 |
| <b>ACR 50</b>                                    |                                        |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  |                                           |                                           |
| Μήνας 3                                          | 40% <sup>‡</sup>                       | 23%                              | 32%***                                 | 8%                               | 18%**                                                  | 6%                                               | 33%                                       | 39%                                       |
| Μήνας 6                                          | 53% <sup>‡</sup>                       | 38%                              | 40%***                                 | 17%                              | 20%***                                                 | 4%                                               | 52%                                       | 50%                                       |
| Μήνας 12                                         | 57% <sup>‡</sup>                       | 42%                              | 48%***                                 | 18%                              | NA <sup>δ</sup>                                        | NA <sup>δ</sup>                                  | NA                                        | NA                                        |
| <b>ACR 70</b>                                    |                                        |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  |                                           |                                           |
| Μήνας 3                                          | 19% <sup>†</sup>                       | 10%                              | 13%***                                 | 3%                               | 6% <sup>††</sup>                                       | 1%                                               | 13%                                       | 16%                                       |
| Μήνας 6                                          | 32% <sup>†</sup>                       | 20%                              | 20%***                                 | 7%                               | 10%**                                                  | 2%                                               | 26%                                       | 25%                                       |
| Μήνας 12                                         | 43% <sup>‡</sup>                       | 27%                              | 29%***                                 | 6%                               | NA <sup>δ</sup>                                        | NA <sup>δ</sup>                                  | NA                                        | NA                                        |
| <b>Σημαντική Κλινική Ανταπόκριση<sup>γ</sup></b> |                                        |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  |                                           |                                           |
|                                                  | 27% <sup>‡</sup>                       | 12%                              | 14%***                                 | 2%                               | NA <sup>δ</sup>                                        | NA <sup>δ</sup>                                  | NA                                        | NA                                        |
| <b>DAS28-CRP Ύφεση<sup>ε</sup></b>               |                                        |                                  |                                        |                                  |                                                        |                                                  |                                           |                                           |
| Μήνας 6                                          | 28% <sup>‡</sup>                       | 15%                              | NA                                     | NA                               | NA                                                     | NA                                               | 24% <sup>§§</sup>                         | 25%                                       |
| Μήνας 12                                         | 41% <sup>‡</sup>                       | 23%                              | NA                                     | NA                               | NA                                                     | NA                                               | NA                                        | NA                                        |

\* p < 0,05, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.

\*\* p < 0,01, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.

\*\*\* p < 0,001, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.

<sup>†</sup> p < 0,01, abatacept με MTX έναντι MTX με εικονικό φάρμακο

<sup>‡</sup> p < 0,001, abatacept με MTX έναντι MTX με εικονικό φάρμακο

<sup>††</sup> p < 0,05, abatacept με MTX έναντι MTX με εικονικό φάρμακο

<sup>§</sup> 95% CI: -4,2, 4,8 (σύμφωνα με προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας -7,5%)

<sup>§§</sup> Στον πίνακα παρουσιάζονται δεδομένα ITT

<sup>a</sup> Καθορισμένη δόση περίπου 10 mg/kg (βλέπε παράγραφο 4.2).

<sup>β</sup> Συγχρόνως χορηγούμενα DMARDs περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: μεθοτρεξάτη, χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, αζαθειοπρίνη, χρυσός και anakinra.

<sup>γ</sup> Σημαντική κλινική ανταπόκριση καθορίζεται ως επίτευξη ανταπόκρισης ACR 70 για συνεχόμενη περίοδο 6 μηνών.

<sup>δ</sup> Μετά από 6 μήνες, δόθηκε στους ασθενείς η προοπτική ένταξης σε ανοιχτή μελέτη.

<sup>ε</sup> DAS28-CRP Ύφεση καθορίζεται σαν DAS28-CRP βαθμολογία < 2,6

<sup>ζ</sup> Στον πίνακα παρουσιάζονται δεδομένα σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Για ITT n=736, 721 για υποδορίως (SC) και ενδοφλεβίως (IV) χορηγούμενο abatacept, αντίστοιχα

Στην ανοιχτή φάση επέκτασης των μελετών I, II, III, VI και SC-I παρατηρήθηκαν ανθεκτικές και παρατεταμένες ανταποκρίσεις ACR 20, 50 και 70, στα 7 χρόνια, 5 χρόνια, 5 χρόνια, 2 χρόνια και 5 χρόνια χορήγησης abatacept αντίστοιχα. Στη μελέτη I, αξιολογήθηκαν ανταποκρίσεις ACR στα 7 χρόνια σε 43 ασθενείς με 72% ανταπόκριση ACR 20, 58% ανταπόκριση ACR 50, και 44% ανταπόκριση ACR 70. Στη Μελέτη II, αξιολογήθηκαν ανταποκρίσεις ACR στα 5 χρόνια σε 270 ασθενείς με 84% ανταπόκριση ACR 20, 61% ανταπόκριση ACR 50 και 40% ανταπόκριση ACR 70. Στη Μελέτη III, ανταποκρίσεις ACR αξιολογήθηκαν στα 5 χρόνια σε 91 ασθενείς, με 74% ανταπόκριση ACR 20, 51% ανταπόκριση ACR 50 και 23% ανταπόκριση ACR 70. Στη Μελέτη VI, αξιολογήθηκαν οι ανταποκρίσεις ACR στα 2 χρόνια σε 232 ασθενείς με 85% ανταπόκριση ACR 20, 74% ανταπόκριση ACR 50 και 54% ανταπόκριση ACR 70. Στη μελέτη SC-I, αξιολογήθηκαν οι

ανταποκρίσεις ACR στα 5 χρόνια με 85% (356/421) ανταπόκριση ACR 20, 66% (277/423) ανταπόκριση ACR 50 και 45% (191/425) ανταπόκριση ACR 70.

Με το abatacept παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για άλλες παραμέτρους ενεργότητας της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, που δεν περιλαμβάνονται στα κριτήρια ανταπόκρισης κατά ACR, όπως η πρωινή δυσκαμψία.

#### *Ανταπόκριση κατά DAS28*

Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε επίσης με χρήση της κλίμακας Disease Activity Score 28. Στις μελέτες II, III, V και VI υπήρξε σημαντική βελτίωση της DAS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή το φάρμακο σύγκρισης.

Στη μελέτη VI, η οποία περιελάμβανε μόνο ενήλικες, ένα σημαντικά μεγαλύτερο μέρος των ασθενών στην ομάδα abatacept συν μεθοτρεξάτη (41%) επέτυχε ύφεση κατά DAS28 (CRP) (βαθμολογία < 2,6) έναντι της ομάδας μεθοτρεξάτης συν εικονικού φαρμάκου (23%) στο έτος 1. Η ανταπόκριση στο έτος 1 στην ομάδα abatacept διατηρήθηκε κατά το έτος 2.

#### *Μελέτη V: abatacept ή infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου*

Διεξήχθη μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του ενδοφλεβίως χορηγούμενου abatacept ή του infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη (μελέτη V). Το κύριο τελικό σημείο ήταν η μέση μεταβολή της ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς που έλαβαν abatacept στους 6 μήνες, σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με επακόλουθη διπλά-τυφλή αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του abatacept και του infliximab στους 12 μήνες. Με το abatacept και το infliximab παρατηρήθηκαν υψηλότερες βελτιώσεις ( $p < 0,001$ ) της DAS28 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στους έξι μήνες, κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση της δοκιμής τα αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων του abatacept και του infliximab ήταν παρόμοια. Οι ανταποκρίσεις ACR στη μελέτη V συμφωνούν με τη βαθμολογία DAS28. Στους 12 μήνες παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση με το abatacept. Στους 6 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 48,1% (75), 52,1% (86), και 51,8% (57) και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 1,3% (2), 4,2% (7) και 2,7% (3) για τις ομάδες του abatacept, του infliximab και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στους 12 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 59,6% (93), 68,5% (113), και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 1,9% (3) και 8,5% (14) για τις ομάδες του abatacept και του infliximab, αντίστοιχα. Η περίοδος ανοιχτής φάσης της μελέτης παρείχε την αξιολόγηση της δυνατότητας του abatacept να διατηρήσει την αποτελεσματικότητα για τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά στο abatacept και την ανταπόκριση στην αποτελεσματικότητα εκείνων των ασθενών που έγινε αλλαγή σε abatacept μετά από την θεραπεία με το infliximab. Η μείωση από τη αρχική τιμή του μέσου DAS28 στην ημέρα 365 (-3,06) διατηρήθηκε έως την ημέρα 729 (-3,34) σε εκείνους τους ασθενείς που συνέχισαν με το abatacept. Στους ασθενείς που έλαβαν αρχικά infliximab και έγινε αλλαγή έπειτα σε abatacept, η μείωση του μέσου DAS28 από τη αρχική τιμή ήταν 3,29 στην ημέρα 729 και 2,48 στην ημέρα 365.

#### *Μελέτη SC-II: abatacept έναντι adalimumab*

Μια τυχαιοποιημένη, μονά (ερευνητής) - τυφλή, μη-κατωτερότητας μελέτη διεξήχθη για να αξιολογήσει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας δόσης υποδόριου (SC) abatacept χωρίς ενδοφλέβια (IV) δόση φόρτισης abatacept έναντι οποιασδήποτε άλλης εβδομαδιαίας δόσης υποδόριου adalimumab, και τα δύο μαζί με MTX, σε ασθενείς με μια ανεπαρκή ανταπόκριση στην μεθοτρεξάτη (μελέτη SC-II). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο έδειξε μη κατωτερότητα (προκαθορισμένο περιθώριο 12%) της ACR 20 ανταπόκρισης μετά από 12 μήνες θεραπείας, 64,8% (206/318) για την ομάδα abatacept SC και 63,4% (208/328) για την ομάδα adalimumab SC, η θεραπευτική διαφορά ήταν 1,8% [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): -5,6, 9,2], με συγκρίσιμες ανταποκρίσεις σε όλο το διάστημα των 24 μηνών. Οι αντίστοιχες τιμές για ACR 20 στους 24 μήνες ήταν 59,7% (190/318) για την ομάδα abatacept SC και 60,1% (197/328) για την ομάδα adalimumab SC. Οι αντίστοιχες τιμές για ACR 50 και ACR 70 στους 12 μήνες και 24 μήνες ήταν σταθερές και παρόμοιες για το abatacept και το adalimumab. Οι προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές (τυπικό σφάλμα SE) από την αρχική τιμή σε DAS28-CRP ήταν -2,35 (SE 0,08) [95% CI: -2,51, -2,19] και -2,33 (SE 0,08) [95% CI: -2,50, -2,17] στην ομάδα SC abatacept και την ομάδα adalimumab, αντίστοιχα, στους

24 μήνες, με παρόμοιες αλλαγές στην πάροδο του χρόνου. Στους 24 μήνες, 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] των ασθενών στο abatacept και 53,3% (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] των ασθενών στο adalimumab πέτυχαν DAS 28 < 2,6. Η βελτίωση από την αρχική τιμή όπως μετρήθηκε από HAQ-DI στους 24 μήνες και την πάροδο του χρόνου ήταν επίσης παρόμοια μεταξύ abatacept SC και adalimumab SC.

Αξιολογήσεις της ασφάλειας και της δομικής βλάβης διεξήχθησαν στο ένα και τα δύο έτη. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιο μεταξύ των δύο ομάδων κατά την περίοδο των 24 μηνών. Μετά τους 24 μήνες, ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 41,5% (132/318) και 50% (164/328) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία abatacept και adalimumab. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 3,5% (11/318) και 6,1% (20/328) της αντίστοιχης ομάδας. Στους 24 μήνες, 20,8 % (66/318) των ασθενών σε abatacept και 25,3 % (83/328) σε adalimumab είχε διακόψει.

Στην SC-II, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 3,8 % (12/318) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με abatacept SC εβδομαδιαίως, καμία από τις οποίες δεν οδήγησε σε διακοπή και σε 5,8% (19/328) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με adalimumab SC κάθε δεύτερη εβδομάδα, οδηγώντας σε 9 διακοπές στην περίοδο των 24 μηνών.

Η συχνότητα των τοπικών αντιδράσεων της θέσης ένεσης ήταν 3,8% (12/318) και 9,1% (30/328) στους 12 μήνες ( $p=0,006$ ) και 4,1% (13/318) και 10,4% (34/328) στους 24 μήνες για abatacept SC και adalimumab SC, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου της μελέτης, 3,8 % (12/318) και 1,5 % (5/328) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept SC και adalimumab SC αντίστοιχα ανέφεραν αυτοάνοσες διαταραχές ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας (π.χ., ψωρίαση, φαινόμενο Raynaud, οζώδες ερύθημα).

*Μελέτη SC-III: Επαγωγή ύφεσης σε ασθενείς με PA που δεν έχουν λάβει προηγουμένως μεθοτρεξάτη*

Μία τυχαιοποιημένη και διπλά τυφλή μελέτη αξιολόγησε το abatacept SC σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (abatacept + MTX), τη μονοθεραπεία με abatacept SC ή τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη (ομάδα MTX) ως προς την επαγωγή ύφεσης μετά από 12 μήνες θεραπείας και τη διατήρηση της ύφεσης άνευ χορήγησης φαρμάκου μετά από πλήρη διακοπή του φαρμάκου σε πρωτοθεραπευόμενους με MTX ενήλικες ασθενείς με υψηλής ενεργότητας, πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα και παράγοντες κακής πρόγνωσης. Η πλήρης διακοπή του φαρμάκου οδήγησε σε απώλεια της ύφεσης (επανεμφάνιση ενεργότητας της νόσου) και στα τρία σκέλη θεραπείας (abatacept με μεθοτρεξάτη, μονοθεραπεία με abatacept ή με μεθοτρεξάτη) στην πλειοψηφία των ασθενών (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4: Ποσοστά ύφεσης στο τέλος της φαρμακευτικής θεραπείας και των φάσεων διακοπής του φαρμάκου στη μελέτη SC-III**

| Αριθμός ασθενών                                                                                                           | Abatacept SC+ MTX<br>n = 119 | MTX<br>n = 116 | Abatacept SC<br>n = 116 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------|-------------------------|
| <b>Ποσοστό τυχαιοποιημένων ασθενών με επαγωγή ύφεσης μετά από 12 μήνες θεραπείας</b>                                      |                              |                |                         |
| Ύφεση κατά DAS28 <sup>a</sup>                                                                                             | 60,9%                        | 45,2%          | 42,5%                   |
| Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) έναντι MTX                                                                                     | 2,01 (1,18, 3,43)            | M/Δ            | 0,92 (0,55, 1,57)       |
| Τιμή P                                                                                                                    | 0,010                        | M/Δ            | M/Δ                     |
| Κλινική ύφεση κατά SDAI <sup>b</sup>                                                                                      | 42,0%                        | 25,0%          | 29,3%                   |
| Εκτίμηση διαφοράς (95% CI) έναντι MTX                                                                                     | 17,02 (4,30, 29,73)          | M/Δ            | 4,31 (-7,98, 16,61)     |
| Κλινική ύφεση με βάση δυαδικές τιμές (Boolean)                                                                            | 37,0%                        | 22,4%          | 26,7%                   |
| Εκτίμηση διαφοράς (95% CI) έναντι MTX                                                                                     | 14,56 (2,19, 26,94)          | M/Δ            | 4,31 (-7,62, 16,24)     |
| <b>Ποσοστό τυχαιοποιημένων ασθενών με ύφεση στους 12 μήνες και στους 18 μήνες (6 μήνες πλήρους διακοπής του φαρμάκου)</b> |                              |                |                         |
| Ύφεση κατά DAS28 <sup>a</sup>                                                                                             | 14,8%                        | 7,8%           | 12,4%                   |
| Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) έναντι MTX                                                                                     | 2,51 (1,02, 6,18)            | M/Δ            | 2,04 (0,81, 5,14)       |
| Τιμή P                                                                                                                    | 0,045                        | M/Δ            | M/Δ                     |

<sup>a</sup> Ύφεση κατά DAS28 (DAS28-CRP <2,6)

<sup>b</sup> Κριτήριο SDAI (SDAI ≤ 3,3)

Στη μελέτη SC-III, τα προφίλ ασφάλειας των τριών ομάδων θεραπείας (abatacept + MTX, μονοθεραπεία με abatacept, ομάδα MTX) ήταν συνολικά παρόμοια. Κατά τη 12μηνη περίοδο θεραπείας, ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 44,5% (53/119), στο 41,4% (48/116) και στο 44,0% (51/116) και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 2,5% (3/119), στο 2,6% (3/116) και στο 0,9% (1/116) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία σε κάθε μία από τις τρεις ομάδες θεραπείας, αντίστοιχα. Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 0,8% (1/119), στο 3,4% (4/116) και στο 0% (0/116) των ασθενών.

#### Ακτινολογική ανταπόκριση

Η δομική βλάβη της άρθρωσης εκτιμήθηκε ακτινολογικά εντός μιας περιόδου δύο ετών στις μελέτες II, VI και SC-II. Τα αποτελέσματα μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη κατά Genant συνολική βαθμολογία Sharp (TSS) και τα στοιχεία της, τη βαθμολογία διάβρωσης και τη βαθμολογία σμίκρυνσης του μεσοδιαστήματος της άρθρωσης (JSN).

Στη μελέτη II, η μέση αρχική τιμή TSS ήταν 31,7 για ασθενείς που έλαβαν abatacept και 33,4 για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μετά από 12 μήνες θεραπείας, ο ρυθμός εξέλιξης της δομικής βλάβης μειώθηκε με abatacept/μεθοτρεξάτη, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο/μεθοτρεξάτη, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Ο ρυθμός εξέλιξης της δομικής βλάβης τον 2ο χρόνο ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε σχέση με εκείνον του 1ου χρόνου για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε abatacept ( $p < 0,0001$ ). Όλοι οι ασθενείς που μπήκαν στη μακροπρόθεσμη επέκταση μετά από 1 χρόνου διπλά-τυφλής θεραπείας έλαβαν θεραπεία abatacept και η ακτινολογική πρόοδος ερευνήθηκε έως το έτος 5. Τα στοιχεία αναλύθηκαν με μια ανάλυση παρατήρησης χρησιμοποιώντας τη μέση αλλαγή στη συνολική βαθμολογία από την προηγούμενη ετήσια επίσκεψη. Η μέση μεταβολή ήταν 0,41 και 0,74 από το έτος 1 στο έτος 2 ( $n=290, 130$ ), 0,37 και 0,68 από το έτος 2 στο έτος 3 ( $n=293, 130$ ), 0,34 και 0,43 από το έτος 3 στο έτος 4 ( $n=290, 128$ ) και η αλλαγή ήταν 0,26 και 0,29 ( $n=233, 114$ ) από το έτος 4 στο έτος 5 για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε abatacept συν MTX και σε εικονικό φάρμακο συν MTX αντίστοιχα.

**Πίνακας 5: Μέσες ακτινολογικές μεταβολές σε 12 μήνες στη μελέτη II**

| Παράμετρος                | Abatacept/MTX<br>n = 391 | Εικονικό<br>φάρμακο/MTX<br>n = 195 | τιμή P <sup>a</sup> |
|---------------------------|--------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Συνολική βαθμολογία Sharp | 1,21                     | 2,32                               | 0,012               |
| Βαθμολογία διάβρωσης      | 0,63                     | 1,14                               | 0,029               |
| Βαθμολογία JSN            | 0,58                     | 1,18                               | 0,009               |

<sup>a</sup> Με βάση μη παραμετρική ανάλυση.

Στη μελέτη VI, η μέση μετατροπή TSS στους 12 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που θεραπεύθηκαν με abatacept συν μεθοτρεξάτη έναντι εκείνων που θεραπεύθηκαν με μεθοτρεξάτη συν εικονικό φάρμακο. Σε 12 μήνες το 61% (148/242) των ασθενών που θεραπεύθηκαν με abatacept συν μεθοτρεξάτη και το 53% (128/242) των ασθενών που θεραπεύθηκαν με μεθοτρεξάτη συν εικονικό φάρμακο δεν είχαν καμία εξέλιξη (TSS ≤ 0). Η εξέλιξη της δομικής βλάβης ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν συνεχώς την θεραπεία abatacept συν μεθοτρεξάτη (για 24 μήνες) έναντι των ασθενών που έλαβαν αρχικά μεθοτρεξάτη συν εικονικό φάρμακο (για 12 μήνες) και έγινε αλλαγή σε abatacept συν μεθοτρεξάτη για τους επόμενους 12 μήνες. Μεταξύ των ασθενών που μπήκαν στην περίοδο ανοιχτής φάσης 12 μηνών, το 59% (125/213) των ασθενών που έλαβαν συνεχώς τη θεραπεία abatacept συν μεθοτρεξάτη και το 48% (92/192) των ασθενών που έλαβαν αρχικά methotrexate και έγινε αλλαγή σε συνδυασμό με το abatacept δεν είχαν καμία εξέλιξη.

Στη μελέτη SC-II, εκτιμήθηκε ακτινολογικά η δομική βλάβη της άρθρωσης και εκφράστηκε ως η μεταβολή από την αρχική τιμή στην τροποποιημένη κατά van der Heijde Συνολική Βαθμολογία Sharp (mTSS) και τα στοιχεία της. Παρόμοια αναστολή παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες θεραπείας μέχρι τους 24 μήνες (mTSS (μέσος όρος ± σταθερή απόκλιση [SD]) = 0,89 ± 4,13 έναντι 1,13 ± 8,66), βαθμολογία διάβρωσης (0,41 ± 2,57 έναντι 0,41 ± 5,04), και βαθμολογία JSN (0,48 ± 2,18 έναντι 0,72 ± 3,81)) για τις ομάδες abatacept (n=257) και adalimumab (n=260), αντίστοιχα.

Στη μελέτη SC-III, η δομική βλάβη των αρθρώσεων αξιολογήθηκε μέσω MRI. Η ομάδα του συνδυασμού abatacept + MTX εμφάνισε μικρότερη εξέλιξη στη δομική βλάβη συγκριτικά με την ομάδα της MTX όπως φαίνεται από τη μέση θεραπευτική διαφορά μεταξύ της ομάδας που έλαβε το συνδυασμό abatacept + MTX έναντι της ομάδας που έλαβε MTX (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6: Αξιολόγηση δομικής και φλεγμονώδους βλάβης μέσω MRI στη μελέτη SC-III**

Μέση θεραπευτική διαφορά μεταξύ Abatacept SC+MTX και MTX στους 12 μήνες (95% CI)\*

|                                                   |                      |
|---------------------------------------------------|----------------------|
| Βαθμολογίες διάβρωσης μέσω MRI                    | -1,22 (-2,20, -0,25) |
| Βαθμολογίες οστεΐτιδας/οστικού οιδήματος μέσω MRI | -1,43 (-2,68, -0,18) |
| Βαθμολογία υμενίτιδας μέσω MRI                    | -1,60 (-2,42, -0,78) |

\* n = 119 για το συνδυασμό Abatacept SC + MTX, n = 116 για τη MTX

#### Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας

Η βελτίωση της λειτουργικότητας του σώματος μετρήθηκε μέσω του δείκτη Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) στις μελέτες II, III, IV, V και VI, και του τροποποιημένου HAQ-DI στη μελέτη I. Στη μελέτη SC-I, η βελτίωση από την αρχική τιμή όπως μετρήθηκε με το δείκτη HAQ-DI στους 6 μήνες και με την πάροδο του χρόνου ήταν παρόμοια μεταξύ υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης. Τα αποτελέσματα των μελετών II, III και VI παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7: Βελτίωση σωματικής λειτουργικότητας σε ελεγχόμενες δοκιμές**

|                                                            | Απουσία αγωγής με Μεθοτρεξάτη  |                          | Ανεπαρκής ανταπόκριση στη Μεθοτρεξάτη |                          | Ανεπαρκής ανταπόκριση σε TNF-Αναστολέα         |                                          |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                            | Μελέτη VI                      |                          | Μελέτη II                             |                          | Μελέτη III                                     |                                          |
| Δείκτης Αναπηρίας HAQ <sup>γ</sup>                         | Abatacept <sup>α</sup><br>+MTX | Εικονικό φάρμακο<br>+MTX | Abatacept <sup>α</sup><br>+MTX        | Εικονικό φάρμακο<br>+MTX | Abatacept <sup>α</sup><br>+DMARDs <sup>β</sup> | Εικονικό φάρμακο<br>+DMARDs <sup>β</sup> |
| Αρχική Τιμή (Μέση)                                         | 1,7<br>(n=254)                 | 1,7<br>(n=251)           | 1,69<br>(n=422)                       | 1,69<br>(n=212)          | 1,83<br>(n=249)                                | 1,82<br>(n=130)                          |
| Μέση Βελτίωση από την Αρχική Τιμή                          |                                |                          |                                       |                          |                                                |                                          |
| Μήνας 6                                                    | 0,85<br>(n=250)                | 0,68<br>(n=249)          | 0,59***<br>(n=420)                    | 0,40<br>(n=211)          | 0,45***<br>(n=249)                             | 0,11<br>(n=130)                          |
| Μήνας 12                                                   | 0,96<br>(n=254)                | 0,76<br>(n=251)          | 0,66***<br>(n=422)                    | 0,37<br>(n=212)          | NA <sup>ε</sup>                                | NA <sup>ε</sup>                          |
| Ποσοστό ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση <sup>δ</sup> |                                |                          |                                       |                          |                                                |                                          |
| Μήνας 6                                                    | 72% <sup>†</sup>               | 63%                      | 61%***                                | 45%                      | 47%***                                         | 23%                                      |
| Μήνας 12                                                   | 72% <sup>†</sup>               | 62%                      | 64%***                                | 39%                      | NA <sup>ε</sup>                                | NA <sup>ε</sup>                          |

\*\*\* p < 0,001, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.

† p < 0,05, abatacept συν MTX έναντι MTX συν εικονικό φάρμακο

<sup>α</sup> Καθορισμένη δόση περίπου 10 mg/kg (βλέπε παράγραφο 4.2).

<sup>β</sup> Συγχρόνως χορηγούμενα DMARDs περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: μεθοτρεξάτη, χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, αζαθειοπρίνη, χρυσός και anakinra.

<sup>γ</sup> Health Assessment Questionnaire; 0 = βέλτιστο, 3 = χειρίστο· 20 ερωτήσεις· 8 κατηγορίες: ενδυμασία και περιποίηση, έγερση, λήψη τροφής, βάδιση, υγιεινή, έκταση, λαβή και δραστηριότητες.

<sup>δ</sup> Μείωση HAQ-DI ≥ 0,3 μονάδες από την αρχική τιμή.

<sup>ε</sup> Μετά από 6 μήνες, δόθηκε στους ασθενείς η προοπτική ένταξης σε ανοιχτή μελέτη.

Στη μελέτη II, μεταξύ των ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση το 12ο μήνα, το 88% διατήρησαν την ανταπόκριση το 18ο μήνα και το 85% διατήρησαν την ανταπόκριση τον 24ο μήνα. Κατά τη διάρκεια των ανοιχτών φάσεων των μελετών I, II, III και VI η βελτίωση της σωματικής λειτουργίας διατηρήθηκε στη διάρκεια των 7 χρόνων, 5 χρόνων, 5 χρόνων και 2 χρόνων αντίστοιχα.

Στη μελέτη SC-III, το ποσοστό των ατόμων με την ανταπόκριση στο HAQ ως δείκτη της κλινικά σημαντικής βελτίωσης στη σωματική λειτουργικότητα (μείωση της βαθμολογίας HAQ-DI ≥ 0,3 σε σχέση με την έναρξη) ήταν μεγαλύτερο για την ομάδα του συνδυασμού abatacept+ MTX έναντι της ομάδας της MTX το μήνα 12 (65,5% έναντι 44,0%, αντίστοιχα, θεραπευτική διαφορά έναντι της ομάδας της MTX 21,6% [95% CI: 8,3, 34,9]).

#### Αποτελέσματα σχετικά με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Η σχετική με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου SF-36 στους 6 μήνες στις μελέτες I, II και III, και στους 12 μήνες στις μελέτες I και II. Στις μελέτες αυτές, παρατηρήθηκε κλινική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ομάδα του abatacept σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και στους 8 τομείς του SF-36 (4 σωματικοί τομείς: σωματική λειτουργικότητα, σωματική ικανότητα, σωματικός πόνος, γενική υγεία και 4 νοητικοί τομείς: ζωτικότητα, κοινωνική λειτουργία, συναισθηματική ικανότητα, νοητική υγεία), καθώς και στην Περίληψη Σωματικών Στοιχείων (PCS) και την Περίληψη Νοητικών Στοιχείων (MCS). Στη μελέτη

VI, παρατηρήθηκε βελτίωση στους 12 μήνες στην ομάδα που έλαβε abatacept με μεθοτρεξάτη συγκρινόμενη με την ομάδα που πήρε μεθοτρεξάτη με εικονικό φάρμακο και στην PCS και στην MCS που διατηρήθηκε για 2 χρόνια.

#### Μελέτη VII: Η ασφάλεια του abatacept στους ασθενείς με ή χωρίς απομάκρυνση της προηγούμενης θεραπείας με TNF-αναστολέα

Μια ανοιχτή μελέτη με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept με ιστορικό μη βιολογικών DMARDs διεξήχθη σε ασθενείς με ενεργό RA που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη (περίοδος απομάκρυνσης από μελέτη τουλάχιστον 2 μήνες, n=449) ή τρέχουσα (χωρίς περίοδο απομάκρυνσης, n=597) θεραπεία με TNF-αναστολέα (μελέτη VII). Το βασικό αποτέλεσμα, η συχνότητα AEs, SAEs, και η διακοπή λόγω AEs κατά τη διάρκεια 6 μηνών της θεραπείας ήταν παρόμοιες μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έλαβαν στο παρελθόν ή λαμβάνουν TNF-αναστολέα κατά την ένταξη στην μελέτη όπως ήταν και η συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην ψωριασική αρθρίτιδα ενηλίκων

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (μελέτες PsA-I και PsA-II) σε ενήλικες ασθενείς, ηλικίας 18 ετών και άνω. Οι ασθενείς είχαν ενεργή PsA ( $\geq 3$  διογκωμένες αρθρώσεις και  $\geq 3$  ευαίσθητες αρθρώσεις) παρά την προηγούμενη θεραπεία με DMARD ενώ είχαν μία ψωριασική δερματική βλάβη που πληρούσε τα κριτήρια, διαμέτρου τουλάχιστον 2 cm.

Στη μελέτη PsA-I, 170 ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή abatacept τις ημέρες 1, 15, 29 και στη συνέχεια κάθε 28 ημέρες με διπλά τυφλό τρόπο για 24 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ανοικτή ενδοφλέβια θεραπεία με abatacept 10 mg/kg κάθε 28 ημέρες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg ή δύο δόσεις των 30 mg/kg και εν συνεχεία 10 mg/kg, χωρίς δυνατότητα μεταπήδησης σε άλλη θεραπεία για 24 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ανοικτή θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept 10 mg/kg κάθε μήνα. Στους ασθενείς επιτράπη να λάβουν σταθερές δόσεις συγχρηγούμενης θεραπείας με μεθοτρεξάτη, χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών (ισοδύναμη με  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης) και/ή ΜΣΑΦ κατά τη διάρκεια της δοκιμής.

Στη μελέτη PsA-II, 424 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν με διπλά τυφλό τρόπο εβδομαδιαίες δόσεις υποδορίως χορηγούμενης θεραπείας με εικονικό φάρμακο ή abatacept 125 mg χωρίς δόση φόρτισης για 24 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ανοικτή θεραπεία με υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg εβδομαδιαίως. Στους ασθενείς επιτράπη να λάβουν σταθερές δόσεις συγχρηγούμενης θεραπείας με μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, υδροξυχλωροκίνη, χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών (ισοδύναμη με  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης) και/ή ΜΣΑΦ κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν τουλάχιστον 20% βελτίωση του αριθμού διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων έως την Εβδομάδα 16 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης μετέβησαν σε εβδομαδιαία ανοικτή υποδόρια θεραπεία με abatacept 125 mg.

Το κύριο καταληκτικό σημείο στις μελέτες PsA-I και PsA-II ήταν το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν ανταπόκριση ACR 20 την Εβδομάδα 24 (ημέρα 169).

#### Κλινική ανταπόκριση

##### Σημεία και συμπτώματα

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 50 ή 70 με τη συνιστώμενη δόση abatacept στις μελέτες PsA-I (10 mg/kg ενδοφλεβίως) και PsA-II (125 mg υποδορίως) παρουσιάζεται στον Πίνακα 8 παρακάτω.

**Πίνακας 8: Ποσοστό ασθενών με ανταποκρίσεις ACR την εβδομάδα 24 στις μελέτες PsA-I και PsA-II**

|               | PsA-I <sup>a</sup>                  |                             |                                      | PsA-II <sup>b,γ</sup>              |                              |                                      |
|---------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
|               | Abatacept<br>10 mg/kg<br>IV<br>N=40 | Εικονικό<br>φάρμακο<br>N=42 | Εκτίμηση της<br>διαφοράς<br>(95% CI) | Abatacept<br>125 mg<br>SC<br>N=213 | Εικονικό<br>φάρμακο<br>N=211 | Εκτίμηση της<br>διαφοράς<br>(95% CI) |
| <b>ACR 20</b> | 47,5%*                              | 19,0%                       | 28,7 (9,4, 48,0)                     | 39,4%*                             | 22,3%                        | 17,2 (8,7, 25,6)                     |
| <b>ACR 50</b> | 25,0%                               | 2,4%                        | 22,7 (8,6, 36,9)                     | 19,2%                              | 12,3%                        | 6,9 (0,1, 13,7)                      |
| <b>ACR 70</b> | 12,5%                               | 0%                          | 12,5 (2,3, 22,7)                     | 10,3%                              | 6,6%                         | 3,7 (-1,5, 8,9)                      |

\*  $p < 0,05$  έναντι εικονικού φαρμάκου, οι τιμές  $p$  δεν αξιολογήθηκαν για τις ανταποκρίσεις ACR 50 και ACR 70.

<sup>a</sup> Το 37% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία με αναστολέα του TNF.

<sup>b</sup> Το 61% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία με αναστολέα του TNF.

<sup>γ</sup> Οι ασθενείς με μικρότερη από 20% βελτίωση του αριθμού ευαίσθητων ή διογκωμένων αρθρώσεων την Εβδομάδα 16 πληρούσαν τα κριτήρια μεταπήδησης σε άλλη θεραπεία και θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι.

Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 μετά από τη θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept 10 mg/kg στην PsA-I ή υποδορίως χορηγούμενη δόση 125 mg στην PsA-II σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 στους συνολικούς πληθυσμούς της μελέτης. Υψηλότερες ανταποκρίσεις ACR 20 παρατηρήθηκαν με το abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου ανεξάρτητα από την προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του TNF σε αμφοτέρους τις μελέτες. Στη μικρότερη μελέτη PsA-I, οι ανταποκρίσεις ACR 20 με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept 10 mg/kg έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία με αναστολέα του TNF ήταν 55,6% έναντι 20,0%, αντίστοιχα, ενώ στους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία με αναστολέα του TNF ήταν 30,8% έναντι 16,7%, αντίστοιχα. Στη μελέτη PsA-II, οι ανταποκρίσεις ACR 20 με υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία με αναστολέα του TNF ήταν 44,0% έναντι 22,2%, αντίστοιχα (21,9 [8,3, 35,6], εκτίμηση της διαφοράς [95% CI]) και σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία με αναστολέα του TNF ήταν 36,4% έναντι 22,3%, αντίστοιχα (14,0 [3,3, 24,8], εκτίμηση της διαφοράς [95% CI]).

Υψηλότερες ανταποκρίσεις ACR 20 στη μελέτη PsA-II παρατηρήθηκαν με το υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου ανεξάρτητα από τη συγχρησιμοποιούμενη μη βιολογική θεραπεία με DMARD. Οι ανταποκρίσεις ACR 20 με υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που δεν χρησιμοποίησαν μη βιολογική θεραπεία με DMARD ήταν 27,3% έναντι 12,1%, αντίστοιχα (15,15 [1,83, 28,47], εκτίμηση της διαφοράς [95% CI]) και σε ασθενείς που χρησιμοποίησαν μη βιολογική θεραπεία με DMARD ήταν 44,9% έναντι 26,9%, αντίστοιχα (18,00 [7,20, 28,81], εκτίμηση της διαφοράς [95% CI]). Οι κλινικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν ή συνέχισαν να παρουσιάζουν βελτίωση έως και για ένα έτος στις μελέτες PsA-I και PsA-II.

#### Δομική ανταπόκριση

Στη μελέτη PsA-II, το ποσοστό των ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη ( $\leq 0$  μεταβολή από την έναρξη της μελέτης) στη συνολική τροποποιημένη ως προς την PsA SHS σε ακτινογραφίες την Εβδομάδα 24 ήταν μεγαλύτερο με υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg (42,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] εκτίμηση διαφοράς [95% CI]).

#### Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας

Στη μελέτη PsA-I, το ποσοστό των ασθενών με μείωση  $\geq 0,30$  της βαθμολογίας HAQ-DI την Εβδομάδα 24 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν 45,0% με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept έναντι 19,0% με εικονικό φάρμακο (26,1 [6,8, 45,5], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]). Στη μελέτη PsA-II, το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον  $\geq 0,35$  μείωση της βαθμολογίας HAQ-DI σε

σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν 31,0% με abatacept έναντι 23,7% με εικονικό φάρμακο (7,2 [-1,1, 15,6], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]). Η βελτίωση των βαθμολογιών HAQ-DI διατηρήθηκε ή παρουσίασε βελτίωση για έως 1 έτος με συνεχή θεραπεία με abatacept και στις δύο μελέτες PsA-I και PsA-II.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις βαθμολογίες PASI με τη θεραπεία με abatacept κατά τη διπλά τυφλή περίοδο διάρκειας 24 εβδομάδων. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στις δύο μελέτες της PsA είχαν ήπια έως μέτρια ψωρίαση με διάμεσες βαθμολογίες PASI 8,6 στην PsA-I και 4,5 στην PsA-II. Στη μελέτη PsA-I, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 50 ήταν 28,6% με abatacept έναντι 14,3% με εικονικό φάρμακο (14,3 [-15,3, 43,9], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]) και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 ήταν 14,3% με abatacept έναντι 4,8% με εικονικό φάρμακο (9,5 [-13,0, 32,0], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]). Στη μελέτη PsA-II, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 50 ήταν 26,7% με abatacept έναντι 19,6% με εικονικό φάρμακο (7,3 [-2,2, 16,7], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]) και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 ήταν 16,4% με abatacept έναντι 10,1% με εικονικό φάρμακο (6,4 [-1,3, 14,1], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός στην πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

##### Υποδορίως χορηγούμενη θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του υποδορίως χορηγούμενου abatacept σε παιδιά ηλικίας 2 έως 17 ετών βασίζεται στη φαρμακοκινητική έκθεση και στην αναγωγή της τεκμηριωμένης αποτελεσματικότητας από την ενδοφλεβίως χορηγούμενη θεραπεία με abatacept σε ασθενείς με pJIA και την υποδορίως χορηγούμενη θεραπεία με abatacept σε ενήλικες ασθενείς με PA και υποστηρίζεται από τα δεδομένα μίας κλινικής μελέτης που βρίσκεται σε εξέλιξη. Σε αυτή τη μελέτη, έλαβαν θεραπεία παιδιά και έφηβοι με μέτρια έως σοβαρά ενεργή pJIA, ηλικίας 2 έως 17 ετών (46 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών και 173 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 6 έως 17 ετών) με μη επαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τουλάχιστον ένα DMARD, που μπορεί να περιελάμβανε βιολογικούς παράγοντες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του υποδορίως χορηγούμενου abatacept αξιολογήθηκαν σε μία μονού σκέλους, ανοικτή μελέτη, στην οποία το κύριο καταληκτικό σημείου του σχεδιασμού ήταν η κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση ( $c_{min}$ ) στους 4 μήνες (βραχυπρόθεσμη περίοδος) στην ηλικιακή ομάδα 6 έως 17 ετών. Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με abatacept σε μία εν εξελίξει ανοικτή φάση επέκτασης, στην οποία αξιολογήθηκαν η μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα για επιπλέον 20 μήνες.

Κατά την έναρξη της μελέτης το 79% των 219 ασθενών που εντάχθηκαν και έλαβαν θεραπεία στη μελέτη λάμβαναν μεθοτρεξάτη (μέση δόση κατά την έναρξη της μελέτης, 12,3 mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα) και το 21% των ασθενών έλαβαν μονοθεραπεία με abatacept. Από τους 219 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 56 (25,6%) είχαν λάβει προηγουμένως βιολογική θεραπεία με DMARD (συμπεριλαμβάνονται αναστολείς του TNF και τοσιλιζουμάμπη).

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν μέσο όρο ηλικίας 10,6 έτη με μέση διάρκεια νόσου 2,4 έτη. Είχαν ενεργό νόσο, με μέσο αριθμό ενεργών αρθρώσεων 11,8, μέσο αριθμό αρθρώσεων με απώλεια κινητικότητας 10,3 και μέσο αυξημένο επίπεδο C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) 1,24 mg/dl στην έναρξη της μελέτης.

Από τους 219 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 205 ολοκλήρωσαν τη βραχυπρόθεσμη περίοδο και 200 εντάχθηκαν στην εν εξελίξει περίοδο μακροχρόνιας επέκτασης. Στην ηλικιακή ομάδα 2 έως 5 ετών, 39 (84,8%) ασθενείς ολοκλήρωσαν 2 έτη. Στην ηλικιακή ομάδα 6 έως 17 ετών, 132 (76,3%) ασθενείς ολοκλήρωσαν 2 έτη.

Στον Πίνακα 9 συνοψίζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης στο τέλος της βραχυπρόθεσμης έκθεσης:

**Πίνακας 9: Ποσοστό (%) ασθενών με πολυαρθρική ΝΙΑ με ανταπόκριση ACRP ή ανενεργό νόσο στο τέλος της βραχυπρόθεσμης περιόδου (4 μήνες)**

|                  | Ηλικίες 2 έως 17 ετών |
|------------------|-----------------------|
|                  | n=219                 |
| ACRP30           | 84,5%                 |
| ACRP50           | 75,3%                 |
| ACRP70           | 57,1%                 |
| ACRP90           | 34,7%                 |
| ACRP100          | 20,1%                 |
| Ανενεργός νόσος* | 34,2%                 |

\* Χωρίς ενεργές αρθρώσεις, συνολική εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου από τον ιατρό  $\leq 10$  mm και CRP  $\leq 0,6$  mg/dl.

Τα αποτελέσματα αναφορικά με τις ανταποκρίσεις ACRP και την ανενεργό νόσο διατηρήθηκαν για 2 έτη.

#### Ενδοφλεβίως χορηγούμενη θεραπεία

Εντάχθηκαν παιδιά και έφηβοι με μέτρια έως σοβαρή ενεργό pJIA, ηλικίας 6 έως 17 ετών με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τουλάχιστον ένα DMARD, που μπορεί να περιελάμβανε βιολογικούς παράγοντες. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ενδοφλεβίως χορηγούμενου abataceptr εκτιμήθηκαν σε μία μελέτη τριών περιόδων. Η Περίοδος Α ήταν διάρκειας 4 μηνών, ανοιχτή, εισαγωγική, σχεδιασμένη ώστε να επάγει ανταπόκριση ACR Pedi 30. Οι ασθενείς που επέτυχαν τουλάχιστον ανταπόκριση ACR Pedi 30 στο τέλος της Περιόδου Α τυχαιοποιήθηκαν σε μία διπλά-τυφλή φάση απόσυρσης (Περίοδος Β) και έλαβαν είτε abataceptr είτε εικονικό φάρμακο επί 6 μήνες ή μέχρι την υποτροπή της pJIA με βάση τον ορισμό της μελέτης. Εκτός εάν είχαν διακόψει για λόγους ασφάλειας, όλοι οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν, ή είχαν μια υποτροπή κατά την Περίοδο Β ή δεν ανταποκρίθηκαν κατά την Περίοδο Α, προσκλήθηκαν να ενταχθούν στην Περίοδο Γ, την ανοιχτή φάση επέκτασης, που αξιολόγησε τη μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

Στην Περίοδο Α όλοι οι ασθενείς έλαβαν 10 mg/kg abataceptr τις ημέρες 1, 15, 29, 57 και 85 και αξιολογήθηκαν την ημέρα 113. Κατά την Περίοδο Α, το 74% λάμβαναν μεθοτρεξάτη (μέση δόση κατά την ένταξη στη μελέτη 13,2 mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα), επομένως το 26% των ασθενών έλαβαν μονοθεραπεία με abataceptr στην Περίοδο Α. Από τους 190 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 57 (30%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με TNF-αναστολέα.

Οι ανταποκριθέντες κατά ACR Pedi 30 στο τέλος της Περιόδου Α τυχαιοποιήθηκαν στην Περίοδο Β, τη διπλά-τυφλή φάση απόσυρσης, για να λάβουν είτε abataceptr είτε εικονικό φάρμακο επί 6 μήνες ή μέχρι υποτροπή της ΝΙΑ.

Η υποτροπή ορίστηκε ως:

- $\geq 30\%$  επιδείνωση σε τουλάχιστον 3 από τα 6 κριτήρια της ομάδας κύριων κριτηρίων της pJIA
- $\geq 30\%$  βελτίωση σε όχι περισσότερα από 1 από τα 6 κριτήρια της ομάδας κύριων κριτηρίων της pJIA
- πρέπει να υπάρχει επιδείνωση  $\geq 2$  cm (πιθανώς έως και 10 cm) εάν χρησιμοποιήθηκε η βαθμολογία Συνολικής Εκτίμησης Ιατρού ή Γονέα για τον καθορισμό της υποτροπής
- πρέπει να υπάρχει επιδείνωση σε  $\geq 2$  αρθρώσεις εάν χρησιμοποιήθηκε ο αριθμός ενεργών αρθρώσεων ή αρθρώσεων με περιορισμένο εύρος κινητικότητας για τον καθορισμό της υποτροπής

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν μέσο όρο ηλικίας 12,4 ετών με μέση διάρκεια της νόσου 4,4 ετών. Είχαν ενεργό νόσο, με αρχικό μέσο όρο αριθμού ενεργών αρθρώσεων 16 και μέσο αριθμό αρθρώσεων με απώλεια κινητικότητας 16 και αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (μέσος όρος 3,2 mg/dl) και ESR (μέσος όρος 32 mm/h). Οι υπότυποι pJIA στην έναρξη της νόσου ήταν: ολιγοαρθρική (16%), πολυαρθρική (64%, 20% του συνόλου ήταν θετικοί στον ρευματοειδή παράγοντα) και συστηματική (20%).

Από τους 190 ασθενείς που εντάχθηκαν, 170 ολοκλήρωσαν την Περίοδο Α, 65% (123/190) πέτυχαν ανταπόκριση ACR Pedi 30 και 122 τυχαιοποιήθηκαν στην Περίοδο Β. Οι ανταποκρίσεις ήταν παρόμοιες σε όλους τους υποτύπους της rJIA που μελετήθηκαν και για ασθενείς με ή χωρίς χρήση μεθοτρεξάτης. Από τους 133 (70%) ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με TNF-αναστολέα, οι 101 (76%) επέτυχαν τουλάχιστον μια ανταπόκριση ACR Pedi 30, από τους 57 ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με TNF-αναστολέα, οι 22 (39%) επέτυχαν τουλάχιστον μια ανταπόκριση ACR Pedi 30.

Κατά τη διάρκεια της Περιόδου Β, ο χρόνος έως την υποτροπή για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ήταν σημαντικά μικρότερος από ότι για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε abatacept (πρωτεύον τελικό σημείο,  $p=0,0002$ , δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης). Σημαντικά περισσότεροι λήπτες εικονικού φαρμάκου υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της Περιόδου Β (33/62, 53%) σε σχέση με εκείνους που διατηρήθηκαν σε abatacept (12/60, 20%, δοκιμασία chi-square  $p<0,001$ ). Ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου για τους ασθενείς που συνέχισαν με abatacept ήταν λιγότερο από το ένα τρίτο σε σχέση με εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (εκτίμηση πηλίκου κινδύνου=0,31, 95% CI 0,16, 0,59).

Οι περισσότεροι τυχαιοποιημένοι ασθενείς της Περιόδου Β εντάχθηκαν στην Περίοδο Γ (58/60 λήπτες abatacept στην Περίοδο Β, 59/62 λήπτες εικονικού φαρμάκου στην Περίοδο Β), όπως και 36 από τους 47 μη ανταποκριθέντες ασθενείς της Περιόδου Α (σύνολο ασθενών  $n=153$ ).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης στο τέλος της Περιόδου Α, στο τέλος της Περιόδου Β και μετά από 5 έτη έκθεσης στην Περίοδο Γ παρουσιάζονται περιληπτικά στον Πίνακα 10:

**Πίνακας 10: Ποσοστό (%) ασθενών με πολυαρθρική NIA με ανταποκρίσεις ACR ή ανενεργό νόσο**

|                    | Τέλος Περιόδου Α<br>(ημέρα 113) | Τέλος Περιόδου Β <sup>α</sup><br>(ημέρα 169) |                     | Περίοδος Γ <sup>β</sup><br>(ημέρα 1765) |                                                  |                                         |
|--------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                    | Abatacept                       | Abatacept                                    | Εικονικό<br>φάρμακο | Ομάδα<br>abatacept<br>στην<br>Περίοδο Β | Ομάδα<br>εικονικού<br>φαρμάκου στην<br>Περίοδο Β | Μη<br>ανταποκριθέντες<br>στην Περίοδο Α |
|                    | 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                                      |
| Ανενεργός<br>νόσος | Δεν<br>αξιολογή-<br>θηκε        | 31                                           | 10                  | 52                                      | 33                                               | 31                                      |

<sup>α</sup> ημέρα 169 Τελευταία Παρατήρηση που Μεταφέρθηκε (LOCF) για ασθενείς που έλαβαν αγωγή στην Περίοδο Γ

<sup>β</sup> Όπως παρατηρήθηκε

Οι συμμετέχοντες στην Περίοδο Γ την ημέρα 1765 συμπεριέλαβαν 33 από τους 58 λήπτες abatacept της Περιόδου Β, 30 από τους 59 λήπτες εικονικού φαρμάκου της Περιόδου Β, και 13 από τους 36 μη ανταποκριθέντες της Περιόδου Α. Η διάμεση διάρκεια της αγωγής με abatacept στην Περίοδο Γ ήταν 1815 ημέρες (εύρος 57–2.415 ημέρες, σχεδόν 61 μήνες). Εκατόν δύο (67%) από τα άτομα είχαν λάβει τουλάχιστον 1.080 ημέρες (~ 36 μήνες) θεραπείας με abatacept στην Περίοδο Γ. Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον 4 μήνες προηγούμενης θεραπείας ανοιχτής φάσης με abatacept στην περίοδο Α.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Ρευματοειδής αρθρίτιδα ενηλίκων

Η εκτιμώμενη γεωμετρική μέση τιμή (90% διάστημα εμπιστοσύνης) της βιοδιαθεσιμότητας του abatacept έπειτα από υποδόρια χορήγηση σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση είναι 78,6% (64,7%, 95,6%). Η μέση τιμή (εύρος) της  $c_{min}$  και  $c_{max}$  σε σταθερή κατάσταση που παρατηρείται μετά από 85 ημέρες θεραπείας ήταν 32,5 μg/ml (6,6 έως 113,8 μg/ml) και 48,1 μg/ml (9,8 έως 132,4 μg/ml), αντίστοιχα. Οι εκτιμώμενες μέσες τιμές συστηματικής κάθαρσης (0,28 ml/h/kg), όγκου κατανομής (0,11 L/kg), και τελικής ημίσειας ζωής (14,3 ημέρες) ήταν συγκρίσιμες μεταξύ υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης.

Διεξήχθη μια μελέτη για τον προσδιορισμό της επίδρασης της χρήσης του abatacept ως μονοθεραπεία στην ανοσογονικότητα μετά από υποδόρια χορήγηση χωρίς ενδοφλέβια δόση φόρτισης. Όταν δεν χορηγήθηκε ενδοφλέβια δόση φόρτισης, επιτεύχθηκε μέση κατώτατη συγκέντρωση 12,6 μg/ml μετά από 2 εβδομάδες χορήγησης. Στη μελέτη αυτή, η ανταπόκριση ως προς την αποτελεσματικότητα με την πάροδο του χρόνου εμφανίζεται σε συμφωνία με μελέτες που περιλάμβαναν ενδοφλέβια δόση φόρτισης, ωστόσο η επίδραση στην αποτελεσματικότητα της μη χρήσης δόσης φόρτισης στην έναρξη δεν έχει μελετηθεί επισήμως.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για υποδόρια χορήγηση abatacept σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αποκάλυψε, σε συμφωνία με τα δεδομένα ενδοφλέβιας χορήγησης, ότι υπήρχε τάση υψηλότερης κάθαρσης του abatacept με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η ηλικία και το φύλο (διορθωμένες για το σωματικό βάρος) δεν επηρέασαν τη φαινομενική κάθαρση. Η συγχορήγηση με MTX, ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή και TNF-αναστολείς δεν επηρέασε τη φαινομενική κάθαρση του abatacept.

### Ψωριασική αρθρίτιδα ενηλίκων

Στην PsA-I, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ενδοφλέβια θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) ή δύο δόσεις των 30 mg/kg ακολουθούμενη από 10 mg/kg (30/10 mg/kg), τις ημέρες 1, 15, 29 και εν συνεχεία κάθε 28 ημέρες. Σε αυτή τη μελέτη, οι συγκεντρώσεις του abatacept σε σταθερή κατάσταση ήταν δοσοεξαρτώμενες. Η γεωμετρική μέση (CV%)  $c_{min}$  την ημέρα 169 ήταν 7,8 mcg/ml (56,3%) για τα σχήματα των 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/ml (40,8%) για τα σχήματα των 10/10 mg/kg και 26,6 mcg/ml (39,0%) για τα σχήματα των 30/10 mg/kg.

Στη μελέτη PsA-II μετά από την εβδομαδιαία υποδόρια χορήγηση του abatacept στη δόση των 125 mg, σταθερή κατάσταση του abatacept επιτεύχθηκε την ημέρα 57 με τη γεωμετρική μέση (CV%)  $c_{min}$  να κυμαίνεται από 22,3 (54,2%) έως 25,6 (47,7%) mcg/ml τις ημέρες 57 έως 169, αντίστοιχα.

Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα που είχαν παρατηρηθεί προηγουμένως σε ασθενείς με PA, οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού για το abatacept σε ασθενείς με PsA αποκάλυψαν ότι υπήρχε τάση προς υψηλότερη κάθαρση (L/h) του abatacept με την αύξηση του σωματικού βάρους.

### Παιδιατρικός πληθυσμός με pJIA

Η φαρμακοκινητική του abatacept για την υποδόρια ένεση έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών.

Σταθερή κατάσταση του abatacept επιτεύχθηκε την ημέρα 85 μετά την εβδομαδιαία, κλιμακούμενη με βάση το σωματικό βάρος υποδόρια χορήγηση του abatacept. Συγκρίσιμες κατώτατες συγκεντρώσεις σε όλα τα κλιμακούμενα με το σωματικό βάρος δοσολογικά σχήματα και τις ηλικιακές ομάδες επιτεύχθηκαν από το κλιμακούμενο με το σωματικό βάρος υποδορίως χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα. Η μέση (εύρος) κατώτατη συγκέντρωση του abatacept την ημέρα 113 ήταν 46,2 mcg/ml (13,4 έως 96,2 mcg/ml), 48,0 mcg/ml (22,4 έως 122,1 mcg/ml) και 38,5 mcg/ml (9,3 έως 73,2 mcg/ml) σε

παιδιατρικούς ασθενείς με pJIA σωματικού βάρους 10 έως <25 kg, 25 έως <50 kg και ≥50 kg, αντίστοιχα.

Η φαρμακοκινητική του abatacept είναι παρόμοια σε ενήλικες ασθενείς με PA και παιδιατρικούς ασθενείς με pJIA, με εξαίρεση την υψηλότερη υποδόρια απορρόφηση σε ασθενείς με pJIA. Η βιοδιαθεσιμότητα (F) μετά από υποδόρια χορήγηση αυξήθηκε κατά 28% και η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης (KA) ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με pJIA σε σχέση με τους ασθενείς με PA.

Σε συμφωνία με τα δεδομένα για την ενδοφλέβια χορήγηση, η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για την υποδόρια χορήγηση abatacept σε ασθενείς με pJIA αποκάλυψε ότι υπήρχε τάση για υψηλότερη κάθαρση του abatacept με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η ηλικία και το φύλο (διορθωμένα ως προς το σωματικό βάρος) δεν επηρέασαν τη φαινομενική κάθαρση. Η συγχορήγηση με φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη, τα κορτικοστεροειδή και τα ΜΣΑΦ, δεν επηρέασε τη φαινομενική κάθαρση του abatacept.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος δράση με το abatacept σε σειρά *in vitro* μελετών. Σε μελέτη καρκινογένεσης ποντικών, υπήρξαν αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων λεμφωμάτων και όγκων του μαστικού αδένος (στα θήλεα). Η αυξημένη συχνότητα λεμφωμάτων και όγκων του μαστού που παρατηρήθηκε σε ποντικούς που έλαβαν abatacept, μπορεί να έχει συσχετισθεί με μειωμένο έλεγχο του ιού της λευχαιμίας των ποντικών και του ιού των μαστικών όγκων των ποντικών, αντίστοιχα, παρουσία παρατεταμένης ανοσοτροποποίησης. Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας ενός έτους σε κυνολόγους πιθήκους, το abatacept δε συσχετίστηκε με οποιαδήποτε σημαντική τοξικότητα. Οι αναστρέψιμες φαρμακολογικές επιδράσεις συνίσταντο σε ελάχιστες παροδικές μειώσεις της IgG ορού και ελάχιστης έως σοβαρής λεμφοειδούς εξασθένισης βλαστικών κέντρων στο σπλήνα και/ή στους λεμφαδένες. Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη λεμφωμάτων ή προνεοπλαστικών μορφολογικών μεταβολών, παρά την παρουσία ιού, του λεμφοκυτταρίου, που είναι γνωστό ότι προκαλεί τέτοιες αλλοιώσεις σε ανοσοκατεσταλμένους πιθήκους, εντός του χρονοδιαγράμματος αυτής της μελέτης. Η σημασία αυτών των ευρημάτων στην κλινική χρήση του abatacept είναι άγνωστη.

Σε αρουραίους, το abatacept δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στην αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα. Οι μελέτες εμβryo-νεογνικής ανάπτυξης με το abatacept διεξήχθησαν σε ποντικούς, αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις ύψους 20 έως 30 φορές επί την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg, και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους. Σε αρουραίους και κουνέλια, η έκθεση στο abatacept ήταν έως 29 φορές επί την ανθρώπινη έκθεση των 10 mg/kg με βάση την AUC. Το abatacept έδειξε ότι διαπερνά τον πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης με το abatacept σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά των μητέρων, που έλαβαν abatacept σε δόσεις έως 45 mg/kg, οι οποίες αντιστοιχούν στο τριπλάσιο της ανθρώπινης έκθεσης των 10 mg/kg με βάση την AUC. Σε δόση 200 mg/kg, που αντιστοιχεί σε δόση 11 φορές επί την ανθρώπινη έκθεση των 10 mg/kg με βάση την AUC, παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές στην ανοσιακή λειτουργία (αύξηση κατά 9 φορές από τη μέση αντισωματική T-κυτταρική εξαρτώμενη απόκριση σε θήλεα νεογνά, και φλεγμονή του θυρεοειδούς 1 θήλεος νεογνού από 10 αρρενα και 10 θήλεα νεογνά που αξιολογήθηκαν σ' αυτήν τη δόση).

#### Μη κλινικές μελέτες σχετικές με χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Μελέτες σε αρουραίους που εκτέθηκαν στο abatacept έδειξαν ανωμαλίες του ανοσοποιητικού συστήματος περιλαμβανομένης της χαμηλής επίπτωσης λοιμώξεων που οδήγησαν σε θάνατο (νέοι αρουραίοι). Επιπλέον, παρατηρήθηκε φλεγμονή του θυρεοειδούς και του παγκρέατος τόσο σε νέους όσο και σε ενήλικους αρουραίους που εκτέθηκαν σε abatacept. Οι νέοι αρουραίοι φάνηκε να είναι πιο ευαίσθητοι στη λεμφοκυτταρική φλεγμονή του θυρεοειδούς. Μελέτες σε ενήλικους ποντικούς και πιθήκους δεν κατέδειξαν παρόμοια ευρήματα. Είναι πιθανό ότι η αυξημένη ευαισθησία σε ευκαιριακές λοιμώξεις που παρατηρείται σε νέους αρουραίους σχετίζεται με την έκθεση σε abatacept

πριν την ανάπτυξη των αποκρίσεων μνήμης. Η σημασία των αποτελεσμάτων αυτών για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σουκρόζη  
Πολοξαμερές 188  
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο  
Άνυδρο φωσφορικό δινάτριο  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### ORENCIA 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Προγεμισμένη σύριγγα των 0,4 ml (γυαλί τύπου 1) με αυτόματο προστατευτικό ασφαλείας της βελόνας και προέκταση χειρολαβής (λευκό έμβολο).  
Συσκευασίες των 4 προγεμισμένων συριγγών με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας.

#### ORENCIA 87,5 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Προγεμισμένη σύριγγα των 0,7 ml (γυαλί τύπου 1) με αυτόματο προστατευτικό ασφαλείας της βελόνας και προέκταση χειρολαβής (γαλάζιο έμβολο).  
Συσκευασίες των 4 προγεμισμένων συριγγών με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας.

#### ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Προγεμισμένη σύριγγα του ενός ml (γυαλί τύπου 1) με προέκταση χειρολαβής ή προγεμισμένη σύριγγα του ενός ml με αυτόματο προστατευτικό ασφαλείας της βελόνας και προέκταση χειρολαβής (πορτοκαλί έμβολο).  
Συσκευασίες της 1 ή των 4 προγεμισμένων συριγγών, και πολλαπλή συσκευασία που περιλαμβάνει 12 προγεμισμένες σύριγγες (3 συσκευασίες των 4).  
Συσκευασίες 1, 3 ή 4 προγεμισμένων συριγγών με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας και πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 12 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας (3 συσκευασίες των 4).

Η σύριγγα από γυαλί τύπου 1 διαθέτει επικαλυμμένο πόμα βρωμοβουτυλίου και σταθερή βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα με άκαμπτο προστατευτικό κάλυμμα βελόνας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι μιας χρήσης μόνο. Μετά την αφαίρεση από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να αφήνεται για 30 λεπτά να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση της ένεσης ORENCIA. Η σύριγγα δεν πρέπει να ανακινείται

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαΐου 2007  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Μαρτίου 2012

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 125 mg abatacept σε ένα ml.

Το abatacept είναι πρωτεΐνη σύντηξης που παρασκευάζεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA από κύτταρα ωοθήκης Κινέζικου hamster.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση) σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα (ClickJect).

Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο με pH 6,8 έως 7,4.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Το ORENCIA, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (PA) σε ενήλικες ασθενείς, που ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προγενέστερη θεραπεία με ένα ή περισσότερα αντιρευματικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs), συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης (MTX) ή ενός άλφα αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF).
- τη θεραπεία της νόσου που παρουσιάζει υψηλή ενεργότητα και είναι εξελισσόμενη σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που δεν έχουν λάβει προηγουμένως μεθοτρεξάτη

Μείωση στην εξέλιξη της αρθρικής βλάβης και βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας έχουν καταδειχθεί κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης θεραπείας abatacept και μεθοτρεξάτης.

#### Ψωριασική αρθρίτιδα

Το ORENCIA, μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX) ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας (PsA) σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με DMARD, συμπεριλαμβανομένης της MTX, αποδείχθηκε ανεπαρκής και για τους οποίους δεν απαιτείται πρόσθετη συστηματική θεραπεία για ψωριασικές δερματικές βλάβες.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ειδικούς γιατρούς, έμπειρους στη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση στο abatacept εντός 6 μηνών θεραπείας, πρέπει να επαναξιολογηθεί η συνέχιση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1).

## Δοσολογία

### *Ρευματοειδής αρθρίτιδα*

#### Ενήλικες

Το υποδόριως (SC) χορηγούμενο ORENCIA μπορεί να ξεκινήσει με ή χωρίς μια ενδοφλέβια (IV) δόση φόρτισης. Το ORENCIA SC θα πρέπει να χορηγείται εβδομαδιαίως στη δόση των 125 mg με υποδόρια ένεση ανεξάρτητα από το βάρος (βλέπε παράγραφο 5.1). Εάν για την έναρξη της θεραπείας δίνεται μια εφάπαξ δόση IV (δόση φόρτισης IV πριν την χορήγηση SC), τα πρώτα 125 mg abatacept SC θα πρέπει να χορηγηθούν μέσα σε μια ημέρα από την IV έγχυση, ακολουθούμενα από τις εβδομαδιαίες ενέσεις 125 mg abatacept SC (για την δοσολογία της ενδοφλέβιας δόσης φόρτισης, παρακαλώ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 του ORENCIA 250 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση).

Οι ασθενείς που αλλάζουν από ενδοφλέβια θεραπεία με ORENCIA σε υποδόρια χορήγηση θα πρέπει να χορηγήσουν την πρώτη υποδόρια δόση αντί για την επόμενη προγραμματισμένη ενδοφλέβια δόση.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρευματικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα DMARDs, κορτικοστεροειδή, σαλικυλικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή αναλγητικά.

### *Ψωριασική αρθρίτιδα*

#### Ενήλικες

Το ORENCIA θα πρέπει να χορηγείται σε εβδομαδιαία βάση στη δόση των 125 mg με υποδόρια (SC) ένεση χωρίς την ανάγκη για ενδοφλέβια (IV) δόση φόρτισης.

Οι ασθενείς που μεταβαίνουν από την ενδοφλεβίως χορηγούμενη θεραπεία με ORENCIA σε υποδόρια χορήγηση θα πρέπει να χορηγήσουν την πρώτη υποδόρια δόση αντί της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης.

#### Παράλειψη δόσης

Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια ένεση του ORENCIA και αυτό συμβεί εντός τριών ημερών από την προγραμματισμένη ημερομηνία, θα πρέπει να του δοθεί οδηγία να λάβει τη δόση που παρέλειψε αμέσως και να παραμείνει στο αρχικό εβδομαδιαίο πρόγραμμα. Σε περίπτωση που η δόση έχει παραλειφθεί για περισσότερο από τρεις ημέρες, θα πρέπει να δοθεί οδηγία στον ασθενή τότε να λάβει την επόμενη δόση με βάση την ιατρική κρίση (κατάσταση του ασθενούς, κατάσταση της δραστηριότητας της νόσου, κλπ.).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Το ORENCIA δεν έχει μελετηθεί σ' αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ενέσιμου διαλύματος ORENCIA σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας για υποδόρια χορήγηση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Η κόνις ORENCIA για πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση διατίθεται για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω για τη θεραπεία της ρJIA (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την κόνι ORENCIA για πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση).

Το ενέσιμο διάλυμα ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα για υποδόρια χορήγηση διατίθεται για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω για τη θεραπεία της ρJIA (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Ενέσιμο Διάλυμα ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα).

### Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Το ORENCIA προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση ενός επαγγελματία υγείας. Έπειτα από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική χορήγησης της υποδόριας ένεσης, ο ασθενής θα μπορεί να κάνει μόνος του την ένεση ORENCIA στην περίπτωση που ο θεράπων ιατρός/επαγγελματίας υγείας θεωρήσει ότι είναι κατάλληλο.

Το συνολικό περιεχόμενο (1 ml) της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας θα πρέπει να χορηγείται μόνο ως υποδόρια ένεση. Τα σημεία της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται και οι ενέσεις δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να γίνονται σε περιοχές στις οποίες το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, ερυθρότητα ή είναι σκληρό.

Διεξοδικές οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του ORENCIA σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης και στις «Σημαντικές οδηγίες χρήσης». Για οδηγίες σχετικές με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρές και μη ελεγχόμενες λοιμώξεις, όπως σήψη και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Συνδυασμός με TNF-αναστολείς

Η εμπειρία για τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με TNF-αναστολείς είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν TNF-αναστολείς και εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό TNF-αναστολέων και abatacept, εμφάνισαν αύξηση των συνολικών λοιμώξεων και των σοβαρών λοιμώξεων (βλέπε παράγραφο 4.5). Το abatacept δε συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με TNF-αναστολείς.

Κατά τη μετάβαση από τη θεραπεία με TNF-αναστολέα στη θεραπεία με ORENCIA, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 5.1, μελέτη VII).

#### Αλλεργικές αντιδράσεις

Αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε όχι συχνό βαθμό με την χορήγηση abatacept σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες δεν απαιτήθηκε προκαταρκτική αγωγή των ασθενών για την πρόληψη αλλεργικών αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Αναφυλαξία ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μπορεί να συμβούν μετά την πρώτη έγχυση και μπορεί να είναι μοιραίες για τη ζωή. Σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί μία περίπτωση θανατηφόρας αναφυλαξίας μετά την πρώτη έγχυση του ORENCIA. Εάν εμφανισθεί κάποια σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η ενδοφλέβια ή υποδόρια θεραπεία με ORENCIA πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία, και η χρήση του ORENCIA θα πρέπει να διακοπεί οριστικά (βλέπε παράγραφο 4.8).

## Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, περιλαμβανομένου του ORENCIA, ενδέχεται να επηρεάσουν την άμυνα του ασθενούς έναντι λοιμώξεων και κακοήθων νόσων και να επηρεάσουν την ανταπόκριση στον εμβολιασμό.

Η συγχρόνηση του ORENCIA με βιολογικούς ανοσοκατασταλτικούς ή ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες θα μπορούσε να ενισχύσει τις επιδράσεις του abatacept στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλέπε παράγραφο 4.5).

### *Λοιμώξεις*

Σοβαρές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων σήψης και πνευμονίας, έχουν αναφερθεί με το abatacept (βλέπε παράγραφο 4.8). Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις είχαν μοιραία κατάληξη. Πολλές από τις σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε ασθενείς υπό παράλληλη ανοσοκατασταλτική αγωγή, η οποία επιπλέον της υποκείμενης νόσου τους, θα μπορούσε να τους προδιαθέσει περαιτέρω στην προσβολή από λοιμώξεις. Η θεραπεία με ORENCIA δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, έως ότου ελεγχθούν οι λοιμώξεις. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν αξιολογούν την επιλογή της χρήσης του ORENCIA σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή υποκείμενων νόσων, που ενδεχομένως τους προδιαθέτουν σε λοιμώξεις. Ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υπόκεινται σε θεραπεία με ORENCIA, πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η χορήγηση του ORENCIA πρέπει να διακόπτεται εάν κάποιος ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη.

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της φυματίωσης στις βασικές προεγκριτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, ωστόσο, όλοι οι ασθενείς με ORENCIA ελέχθησαν για φυματίωση. Η ασφάλεια του ORENCIA σε άτομα με λανθάνουσα φυματίωση είναι άγνωστη. Έχουν υπάρξει αναφορές φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για λανθάνουσα φυματίωση πριν την έναρξη θεραπείας με ORENCIA. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι διαθέσιμες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι αντιρευματικές θεραπείες έχουν συσχετισθεί με επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B. Επομένως, πρέπει να διενεργείται έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα σύμφωνα με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες, πριν την έναρξη της θεραπείας με ORENCIA.

### *Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)*

Περιπτώσεις PML έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν abatacept κυρίως σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η PML μπορεί να είναι θανατηφόρα και θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο κατά τη διαφοροδιάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με νεοεμφανιζόμενα ή επιδεινούμενα νευρολογικά, ψυχιατρικά και γνωστικά συμπτώματα. Εφόσον εμφανισθούν συμπτώματα υποδηλωτικά της PML κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA, η αγωγή με ORENCIA πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσουν κατάλληλες διαγνωστικές μέθοδοι.

### *Κακοήθεις νόσοι*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης κακοήθων νόσων στους ασθενείς που έλαβαν abatacept και εικονικό φάρμακο, ήταν 1,2% και 0,9% αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με εγνωσμένες κακοήθεις νόσους δεν συμπεριελήφθησαν σ' αυτές τις κλινικές δοκιμές. Σε μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς, σημειώθηκε αύξηση λεμφωμάτων και όγκων του μαστού. Η κλινική σημασία της παρατήρησης αυτής είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός ρόλος του abatacept στην ανάπτυξη κακοήθων νόσων στον άνθρωπο, περιλαμβανομένου του λεμφώματος, είναι άγνωστος. Έχουν υπάρξει αναφορές μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος για όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους με παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του δέρματος.

### *Εμβολιασμοί*

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ORENCIA μπορούν να δεχτούν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός από ζώντα εμβόλια. Δεν πρέπει να χορηγούνται ζώντα εμβόλια ταυτόχρονα με το abatacept ή εντός 3 μηνών από τη διακοπή του. Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό

σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του abatacept, είναι δυνατό να αμβλύνουν την αποτελεσματικότητα ορισμένων ανοσοποιητικών (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Ένα σύνολο 404 ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 67 ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω, έλαβαν ενδοφλεβίως abatacept σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Συνολικά 270 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 46 ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω, έλαβαν υποδορίως abatacept σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Οι συχνότητες εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης και κακοήθους νόσου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μεταξύ των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών που έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με abatacept, ήταν υψηλότερες από τις συχνότητες των ασθενών κάτω των 65 ετών. Ομοίως, οι συχνότητες σοβαρής λοίμωξης και κακοήθους νόσου ανάμεσα στους ασθενείς άνω των 65 ετών που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια χορήγηση abatacept ήταν υψηλότερες από εκείνες των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών. Δεδομένου ότι η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων και κακοήθων νόσων στους ηλικιωμένους είναι γενικά υψηλότερη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεραπεία ηλικιωμένων ατόμων (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Αυτοάνοσες διαδικασίες

Υπάρχει το θεωρητικό ζήτημα, ότι η θεραπεία με abatacept θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο αυτοάνοσων διαδικασιών σε ενήλικες, για παράδειγμα επιδείνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η θεραπεία με abatacept δεν προκάλεσε αυξημένο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων, όπως αντιπυρηνικών και αντι-dsDNA αντισωμάτων, σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3).

#### Ασθενείς με ελεγχόμενη διατροφή σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,014 mmol νατρίου (0,322 mg) ανά προγεμισμένη πένα, που σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Συνδυασμός με TNF-αναστολείς

Η εμπειρία με τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με TNF-αναστολείς είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.1). Ενώ οι TNF-αναστολείς δεν επηρέασαν την κάθαρση του abatacept σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονη αγωγή με abatacept και TNF-αναστολείς εμφάνισαν περισσότερες λοιμώξεις και σοβαρές λοιμώξεις σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο TNF-αναστολείς. Επομένως, δε συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με abatacept και TNF-αναστολέα.

#### Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν προσδιόρισε κάποια επίδραση της μεθοτρεξάτης, των ΜΣΑΦ και των κορτικοστεροειδών, στην κάθαρση του abatacept (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δεν επισημάνθηκαν σημαντικά ζητήματα ασφάλειας από τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, ή λεφλουνομίδη.

## Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και με εμβολιασμούς

Η συγχρόνηση του abatacept με βιολογικούς ανοσοκατασταλτικούς ή ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες θα μπορούσε να ενισχύσει τις επιδράσεις του abatacept στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η τεκμηρίωση για την εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του abatacept σε συνδυασμό με anakinra ή rituximab είναι ανεπαρκής (βλέπε παράγραφο 4.4).

### *Εμβολιασμοί*

Δεν πρέπει να χορηγούνται ζώντα εμβόλια ταυτόχρονα με το abatacept ή εντός 3 μηνών από τη διακοπή του. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από άτομα που λαμβάνουν ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν abatacept. Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του abatacept, είναι δυνατό να αμβλύνουν την αποτελεσματικότητα ορισμένων ανοσοποιήσεων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).

Διερευνητικές μελέτες για να εκτιμηθεί η επίδραση του abatacept στην ανταπόκριση των αντισωμάτων στον εμβολιασμό σε υγιή άτομα, καθώς και η ανταπόκριση των αντισωμάτων στον ιό της γρίπης και του πνευμονιόκοκκου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, πρότειναν ότι το abatacept μπορεί να αμβλύνει την αποτελεσματικότητα της ανοσολογικής ανταπόκρισης, αλλά δεν αναστέλλει σημαντικά την ικανότητα να αναπτύξουν κλινικά σημαντική ή θετική ανοσοαπόκριση.

Το abatacept αξιολογήθηκε σε μια ανοικτή μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους είχε χορηγηθεί το 23-δύναμο εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου. Μετά τον εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου, 62 από τους 112 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept ήταν σε θέση να πετύχουν μια επαρκή ανοσολογική ανταπόκριση, με τουλάχιστον 2-πλάσια αύξηση στους τίτλους των αντισωμάτων στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου.

Το abatacept επίσης αξιολογήθηκε σε μια ανοικτή μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους είχε χορηγηθεί το τριδύναμο εμβόλιο κατά του ιού της εποχικής γρίπης. Μετά τον αντιγριπικό εμβολιασμό, 73 από τους 119 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν είχαν προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων, ήταν σε θέση να πετύχουν μια επαρκή ανοσολογική ανταπόκριση, με τουλάχιστον 4-πλάσια αύξηση στους τίτλους των αντισωμάτων στο τριδύναμο εμβόλιο κατά της γρίπης.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του abatacept σε έγκυες γυναίκες. Σε προ-κλινικές μελέτες ανάπτυξης εμβρύων-νεογνών, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δόσεις έως 29 φορές επί την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg με βάση την AUC. Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού σε δόση 11 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg με βάση την AUC (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το ORENCIA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας χρήζει θεραπείας με abatacept.

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως 14 εβδομάδες μετά από την τελευταία δόση του abatacept.

Το abatacept ενδέχεται να διασχίζει τον πλακούντα και να εισέρχεται στον ορό των βρεφών που γεννιούνται από γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με abatacept κατά τη διάρκεια της κύησης. Κατά συνέπεια, αυτά τα βρέφη ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Η ασφάλεια της χορήγησης εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς σε βρέφη που έχουν εκτεθεί στο abatacept *ενδομήτρια* είναι άγνωστη. Η χορήγηση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς σε βρέφη που έχουν

εκτεθεί στο abatacept *ενδομήτρια* δεν συνιστάται για 14 εβδομάδες μετά την τελευταία έκθεση της μητέρας στο abatacept κατά τη διάρκεια της κύησης.

### Θηλασμός

Έχει διαπιστωθεί η παρουσία του abatacept στο γάλα αρουραίων.

Είναι άγνωστο κατά πόσον το abatacept εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA και έως 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με abatacept.

### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την πιθανή επίδραση του abatacept στην ανθρώπινη γονιμότητα.

Στους αρουραίους το abatacept δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Με βάση το μηχανισμό δράσης του, το abatacept αναμένεται να μην έχει καμία ή να έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, η ζάλη και η μειωμένη οπτική οξύτητα έχουν αναφερθεί ως συχνές και όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αντίστοιχα από ασθενείς στη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA, συνεπώς εάν ένας ασθενής εμφανίσει τέτοια συμπτώματα, η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων θα πρέπει να αποφεύγονται.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Το abatacept έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (2.653 ασθενείς με abatacept, 1.485 με εικονικό φάρμακο).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές με το abatacept, ανεπιθύμητες ενέργειες (ARs) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 49,4% των ασθενών που έλαβαν abatacept και 45,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 5\%$ ) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν abatacept ήταν κεφαλαλγία, ναυτία, και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της παραρρινοκολπίτιδας). Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (ARs) ήταν 3,0% για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 2,0% για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον Πίνακα 1 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές και σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία, οι οποίες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα, με βάση την ακόλουθη ταξινόμηση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1:     Ανεπιθύμητες ενέργειες**

|                                                                               |             |                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                                    | Πολύ Συχνές | Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης της τραχειίτιδας, ρινοφαρυγγίτιδας και παραρινοκολπίτιδας)                                                                               |
|                                                                               | Συχνές      | Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης της βρογχίτιδας), ουρολοίμωξη, λοιμώξεις από έρπη (περιλαμβανομένου του απλού έρπη, επιχείλιου έρπη και έρπη ζωστήρα), πνευμονία, γρίπη |
|                                                                               | Όχι συχνές  | Οδοντική λοίμωξη, ονυχομυκητίαση, σηψαιμία, λοιμώξεις του μυοσκελετικού, δερματικό απόστημα, πυελονεφρίτιδα, ρινίτιδα, ωτίτιδα                                                                           |
|                                                                               | Σπάνιες     | Φυματίωση, βακτηριαιμία, λοίμωξη του γαστρεντερικού                                                                                                                                                      |
| Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων) | Όχι συχνές  | Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, θήλωμα του δέρματος                                                                                                                                                           |
|                                                                               | Σπάνιες     | Λέμφωμα, κακοήθες νεόπλασμα πνεύμονα, καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο                                                                                                                                    |
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος                            | Όχι συχνές  | Θρομβοπενία, λευκοπενία                                                                                                                                                                                  |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                      | Όχι συχνές  | Υπερευαισθησία                                                                                                                                                                                           |
| Ψυχιατρικές διαταραχές                                                        | Όχι συχνές  | Κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου (περιλαμβανομένης της αιπνίας)                                                                                                                                         |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                            | Συχνές      | Κεφαλαλγία, ζάλη                                                                                                                                                                                         |
|                                                                               | Όχι συχνές  | Ημικρανία, παραισθησία                                                                                                                                                                                   |
| Διαταραχές του οφθαλμού                                                       | Όχι συχνές  | Επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, οπτική οξύτητα μειωμένη                                                                                                                                                      |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου                                        | Όχι συχνές  | Τίγγος                                                                                                                                                                                                   |
| Καρδιακές διαταραχές                                                          | Όχι συχνές  | Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία                                                                                                                                                                  |

|                                                                  |                          |                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Αγγειακές διαταραχές                                             | Συχνές<br>Όχι συχνές     | Υπέρταση, αρτηριακή πίεση αυξημένη<br>Υπόταση, εξάψεις, έξαψη, αγγειίτιδα, αρτηριακή πίεση μειωμένη                                                  |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου  | Συχνές<br>Όχι συχνές     | Βήχας<br>Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε παρόξυνση, βρογχόσπασμος, συριγμός, δύσπνοια συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού                                |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                    | Συχνές<br><br>Όχι συχνές | Κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία, εξέλκωση του στόματος, αφθώδης στοματίτιδα, έμετος<br>Γαστρίτιδα                                         |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                          | Συχνές                   | Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική (περιλαμβανομένης της αύξησης τρανσαμινασών)                                                           |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                  | Συχνές<br>Όχι συχνές     | Εξάνθημα (περιλαμβανομένης της δερματίτιδας)<br>Αυξημένη τάση εκχυμώσεων, ξηροδερμία, αλωπεκία, κνησμός, κνίδωση, ψωρίαση, ακμή, ερύθημα, υπερίδρωση |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Όχι συχνές               | Αρθραλγία, πόνος σε άκρο                                                                                                                             |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού          | Όχι συχνές               | Αμηνόρροια, μηνορραγία                                                                                                                               |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης            | Συχνές<br><br>Όχι συχνές | Κόπωση, εξασθένιση, τοπική αντίδραση της θέσης ένεσης, συστηματικές αντιδράσεις της ένεσης*<br>Γριπώδης συνδρομή, σωματικό βάρος αυξημένο            |

\*(π.χ. κνησμός, συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, δύσπνοια)

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Λοιμώξεις*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές με abatacept, λοιμώξεις πιθανώς τουλάχιστον σχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 22,7% των ασθενών που έλαβαν abatacept και στο 20,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σοβαρές λοιμώξεις πιθανώς τουλάχιστον σχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 1,5% των ασθενών που έλαβαν abatacept και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο τύπος των σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοιος μεταξύ των ομάδων θεραπείας με abatacept και εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι συχνότητες εμφάνισης (95% CI) σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,0 (2,3, 3,8) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 2,3 (1,5, 3,3) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στις διπλά τυφλές δοκιμές.

Στο συνολικό χρονικό διάστημα σε κλινικές δοκιμές σε 7.044 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 20.510 έτη ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν 2,4 ανά 100 έτη-ασθενών και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης παρέμεινε σταθερή.

#### *Κακοήθειες νόσοι*

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, κακοήθειες νόσοι αναφέρθηκαν σε 1,2% (31/2,653) των ασθενών που έλαβαν abatacept, και σε 0,9% (14/1,485) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι συχνότητες εμφάνισης των κακοηθών νόσων ήταν 1,3 (0,9, 1,9) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 1,1 (0,6, 1,9) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στο συνολικό χρονικό διάστημα 7.044 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 21.011 έτη ασθενών (από τους οποίους περισσότεροι από 1.000 λάμβαναν αγωγή με abatacept για πάνω από 5 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας ήταν 1,2 (1,1, 1,4) ανά 100 έτη ασθενών, και οι ετήσιες συχνότητες εμφάνισης παρέμειναν σταθερές.

Η πιο συχνά αναφερόμενη κακοήθεια στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές ήταν ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, 0,6 (0,3, 1,0) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 0,4 (0,1, 0,9) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 0,5 (0,4, 0,6) ανά 100 έτη ασθενών στη συνολική χρονική περίοδο.

Ο συχνότερα αναφερόμενος καρκίνος οργάνου στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα 0,17 (0,05, 0,43) ανά 100 έτη ασθενών, για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept, 0 για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και 0,12 (0,08, 0,17) ανά 100 έτη ασθενών στη συνολική χρονική περίοδο. Η συχνότερη αιματολογική κακοήθεια ήταν το λέμφωμα 0,04 (0, 0,24) ανά 100 έτη ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept, 0 για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 0,06 (0,03, 0,1) ανά 100 έτη ασθενών στην συνολική χρονική περίοδο.

Στοιχεία μητρώου από τη Δανία και τη Σουηδία έχουν αναφέρει υψηλότερο κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με abatacept σε σύγκριση με άλλα DMARD. Στη Δανία, τα τυποποιημένα ποσοστά επίπτωσης (IR) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (SCC) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept (n = 1.280) ήταν 0,86/100 έτη ασθενών (95% CI 0,66-1,11) και 0,21/100 έτη ασθενών (95% CI 0,12-0,36), και τα προσαρμοσμένα ως προς την ηλικία, το φύλο και το ιατρικό ιστορικό πηλίκια κινδύνου (HR) για το BCC και το SCC σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept ήταν 1,49 (95% CI 1,07-2,09) και 2,49 (1,26-4,91) σε σύγκριση με τα στοχευμένα DMARD (n = 9.256). Στα δεδομένα από τη Σουηδία, τα IR στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept (n = 5.052) ήταν 1,13/100 έτη ασθενών (95% CI 1,01-1,26) και 0,38/100 έτη ασθενών (95% CI 0,32-0,46) για το BCC και το SCC και τα αντίστοιχα προσαρμοσμένα HR ήταν 1,11 (95% CI 0,98-1,25) και 1,61 (95% CI 1,29-1,99) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν βιολογικά/στοχευμένα DMARD (n = 43.096). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept έτειναν να έχουν πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα και υψηλότερο φορτίο συννοσηρότητας κατά την έναρξη. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος άλλων κακοηθειών σε αυτά τα δεδομένα μητρώου.

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)*

Στη μελέτη IV, υπήρχαν 37 ασθενείς με ΧΑΠ, που έλαβαν ενδοφλεβίως abatacept και 17 που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν abatacept, ανέπτυξαν ανεπιθύμητες ενέργειες συχνότερα από εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (51,4% έναντι 47,1%, αντίστοιχα). Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος εμφανίσθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν abatacept, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (10,8% έναντι 5,9%, αντίστοιχα): αυτές περιελάμβαναν παρόξυνση της ΧΑΠ και δύσπνοια. Υψηλότερο ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ, που έλαβαν abatacept σε σχέση εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ανέπτυξαν σοβαρή

ανεπιθύμητη ενέργεια (5,4% έναντι 0%), συμπεριλαμβανομένης της παρόξυνσης της ΧΑΠ (1 από 37 ασθενείς [2,7%]) και βρογχίτιδας (1 από 37 ασθενείς [2,7%]).

#### *Αυτοάνοσες διαδικασίες*

Η θεραπεία με abatacept δεν προκάλεσε αυξημένο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων, όπως αντιπυρηνικών και αντι-dsDNA αντισωμάτων, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Η συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσων δυσλειτουργιών στους ασθενείς που έλαβαν abatacept κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου ήταν 8,8 (7,6, 10,1) ανά 100 ανθρωποέτη έκθεσης και για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν 9,6 (7,9, 11,5) ανά 100 ανθρωποέτη έκθεσης. Η συχνότητα εμφάνισης στους ασθενείς που έλαβαν abatacept ήταν 3,8 ανά 100 ανθρωποέτη στη συνολική χρονική περίοδο. Οι πιο συχνά αναφερόμενες αυτοάνοσες διαταραχές διαφορετικές από τις ενδείξεις που μελετώνται την συνολική περίοδο ήταν η ψωρίαση, το ρευματικό οξύδιο και το σύνδρομο Sjogren.

#### *Ανοσογονικότητα σε ενήλικες οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept*

Αντισώματα κατευθυνόμενα προς το μόριο του abatacept προσδιορίστηκαν μέσω τεχνικών ELISA σε 3.985 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, που έλαβαν abatacept για διάστημα έως 8 ετών. Εκατόν ογδόντα επτά από τους 3.877 (4,8%) ασθενείς ανέπτυξαν anti-abatacept αντισώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που εξετάστηκε η παρουσία anti-abatacept αντισωμάτων μετά τη διακοπή του abatacept(> 42 ημέρες μετά την τελευταία δόση), 103 από 1.888 (5,5%) ήταν οροθετικοί.

Δείγματα με επιβεβαιωμένη δραστηριότητα σύνδεσης στο CTLA-4 αναλύθηκαν για την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Είκοσι δύο από 48 αξιολογήσιμους ασθενείς έδειξαν σημαντική δραστηριότητα εξουδετέρωσης. Η πιθανή κλινική σημασία της ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων δεν είναι γνωστή.

Συνολικά, δεν υπήρξε προφανής συσχετισμός μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης ή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών που ανέπτυξαν αντισώματα, ήταν πολύ περιορισμένος προκειμένου να γίνει οριστική εκτίμηση. Δεδομένου ότι οι αναλύσεις ανοσογονικότητας είναι εξειδικευμένες για κάθε προϊόν, δεν ενδείκνυται η σύγκριση του ποσοστού ανάπτυξης αντισωμάτων με εκείνον άλλων προϊόντων.

#### *Ανοσογονικότητα σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια χορηγούμενο abatacept*

Στη μελέτη SC-I συγκρίθηκε η ανοσογονικότητα στο abatacept μετά από υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση και αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία ELISA. Κατά τη διάρκεια της αρχικής διπλά-τυφλής, εξάμηνης περιόδου (βραχυπρόθεσμη περίοδος), η συνολική συχνότητα της ανοσογονικότητας στο abatacept ήταν 1,1% (8/725) και 2,3% (16/710) για την ομάδα υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης, αντίστοιχα. Το ποσοστό είναι σύμφωνο με προηγούμενη εμπειρία και δεν παρατηρήθηκε επίδραση της ανοσογονικότητας στη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα.

Η ανοσογονικότητα στο abatacept μετά από μακροχρόνια υποδόρια χορήγηση αξιολογήθηκε με τη χρήση της νέας δοκιμασίας ηλεκτρο-χημειο-φωταύγειας (ECL). Δεν είναι κατάλληλη η σύγκριση των ποσοστών επίπτωσης ανάμεσα σε διαφορετικές δοκιμασίες, καθώς η δοκιμασία ECL αναπτύχθηκε για να είναι πιο ευαίσθητη και ανεκτική στο φάρμακο από την προηγούμενη δοκιμασία ELISA. Η αθροιστική συχνότητα ανοσογονικότητας στο abatacept όπως αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία ECL με τουλάχιστον ένα θετικό δείγμα στη βραχυπρόθεσμη και τη μακροπρόθεσμη περίοδο συνδυαστικά ήταν 15,7% (215/1.369) κατά τη διάρκεια θεραπείας με abatacept, με μέση διάρκεια έκθεσης 48,8 μήνες και 17,3% (194/1.121) μετά από τη διακοπή (> 21 ημέρες έως 168 ημέρες μετά την τελευταία δόση). Το προσαρμοσμένο ως προς την έκθεση ποσοστό επίπτωσης (εκφράζεται ανά 100 άτομα-έτη) παρέμεινε σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε συμφωνία με προγενέστερη εμπειρία, οι τίτλοι και η διατήρηση της ανταπόκρισης των αντισωμάτων ήταν γενικά χαμηλοί(ή) και δεν αυξήθηκαν με τη συνέχιση της χορήγησης του φαρμάκου (6,8% των υποκειμένων ήταν οροθετικοί σε 2 διαδοχικές επισκέψεις) και δεν παρατηρήθηκε καμία εμφανής συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης, των ανεπιθύμητων ενεργειών ή της φαρμακοκινητικής.

Στη μελέτη SC-III, παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά ανοσογονικότητας σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία στην ομάδα του συνδυασμού abatacept+MTX και στην ομάδα της μονοθεραπείας με abatacept (2,9% (3/103) και 5,0% (5/101), αντίστοιχα) κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής 12μηνιαίας περιόδου. Όπως και στη μελέτη SC-I, η ανοσογονικότητα δεν επηρέασε την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα.

#### *Ανοσογονικότητα και ασφάλεια του abatacept μετά από απόσυρση και επανέναρξη της θεραπείας*

Στα πλαίσια του προγράμματος υποδόριας χορήγησης διεξήχθη μια μελέτη για τη διερεύνηση της επίδρασης στην ανοσογονικότητα της απόσυρσης (τρεις μήνες) και της επανέναρξης της υποδόριας θεραπείας με abatacept. Αμέσως μετά από την απόσυρση της θεραπείας με υποδορίως χορηγούμενο abatacept, το αυξημένο ποσοστό ανοσογονικότητας ήταν σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε μετά από τη διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης abatacept. Αμέσως μετά την επανέναρξη της θεραπείας, δεν υπήρξαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης καθώς και άλλες ανησυχίες για την ασφάλεια στους ασθενείς που αποσύρθηκαν από την υποδορίως χορηγούμενη θεραπεία για διάστημα έως 3 μήνες σε σχέση με τους ασθενείς που παρέμειναν στην υποδορίως χορηγούμενη θεραπεία, ανεξάρτητα από το αν η θεραπεία επανεισλήχθη με ή χωρίς ενδοφλέβια δόση φόρτισης. Η ασφάλεια που παρατηρήθηκε στο σκέλος θεραπείας που ξεκίνησε τη θεραπεία εκ νέου χωρίς ενδοφλέβια δόση φόρτισης ήταν επίσης σύμφωνη με εκείνη που παρατηρήθηκε στις άλλες μελέτες.

Στη μελέτη SC-III, παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά ανοσογονικότητας σε άτομα που ελέγχθηκαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών πλήρους διακοπής του φαρμάκου στην ομάδα του συνδυασμού abatacept+MTX και στην ομάδα της μονοθεραπείας με abatacept (37,7% [29/77] και 44,1% [27/59], αντίστοιχα) με γενικά χαμηλού τίτλου αντισωματικές απαντήσεις. Δεν ανιχνεύτηκε κλινική επίδραση αυτών των αντισωματικών απαντήσεων και δεν ανέκυψαν ανησυχίες ως προς την ασφάλεια κατά την επανέναρξη της θεραπείας με abatacept.

#### *Αντιδράσεις της ένεσης σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με υποδορίως χορηγούμενο abatacept*

Η μελέτη SC-I συνέκρινε την ασφάλεια του abatacept συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης έπειτα από υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση. Η ολική συχνότητα των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης ήταν 2,6% (19/736) και 2,5% (18/721) για τις ομάδες που έλαβαν υποδορίως abatacept και υποδορίως εικονικό φάρμακο (ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept), αντίστοιχα. Όλες οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης περιγράφηκαν ήπιες έως μέτριες (αιμάτωμα, κνησμός, ή ερύθημα) και γενικώς δεν κατέστησαν τη διακοπή του φαρμάκου απαραίτητη. Κατά τη διάρκεια του συνολικού χρονικού διαστήματος όταν όλοι οι ασθενείς που έλαβαν abatacept σε 7 SC δοκιμές είχαν συμπεριληφθεί η συχνότητα των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης ήταν 4,6% (116/2.538) με συχνότητα εμφάνισης 1,32 ανά 100 ανθρωποέτη. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν παραληφθεί αναφορές συστηματικών αντιδράσεων της ένεσης (π.χ. κνησμός, συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, δύσπνοια), έπειτα από την υποδόρια χρήση του ORENCIA.

#### *Πληροφορίες ασφαλείας σχετικές με τη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία*

Το abatacept είναι ο πρώτος εκλεκτικός τροποποιητής της συνδιέγερσης. Πληροφορίες για τη σχετική ασφάλεια έναντι του infliximab από μια κλινική δοκιμή, συνοψίζονται περιληπτικά στην παράγραφο 5.1.

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας στην ψωριασική αρθρίτιδα

Το abatacept έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές (341 ασθενείς με abatacept, 253 με εικονικό φάρμακο) (βλέπε παράγραφο 5.1). Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου διάρκειας 24 εβδομάδων στη μεγαλύτερη μελέτη PsA-II, το ποσοστό των ασθενών με ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιο στις ομάδες θεραπείας του abatacept και του εικονικού φαρμάκου (15,5% και 11,4%, αντίστοιχα). Σε καμία ομάδα θεραπείας δεν εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποσοστό  $\geq 2\%$  κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου των 24 εβδομάδων. Το συνολικό προφίλ ασφαλείας ήταν συγκρίσιμο μεταξύ των μελετών PsA-I και PsA-II και σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (Πίνακας 1).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δόσεις έως 50 mg/kg έχουν χορηγηθεί ενδοφλεβίως χωρίς προφανή τοξική επίδραση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA24

Το abatacept είναι πρωτεΐνη σύντηξης, αποτελούμενη από το εξωκυττάριο τμήμα του ανθρώπινου κυτταροτοξικού T-λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4), συνδεδεμένου με τροποποιημένη μοίρα Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1). Το abatacept παρασκευάζεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA από κύτταρα ωοθήκης Κινέζικου hamster.

### Μηχανισμός δράσης

Το abatacept τροποποιεί εκλεκτικά ένα βασικό μήνυμα συνδιέγερσης, το οποίο απαιτείται για την πλήρη ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, που εκφράζουν τα CD28. Η πλήρης ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων απαιτεί δύο μηνύματα που δίνονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα: την αναγνώριση ενός συγκεκριμένου αντιγόνου από T-κυτταρικό υποδοχέα (μήνυμα 1), καθώς και ένα δεύτερο μήνυμα συνδιέγερσης. Μια σημαντική οδός συνδιέγερσης συνίσταται στη σύνδεση των μορίων CD80 και CD86 της επιφάνειας των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων στον υποδοχέα CD28 των T-λεμφοκυττάρων (μήνυμα 2). Το abatacept αναστέλλει εκλεκτικά αυτήν την οδό συνδιέγερσης μέσω εκλεκτικής σύνδεσης με τα CD80 και CD86. Μελέτες υποδεικνύουν, ότι οι αποκρίσεις των μη εκτεθέντων T-λεμφοκυττάρων επηρεάζονται περισσότερο από το abatacept, παρά από τις αποκρίσεις των T-λεμφοκυττάρων με μνήμη.

Μελέτες *in vitro* και σε μοντέλα ζώων υποδεικνύουν ότι το abatacept τροποποιεί τις εξαρτώμενες από τα T-λεμφοκύτταρα αντισωματικές αποκρίσεις και τη φλεγμονή. *In vitro*, το abatacept εξασθενεί την ενεργοποίηση των ανθρώπινων T-λεμφοκυττάρων, όπως μετρήθηκε από το μειωμένο πολλαπλασιασμό και την παραγωγή κυτοκινών. Το abatacept μειώνει την εξειδικευμένη για το αντιγόνο παραγωγή TNFα, ιντερφερόνης-γ και ιντερλευκίνης-2 από τα T-λεμφοκύτταρα.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Με το abatacept παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα ορού του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2, που είναι δείκτης της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων της ιντερλευκίνης-6 ορού, προϊόντος των ενεργοποιημένων αρθρικών μακροφάγων και των ινοβλαστωειδών αρθροκυττάρων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα του ρευματοειδούς παράγοντα, ενός αυτοαντισώματος που παράγεται από τα κύτταρα του πλάσματος και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, ενός ενεργού παράγοντος της οξείας φάσης της φλεγμονής. Επιπλέον, μειώθηκαν τα επίπεδα ορού της μεταλλοπρωτεϊνάσης-3 της θεμέλιας ουσίας, που επιφέρει αποδόμηση του χόνδρου και ανασχηματισμό του ιστού. Παρατηρήθηκαν επίσης μειώσεις στα επίπεδα του TNFα ορού.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη ρευματοειδή αρθρίτιδα ενηλίκων

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ενδοφλεβίως χορηγούμενου abatacept αξιολογήθηκαν από τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR). Στις μελέτες I, II, III, V και VI απαιτήθηκε η ύπαρξη τουλάχιστον 12 ευαίσθητων και 10 διογκωμένων αρθρώσεων από τους ασθενείς, κατά την τυχαιοποίηση. Στη μελέτη IV δεν απαιτήθηκε κάποιος συγκεκριμένος αριθμός ευαίσθητων ή διογκωμένων αρθρώσεων. Η μελέτη SC-I ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, μελέτη μη κατωτερότητας, με χορήγηση σε ασθενείς που είχαν στρωματοποιηθεί σύμφωνα με το σωματικό βάρος (< 60 kg, 60 έως 100 kg, > 100 kg) η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του abatacept χορηγούμενο υποδορίως και ενδοφλεβίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), οι οποίοι λαμβάνουν επιπροσθέτως μεθοτρεξάτη (MTX) και παρουσιάζουν ανεπαρκή ανταπόκριση στο MTX (MTX-IR).

Στις μελέτες I, II και V, αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept συγκριτικά με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη, που συνέχισαν τη σταθερή τους δόση μεθοτρεξάτης. Επιπλέον, στη μελέτη V διερευνήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του abatacept ή του infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη III αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNF-αναστολέα, όπου ο TNF-αναστολέας διεκόπη πριν την τυχαιοποίηση άλλα DMARDs επιτράπησαν. Στη μελέτη IV αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, στους οποίους απαιτήθηκε επιπρόσθετη παρέμβαση, παρά την υφιστάμενη θεραπεία με μη βιολογικά και/ή βιολογικά DMARDs· συνεχίστηκαν όλα τα DMARDs που χορηγούνταν κατά την ένταξη. Στη μελέτη VI, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept αξιολογήθηκαν σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή μεθοτρεξάτης θετικοί σε Ρευματοειδή Παράγοντα (RF) και/ή αντι-Κυκλικό Κιτρογλυκικό Πεπτιδίο 2 (Anti-CCP2 με πρώιμη, διαβρωτική ρευματοειδή αρθρίτιδα ( $\leq 2$  έτη διάρκεια νόσου) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη abatacept με μεθοτρεξάτη ή μεθοτρεξάτης με εικονικό φάρμακο. Ο στόχος της μελέτης SC-I ήταν να καταδειχθεί η μη κατωτερότητα της αποτελεσματικότητας και συγκρισιμότητας της ασφάλειας της υποδόριας χορήγησης abatacept σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση σε υποκείμενα με μέτρια έως σοβαρή ενεργό RA και ανεπαρκή ανταπόκριση στο MTX. Η μελέτη SC-II διερεύνησε την σχετική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του abatacept και adalimumab, και τα δύο χορηγούμενα υποδορίως χωρίς ενδοφλέβια δόση φόρτισης και μαζί με MTX, σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρά ενεργή RA και μια ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με MTX. Στη μελέτη SC-III, το υποδορίως χορηγούμενο abatacept αξιολογήθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία, και σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με MTX ως προς την επαγωγή ύφεσης μετά από 12 μήνες θεραπείας, και την πιθανή διατήρηση της ύφεσης άνευ χορήγησης φαρμάκου μετά από πλήρη διακοπή του φαρμάκου, σε ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως MTX με υψηλής ενεργότητας πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέση DAS28-CRP 5,4, μέση διάρκεια συμπτωμάτων μικρότερη των 6,7 μηνών) και παράγοντες κακής πρόγνωσης για ταχέως εξελισσόμενη νόσο (π.χ., αντισώματα έναντι της κιτρογλυκικής πρωτεΐνης [ACPA+], με βάση δοκιμασία προσδιορισμού αντισωμάτων έναντι της CCP2, και/ή RF+, διαβρώσεις αρθρώσεων στην έναρξη).

Οι ασθενείς της μελέτης I τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη abatacept 2 ή 10 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου επί 12 μήνες. Οι ασθενείς των Μελετών II, III, IV και VI τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη καθορισμένης δόσης abatacept περίπου 10 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου επί 12 (μελέτες II, IV και VI) ή 6 μήνες (μελέτη III). Η δόση του abatacept ήταν 500 mg για ασθενείς βάρους μικρότερου των 60 kg, 750 mg για ασθενείς βάρους 60 έως 100 kg, και 1.000 mg για ασθενείς βάρους άνω των 100 kg. Στη μελέτη SC-I, το abatacept χορηγήθηκε υποδορίως σε ασθενείς έπειτα από μεμονωμένη ενδοφλέβια δόση φόρτισης abatacept και στη συνέχεια κάθε εβδομάδα. Τα υποκείμενα συνέχισαν τη λήψη της τρέχουσας δόσης του MTX από την ημέρα τυχαιοποίησης. Οι ασθενείς της μελέτης V τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη της ίδιας αυτής καθορισμένης δόσης abatacept ή 3 mg/kg infliximab ή εικονικού φαρμάκου επί 6 μήνες. Η μελέτη V συνεχίστηκε για 6 επιπλέον μήνες μόνο με τις ομάδες του abatacept και του infliximab.

Οι μελέτες I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II και SC-III συμπεριέλαβαν 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1.371, 646 και 351 ενήλικες ασθενείς, αντίστοιχα.

### Κλινική ανταπόκριση

#### *Ανταπόκριση κατά ACR*

Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν abatacept και επέτυχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 20, 50 και 70 στη μελέτη II (ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη), στη μελέτη III (ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNF-αναστολέα), στη μελέτη VI (ασθενείς που δεν έχουν λάβει αγωγή με μεθοτρεξάτη) και στη μελέτη SC-I (υποδορίως χορηγούμενο abatacept) παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Στους ασθενείς που έλαβαν abatacept στις μελέτες II και III, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ανταπόκριση ACR 20 έναντι του εικονικού φαρμάκου, μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (ημέρα 15) και αυτή η βελτίωση παρέμεινε σημαντική καθόλη τη διάρκεια των μελετών. Στη μελέτη VI, στις 29 ημέρες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ACR 20 ανταπόκριση των ασθενών που έλαβαν αγωγή abatacept με μεθοτρεξάτη έναντι ασθενών που έλαβαν αγωγή μεθοτρεξάτης με εικονικό φάρμακο και αυτή διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Στη μελέτη II, το 43% των ασθενών που δεν επέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 στους 6 μήνες, ανέπτυξαν ανταπόκριση ACR 20 στους 12 μήνες.

Στη μελέτη SC-I, το υποδορίως (SC) χορηγούμενο abatacept ήταν μη κατώτερο από τις ενδοφλέβιες (IV) εγχύσεις abatacept αναφορικά με τις ανταποκρίσεις ACR 20 έως τους 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής. Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με υποδόρια χορήγηση abatacept πέτυχαν επίσης παρόμοιες ανταποκρίσεις ACR 50 και 70 με τους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση abatacept στους 6 μήνες.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην κλινική ανταπόκριση ανάμεσα στην ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση του abatacept στις 3 ομάδες σωματικού βάρους. Στην SC-I, τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20 την ημέρα 169 για την υποδόρια και την ενδοφλέβια χορήγηση του abatacept ήταν αντίστοιχα 78,3% (472/603 SC) και 76,0% (456/600 IV) σε ασθενείς < 65 ετών, έναντι 61,1% (55/90 SC) και 74,4% (58/78 IV) για ασθενείς ≥ 65 ετών.

**Πίνακας 2: Κλινικές ανταποκρίσεις σε ελεγχόμενες δοκιμές**

| Ποσοστό ασθενών              |                                           |                                        |                                           |                                        |                                                           |                                                        |                                              |                                              |
|------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Ποσοστό<br>Ανταπόκρι-<br>σης | Ενδοφλέβια χορήγηση                       |                                        |                                           |                                        |                                                           |                                                        | Υποδόρια χορήγηση                            |                                              |
|                              | Απουσία αγωγής με<br>MTX                  |                                        | Ανεπαρκής<br>ανταπόκριση σε<br>MTX        |                                        | Ανεπαρκής ανταπόκριση<br>σε TNF-Αναστολέα                 |                                                        | Ανεπαρκής<br>ανταπόκριση σε<br>MTX           |                                              |
|                              | Μελέτη VI                                 |                                        | Μελέτη II                                 |                                        | Μελέτη III                                                |                                                        | Μελέτη SC-I                                  |                                              |
|                              | Abatacept <sup>a</sup><br>+MTX<br>n = 256 | Εικονικό<br>φάρμακο<br>+MTX<br>n = 253 | Abatacept <sup>a</sup><br>+MTX<br>n = 424 | Εικονικό<br>φάρμακο<br>+MTX<br>n = 214 | Abatacept <sup>a</sup><br>+DMARDs <sup>β</sup><br>n = 256 | Εικονικό<br>φάρμακο<br>+DMARDs <sup>β</sup><br>n = 133 | Abatacept <sup>ζ</sup><br>SC +MTX<br>n = 693 | Abatacept <sup>ζ</sup><br>IV +MTX<br>n = 678 |
| <b>ACR 20</b>                |                                           |                                        |                                           |                                        |                                                           |                                                        |                                              |                                              |
| Ημέρα 15                     | 24%                                       | 18%                                    | 23%*                                      | 14%                                    | 18%**                                                     | 5%                                                     | 25%                                          | 25%                                          |
| Μήνας 3                      | 64% <sup>††</sup>                         | 53%                                    | 62%***                                    | 37%                                    | 46%***                                                    | 18%                                                    | 68%                                          | 69%                                          |
| Μήνας 6                      | 75% <sup>†</sup>                          | 62%                                    | 68%***                                    | 40%                                    | 50%***                                                    | 20%                                                    | 76% <sup>§</sup>                             | 76%                                          |
| Μήνας 12                     | 76% <sup>‡</sup>                          | 62%                                    | 73%***                                    | 40%                                    | NA <sup>δ</sup>                                           | NA <sup>δ</sup>                                        | NA                                           | NA                                           |

| Ποσοστό ασθενών                                  |                       |     |                              |     |                                        |                 |                              |     |
|--------------------------------------------------|-----------------------|-----|------------------------------|-----|----------------------------------------|-----------------|------------------------------|-----|
|                                                  | Ενδοφλέβια χορήγηση   |     |                              |     |                                        |                 | Υποδόρια χορήγηση            |     |
|                                                  | Απουσία αγωγής με MTX |     | Ανεπαρκής ανταπόκριση σε MTX |     | Ανεπαρκής ανταπόκριση σε TNF-Αναστολέα |                 | Ανεπαρκής ανταπόκριση σε MTX |     |
|                                                  | Μελέτη VI             |     | Μελέτη II                    |     | Μελέτη III                             |                 | Μελέτη SC-I                  |     |
| <b>ACR 50</b>                                    |                       |     |                              |     |                                        |                 |                              |     |
| Μήνας 3                                          | 40% <sup>‡</sup>      | 23% | 32%***                       | 8%  | 18%**                                  | 6%              | 33%                          | 39% |
| Μήνας 6                                          | 53% <sup>‡</sup>      | 38% | 40%***                       | 17% | 20%***                                 | 4%              | 52%                          | 50% |
| Μήνας 12                                         | 57% <sup>‡</sup>      | 42% | 48%***                       | 18% | NA <sup>δ</sup>                        | NA <sup>δ</sup> | NA                           | NA  |
| <b>ACR 70</b>                                    |                       |     |                              |     |                                        |                 |                              |     |
| Μήνας 3                                          | 19% <sup>†</sup>      | 10% | 13%***                       | 3%  | 6% <sup>††</sup>                       | 1%              | 13%                          | 16% |
| Μήνας 6                                          | 32% <sup>†</sup>      | 20% | 20%***                       | 7%  | 10%**                                  | 2%              | 26%                          | 25% |
| Μήνας 12                                         | 43% <sup>‡</sup>      | 27% | 29%***                       | 6%  | NA <sup>δ</sup>                        | NA <sup>δ</sup> | NA                           | NA  |
| <b>Σημαντική Κλινική Ανταπόκριση<sup>γ</sup></b> | 27% <sup>‡</sup>      | 12% | 14%***                       | 2%  | NA <sup>δ</sup>                        | NA <sup>δ</sup> | NA                           | NA  |
| <b>DAS28-CRP Ύφεση<sup>ε</sup></b>               |                       |     |                              |     |                                        |                 |                              |     |
| Μήνας 6                                          | 28% <sup>‡</sup>      | 15% | NA                           | NA  | NA                                     | NA              | 24% <sup>§§</sup>            | 25% |
| Μήνας 12                                         | 41% <sup>‡</sup>      | 23% | NA                           | NA  | NA                                     | NA              | NA                           | NA  |

\* p < 0,05, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.

\*\* p < 0,01, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.

\*\*\* p < 0,001, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.

<sup>†</sup> p < 0,01, abatacept με MTX έναντι MTX με εικονικό φάρμακο

<sup>‡</sup> p < 0,001, abatacept με MTX έναντι MTX με εικονικό φάρμακο

<sup>††</sup> p < 0,05, abatacept με MTX έναντι MTX με εικονικό φάρμακο

<sup>§</sup> 95% CI: -4,2, 4,8 (σύμφωνα με προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας -7,5%)

<sup>§§</sup> Στον πίνακα παρουσιάζονται δεδομένα ITT

<sup>α</sup> Καθορισμένη δόση περίπου 10 mg/kg (βλέπε παράγραφο 4.2).

<sup>β</sup> Συγχρόνως χορηγούμενα DMARDs περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: μεθοτρεξάτη, χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδα, αζαθειοπρίνη, χρυσός και anakinra.

<sup>γ</sup> Σημαντική κλινική ανταπόκριση καθορίζεται ως επίτευξη ανταπόκρισης ACR 70 για συνεχόμενη περίοδο 6 μηνών.

<sup>δ</sup> Μετά από 6 μήνες, δόθηκε στους ασθενείς η προοπτική ένταξης σε ανοιχτή μελέτη.

<sup>ε</sup> DAS28-CRP Ύφεση καθορίζεται σαν DAS28-CRP βαθμολογία < 2,6

<sup>ς</sup> Στον πίνακα παρουσιάζονται δεδομένα σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Για ITT n=736, 721 για υποδορίως (SC) και ενδοφλεβίως (IV) χορηγούμενο abatacept, αντίστοιχα

Στην ανοιχτή φάση επέκτασης των μελετών I, II, III, VI και SC-I παρατηρήθηκαν ανθεκτικές και παρατεταμένες ανταποκρίσεις ACR 20, 50 και 70, στα 7 χρόνια, 5 χρόνια, 5 χρόνια, 2 χρόνια και 5 χρόνια χορήγησης abatacept αντίστοιχα. Στη μελέτη I, αξιολογήθηκαν ανταποκρίσεις ACR στα 7 χρόνια σε 43 ασθενείς με 72% ανταπόκριση ACR 20, 58% ανταπόκριση ACR 50, και 44% ανταπόκριση ACR 70. Στη Μελέτη II, αξιολογήθηκαν ανταποκρίσεις ACR στα 5 χρόνια σε 270 ασθενείς με 84% ανταπόκριση ACR 20, 61% ανταπόκριση ACR 50 και 40% ανταπόκριση ACR 70. Στη Μελέτη III, ανταποκρίσεις ACR αξιολογήθηκαν στα 5 χρόνια σε 91 ασθενείς, με 74% ανταπόκριση ACR 20, 51% ανταπόκριση ACR 50 και 23% ανταπόκριση ACR 70. Στη Μελέτη VI, αξιολογήθηκαν οι ανταποκρίσεις ACR στα 2 χρόνια σε 232 ασθενείς με 85% ανταπόκριση ACR 20, 74% ανταπόκριση ACR 50 και 54% ανταπόκριση ACR 70. Στη μελέτη SC-I, αξιολογήθηκαν οι ανταποκρίσεις ACR στα 5 χρόνια με 85% (356/421) ανταπόκριση ACR 20, 66% (277/423) ανταπόκριση ACR 50 και 45% (191/425) ανταπόκριση ACR 70.

Με το abatacept παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για άλλες παραμέτρους ενεργότητας της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, που δεν περιλαμβάνονται στα κριτήρια ανταπόκρισης κατά ACR, όπως η πρωινή δυσκαμψία.

#### *Ανταπόκριση κατά DAS28*

Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε επίσης με χρήση της κλίμακας Disease Activity Score 28. Στις μελέτες II, III, V και VI υπήρξε σημαντική βελτίωση της DAS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή το φάρμακο σύγκρισης.

Στη μελέτη VI, η οποία περιελάμβανε μόνο ενήλικες, ένα σημαντικά μεγαλύτερο μέρος των ασθενών στην ομάδα abatacept συν μεθοτρεξάτη (41%) επέτυχε ύφεση κατά DAS28 (CRP) (βαθμολογία < 2,6) έναντι της ομάδας μεθοτρεξάτης συν εικονικού φαρμάκου (23%) στο έτος 1. Η ανταπόκριση στο έτος 1 στην ομάδα abatacept διατηρήθηκε κατά το έτος 2.

#### *Μελέτη V: abatacept ή infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου*

Διεξήχθη μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του ενδοφλεβίου χορηγούμενου abatacept ή του infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη (μελέτη V). Το κύριο τελικό σημείο ήταν η μέση μεταβολή της ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς που έλαβαν abatacept στους 6 μήνες, σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με επακόλουθη διπλά-τυφλή αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του abatacept και του infliximab στους 12 μήνες. Με το abatacept και το infliximab παρατηρήθηκαν υψηλότερες βελτιώσεις ( $p < 0,001$ ) της DAS28 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στους έξι μήνες, κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση της δοκιμής τα αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων του abatacept και του infliximab ήταν παρόμοια. Οι ανταποκρίσεις ACR στη μελέτη V συμφωνούν με τη βαθμολογία DAS28. Στους 12 μήνες παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση με το abatacept. Στους 6 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 48,1% (75), 52,1% (86), και 51,8% (57) και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 1,3% (2), 4,2% (7) και 2,7% (3) για τις ομάδες του abatacept, του infliximab και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στους 12 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 59,6% (93), 68,5% (113), και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 1,9% (3) και 8,5% (14) για τις ομάδες του abatacept και του infliximab, αντίστοιχα. Η περίοδος ανοιχτής φάσης της μελέτης παρείχε την αξιολόγηση της δυνατότητας του abatacept να διατηρήσει την αποτελεσματικότητα για τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά στο abatacept και την ανταπόκριση στην αποτελεσματικότητα εκείνων των ασθενών που έγινε αλλαγή σε abatacept μετά από την θεραπεία με το infliximab. Η μείωση από τη αρχική τιμή του μέσου DAS28 στην ημέρα 365 (-3,06) διατηρήθηκε έως την ημέρα 729 (-3,34) σε εκείνους τους ασθενείς που συνέχισαν με το abatacept. Στους ασθενείς που έλαβαν αρχικά infliximab και έγινε αλλαγή έπειτα σε abatacept, η μείωση του μέσου DAS28 από τη αρχική τιμή ήταν 3,29 στην ημέρα 729 και 2,48 στην ημέρα 365.

#### *Μελέτη SC-II: abatacept έναντι adalimumab*

Μια τυχαιοποιημένη, μονά (ερευνητής) - τυφλή, μη-κατωτερότητας μελέτη διεξήχθη για να αξιολογήσει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας δόσης υποδόριου (SC) abatacept χωρίς ενδοφλέβια (IV) δόση φόρτισης abatacept έναντι οποιασδήποτε άλλης εβδομαδιαίας δόσης υποδόριου adalimumab, και τα δύο μαζί με MTX, σε ασθενείς με μια ανεπαρκή ανταπόκριση στην μεθοτρεξάτη (μελέτη SC-II). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο έδειξε μη κατωτερότητα (προκαθορισμένο περιθώριο 12%) της ACR 20 ανταπόκρισης μετά από 12 μήνες θεραπείας, 64,8% (206/318) για την ομάδα abatacept SC και 63,4% (208/328) για την ομάδα adalimumab SC, η θεραπευτική διαφορά ήταν 1,8% [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): -5,6, 9,2], με συγκρίσιμες ανταποκρίσεις σε όλο το διάστημα των 24 μηνών. Οι αντίστοιχες τιμές για ACR 20 στους 24 μήνες ήταν 59,7% (190/318) για την ομάδα abatacept SC και 60,1% (197/328) για την ομάδα adalimumab SC. Οι αντίστοιχες τιμές για ACR 50 και ACR 70 στους 12 μήνες και 24 μήνες ήταν σταθερές και παρόμοιες για το abatacept και το adalimumab. Οι προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές (τυπικό σφάλμα SE) από την αρχική τιμή σε DAS28-CRP ήταν -2,35 (SE 0,08) [95% CI: -2,51, -2,19] και -2,33 (SE 0,08) [95% CI: -2,50, -2,17] στην ομάδα SC abatacept και την ομάδα adalimumab, αντίστοιχα, στους 24 μήνες, με παρόμοιες αλλαγές στην πάροδο του χρόνου. Στους 24 μήνες, 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] των ασθενών στο abatacept και 53,3% (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] των ασθενών στο

adalimumab πέτυχαν DAS 28 < 2,6. Η βελτίωση από την αρχική τιμή όπως μετρήθηκε από HAQ-DI στους 24 μήνες και την πάροδο του χρόνου ήταν επίσης παρόμοια μεταξύ abatacept SC και adalimumab SC.

Αξιολογήσεις της ασφάλειας και της δομικής βλάβης διεξήχθησαν στο ένα και τα δύο έτη. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιο μεταξύ των δύο ομάδων κατά την περίοδο των 24 μηνών. Μετά τους 24 μήνες, ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 41,5% (132/318) και 50% (164/328) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία abatacept και adalimumab. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 3,5% (11/318) και 6,1% (20/328) της αντίστοιχης ομάδας. Στους 24 μήνες, 20,8 % (66/318) των ασθενών σε abatacept και 25,3 % (83/328) σε adalimumab είχε διακόψει.

Στην SC-II, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 3,8 % (12/318) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με abatacept SC εβδομαδιαίως, καμία από τις οποίες δεν οδήγησε σε διακοπή και σε 5,8% (19/328) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με adalimumab SC κάθε δεύτερη εβδομάδα, οδηγώντας σε 9 διακοπές στην περίοδο των 24 μηνών.

Η συχνότητα των τοπικών αντιδράσεων της θέσης ένεσης ήταν 3,8% (12/318) και 9,1% (30/328) στους 12 μήνες ( $p=0,006$ ) και 4,1% (13/318) και 10,4% (34/328) στους 24 μήνες για abatacept SC και adalimumab SC, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου της μελέτης, 3,8 % (12/318) και 1,5 % (5/328) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με abatacept SC και adalimumab SC αντίστοιχα ανέφεραν αυτοάνοσες διαταραχές ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας (π.χ., ψωρίαση, φαινόμενο Raynaud, οζώδες ερύθημα).

*Μελέτη SC-III: Επαγωγή ύφεσης σε ασθενείς με PA που δεν έχουν λάβει προηγουμένως μεθοτρεξάτη*  
Μία τυχαιοποιημένη και διπλά τυφλή μελέτη αξιολόγησε το abatacept SC σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (abatacept + MTX), τη μονοθεραπεία με abatacept SC ή τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη (ομάδα MTX) ως προς την επαγωγή ύφεσης μετά από 12 μήνες θεραπείας και τη διατήρηση της ύφεσης άνευ χορήγησης φαρμάκου μετά από πλήρη διακοπή του φαρμάκου σε πρωτοθεραπευόμενους με MTX ενήλικες ασθενείς με υψηλής ενεργότητας, πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα και παράγοντες κακής πρόγνωσης. Η πλήρης διακοπή του φαρμάκου οδήγησε σε απώλεια της ύφεσης (επανεμφάνιση ενεργότητας της νόσου) και στα τρία σκέλη θεραπείας (abatacept με μεθοτρεξάτη, μονοθεραπεία με abatacept ή με μεθοτρεξάτη) στην πλειοψηφία των ασθενών (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3: Ποσοστά ύφεσης στο τέλος της φαρμακευτικής θεραπείας και των φάσεων διακοπής του φαρμάκου στη μελέτη SC-III**

| Αριθμός ασθενών                                                                      | Abatacept SC+ MTX<br>n = 119 | MTX<br>n = 116 | Abatacept SC<br>n = 116 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------|-------------------------|
| <b>Ποσοστό τυχαιοποιημένων ασθενών με επαγωγή ύφεσης μετά από 12 μήνες θεραπείας</b> |                              |                |                         |
| Ύφεση κατά DAS28 <sup>a</sup>                                                        | 60,9%                        | 45,2%          | 42,5%                   |
| Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)<br>έναντι MTX                                             | 2,01 (1,18, 3,43)            | M/Δ            | 0,92 (0,55, 1,57)       |
| Τιμή P                                                                               | 0,010                        | M/Δ            | M/Δ                     |
| Κλινική ύφεση κατά SDAI <sup>b</sup>                                                 | 42,0%                        | 25,0%          | 29,3%                   |
| Εκτίμηση διαφοράς (95% CI)<br>έναντι MTX                                             | 17,02 (4,30, 29,73)          | M/Δ            | 4,31 (-7,98, 16,61)     |
| Κλινική ύφεση με βάση δυαδικές<br>τιμές (Boolean)                                    | 37,0%                        | 22,4%          | 26,7%                   |
| Εκτίμηση διαφοράς (95% CI)<br>έναντι MTX                                             | 14,56 (2,19, 26,94)          | M/Δ            | 4,31 (-7,62, 16,24)     |

| Ποσοστό τυχαιοποιημένων ασθενών με ύφεση στους 12 μήνες και στους 18 μήνες<br>(6 μήνες πλήρους διακοπής του φαρμάκου) |                   |      |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|-------------------|
| Ύφεση κατά DAS28 <sup>α</sup>                                                                                         | 14,8%             | 7,8% | 12,4%             |
| Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)<br>έναντι MTX                                                                              | 2,51 (1,02, 6,18) | M/Δ  | 2,04 (0,81, 5,14) |
| Τιμή P                                                                                                                | 0,045             | M/Δ  | M/Δ               |

<sup>α</sup> Ύφεση κατά DAS28 (DAS28-CRP <2,6)

<sup>β</sup> Κριτήριο SDAI (SDAI ≤ 3,3)

Στη μελέτη SC-III, τα προφίλ ασφάλειας των τριών ομάδων θεραπείας (abatacept + MTX, μονοθεραπεία με abatacept, ομάδα MTX) ήταν συνολικά παρόμοια. Κατά τη 12μηνη περίοδο θεραπείας, ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 44,5% (53/119), στο 41,4% (48/116) και στο 44,0% (51/116) και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 2,5% (3/119), στο 2,6% (3/116) και στο 0,9% (1/116) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία σε κάθε μία από τις τρεις ομάδες θεραπείας, αντίστοιχα. Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 0,8% (1/119), στο 3,4% (4/116) και στο 0% (0/116) των ασθενών.

#### Ακτινολογική ανταπόκριση

Η δομική βλάβη της άρθρωσης εκτιμήθηκε ακτινολογικά εντός μιας περιόδου δύο ετών στις μελέτες II, VI και SC-II. Τα αποτελέσματα μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη κατά Genant συνολική βαθμολογία Sharp (TSS) και τα στοιχεία της, τη βαθμολογία διάβρωσης και τη βαθμολογία σμίκρυνσης του μεσοδιαστήματος της άρθρωσης (JSN).

Στη μελέτη II, η μέση αρχική τιμή TSS ήταν 31,7 για ασθενείς που έλαβαν abatacept και 33,4 για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μετά από 12 μήνες θεραπείας, ο ρυθμός εξέλιξης της δομικής βλάβης μειώθηκε με abatacept/μεθοτρεξάτη, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο/μεθοτρεξάτη, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Ο ρυθμός εξέλιξης της δομικής βλάβης τον 2ο χρόνο ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε σχέση με εκείνον του 1ου χρόνου για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε abatacept ( $p < 0,0001$ ). Όλοι οι ασθενείς που μπήκαν στη μακροπρόθεσμη επέκταση μετά από 1 χρόνου διπλά-τυφλής θεραπείας έλαβαν θεραπεία abatacept και η ακτινολογική πρόοδος ερευνηθήκε έως το έτος 5. Τα στοιχεία αναλύθηκαν με μια ανάλυση παρατήρησης χρησιμοποιώντας τη μέση αλλαγή στη συνολική βαθμολογία από την προηγούμενη ετήσια επίσκεψη. Η μέση μεταβολή ήταν 0,41 και 0,74 από το έτος 1 στο έτος 2 ( $n=290, 130$ ), 0,37 και 0,68 από το έτος 2 στο έτος 3 ( $n=293, 130$ ), 0,34 και 0,43 από το έτος 3 στο έτος 4 ( $n=290, 128$ ) και η αλλαγή ήταν 0,26 και 0,29 ( $n=233, 114$ ) από το έτος 4 στο έτος 5 για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε abatacept συν MTX και σε εικονικό φάρμακο συν MTX αντίστοιχα.

**Πίνακας 4: Μέσες ακτινολογικές μεταβολές σε 12 μήνες στη μελέτη II**

| Παράμετρος                | Abatacept/MTX<br>n = 391 | Εικονικό<br>φάρμακο/MTX<br>n = 195 | τιμή P <sup>α</sup> |
|---------------------------|--------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Συνολική βαθμολογία Sharp | 1,21                     | 2,32                               | 0,012               |
| Βαθμολογία διάβρωσης      | 0,63                     | 1,14                               | 0,029               |
| Βαθμολογία JSN            | 0,58                     | 1,18                               | 0,009               |

<sup>α</sup> Με βάση μη παραμετρική ανάλυση.

Στη μελέτη VI, η μέση μετατροπή TSS στους 12 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που θεραπεύθηκαν με abatacept συν μεθοτρεξάτη έναντι εκείνων που θεραπεύτηκαν με μεθοτρεξάτη συν εικονικό φάρμακο. Σε 12 μήνες το 61% (148/242) των ασθενών που θεραπεύθηκαν με abatacept

συν μεθοτρεξάτη και το 53% (128/242) των ασθενών που θεραπεύθηκαν με μεθοτρεξάτη συν εικονικό φάρμακο δεν είχαν καμία εξέλιξη (TSS ≤ 0). Η εξέλιξη της δομικής βλάβης ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν συνεχώς την θεραπεία abatacept συν μεθοτρεξάτη (για 24 μήνες) έναντι των ασθενών που έλαβαν αρχικά μεθοτρεξάτη συν εικονικό φάρμακο (για 12 μήνες) και έγινε αλλαγή σε abatacept συν μεθοτρεξάτη για τους επόμενους 12 μήνες. Μεταξύ των ασθενών που μπήκαν στην περίοδο ανοιχτής φάσης 12 μηνών, το 59% (125/213) των ασθενών που έλαβαν συνεχώς τη θεραπεία abatacept συν μεθοτρεξάτη και το 48% (92/192) των ασθενών που έλαβαν αρχικά methotrexate και έγινε αλλαγή σε συνδυασμό με το abatacept δεν είχαν καμία εξέλιξη.

Στη μελέτη SC-II, εκτιμήθηκε ακτινολογικά η δομική βλάβη της άρθρωσης και εκφράστηκε ως η μεταβολή από την αρχική τιμή στην τροποποιημένη κατά van der Heijde Συνολική Βαθμολογία Sharp (mTSS) και τα στοιχεία της. Παρόμοια αναστολή παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες θεραπείας μέχρι τους 24 μήνες (mTSS (μέσος όρος ± σταθερή απόκλιση [SD] = 0,89 ± 4,13 έναντι 1,13 ± 8,66), βαθμολογία διάβρωσης (0,41 ± 2,57 έναντι 0,41 ± 5,04), και βαθμολογία JSN (0,48 ± 2,18 έναντι 0,72 ± 3,81)) για τις ομάδες abatacept (n=257) και adalimumab (n=260), αντίστοιχα.

Στη μελέτη SC-III, η δομική βλάβη των αρθρώσεων αξιολογήθηκε μέσω MRI. Η ομάδα του συνδυασμού abatacept + MTX εμφάνισε μικρότερη εξέλιξη στη δομική βλάβη συγκριτικά με την ομάδα της MTX όπως φαίνεται από τη μέση θεραπευτική διαφορά μεταξύ της ομάδας που έλαβε το συνδυασμό abatacept + MTX έναντι της ομάδας που έλαβε MTX (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5: Αξιολόγηση δομικής και φλεγμονώδους βλάβης μέσω MRI στη μελέτη SC-III**

| Μέση θεραπευτική διαφορά μεταξύ Abatacept SC+MTX και MTX στους 12 μήνες (95% CI)* |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Βαθμολογίες διάβρωσης μέσω MRI                                                    | -1,22 (-2,20, -0,25) |
| Βαθμολογίες οστεΐτιδας/οστικού οιδήματος μέσω MRI                                 | -1,43 (-2,68, -0,18) |
| Βαθμολογία υμενίτιδας μέσω MRI                                                    | -1,60 (-2,42, -0,78) |

\* n = 119 για το συνδυασμό Abatacept SC + MTX, n = 116 για τη MTX

#### Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας

Η βελτίωση της λειτουργικότητας του σώματος μετρήθηκε μέσω του δείκτη Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) στις μελέτες II, III, IV, V και VI, και του τροποποιημένου HAQ-DI στη μελέτη I. Στη μελέτη SC-I, η βελτίωση από την αρχική τιμή όπως μετρήθηκε με το δείκτη HAQ-DI στους 6 μήνες και με την πάροδο του χρόνου ήταν παρόμοια μεταξύ υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης. Τα αποτελέσματα των μελετών II, III και VI παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6: Βελτίωση σωματικής λειτουργικότητας σε ελεγχόμενες δοκιμές**

|                                    | Απουσία αγωγής με Μεθοτρεξάτη |                       | Ανεπαρκής ανταπόκριση στη Μεθοτρεξάτη |                       | Ανεπαρκής ανταπόκριση σε TNF-Αναστολέα      |                                       |
|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                    | Μελέτη VI                     |                       | Μελέτη II                             |                       | Μελέτη III                                  |                                       |
| Δείκτης Αναπηρίας HAQ <sup>γ</sup> | Abatacept <sup>α</sup> +MTX   | Εικονικό φάρμακο +MTX | Abatacept <sup>α</sup> +MTX           | Εικονικό φάρμακο +MTX | Abatacept <sup>α</sup> +DMARDs <sup>β</sup> | Εικονικό φάρμακο +DMARDs <sup>β</sup> |
| Αρχική Τιμή (Μέση)                 | 1,7<br>(n=254)                | 1,7<br>(n=251)        | 1,69<br>(n=422)                       | 1,69<br>(n=212)       | 1,83<br>(n=249)                             | 1,82<br>(n=130)                       |

|                                                                  | Απουσία αγωγής με<br>Μεθοτρεξάτη |                             | Ανεπαρκής<br>ανταπόκριση στη<br>Μεθοτρεξάτη |                             | Ανεπαρκής ανταπόκριση<br>σε TNF-Αναστολέα      |                                             |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                  | Μελέτη VI                        |                             | Μελέτη II                                   |                             | Μελέτη III                                     |                                             |
| Δείκτης Αναπηρίας<br>HAQ <sup>γ</sup>                            | Abatacept <sup>α</sup><br>+MTX   | Εικονικό<br>φάρμακο<br>+MTX | Abatacept <sup>α</sup><br>+MTX              | Εικονικό<br>φάρμακο<br>+MTX | Abatacept <sup>α</sup><br>+DMARDs <sup>β</sup> | Εικονικό<br>φάρμακο<br>+DMARDs <sup>β</sup> |
| Μέση Βελτίωση<br>από την Αρχική Τιμή                             |                                  |                             |                                             |                             |                                                |                                             |
| Μήνας 6                                                          | 0,85<br>(n=250)                  | 0,68<br>(n=249)             | 0,59***<br>(n=420)                          | 0,40<br>(n=211)             | 0,45***<br>(n=249)                             | 0,11<br>(n=130)                             |
| Μήνας 12                                                         | 0,96<br>(n=254)                  | 0,76<br>(n=251)             | 0,66***<br>(n=422)                          | 0,37<br>(n=212)             | NA <sup>ε</sup>                                | NA <sup>ε</sup>                             |
| Ποσοστό ασθενών με<br>κλινικά σημαντική<br>βελτίωση <sup>δ</sup> |                                  |                             |                                             |                             |                                                |                                             |
| Μήνας 6                                                          | 72% <sup>†</sup>                 | 63%                         | 61%***                                      | 45%                         | 47%***                                         | 23%                                         |
| Μήνας 12                                                         | 72% <sup>†</sup>                 | 62%                         | 64%***                                      | 39%                         | NA <sup>ε</sup>                                | NA <sup>ε</sup>                             |

\*\*\* p < 0,001, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.

† p < 0,05, abatacept συν MTX έναντι MTX συν εικονικό φάρμακο

<sup>α</sup> Καθορισμένη δόση περίπου 10 mg/kg (βλέπε παράγραφο 4.2).

<sup>β</sup> Συγχρόνως χορηγούμενα DMARDs περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: μεθοτρεξάτη, χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, αζαθειοπρίνη, χρυσός και anakinra.

<sup>γ</sup> Health Assessment Questionnaire; 0 = βέλτιστο, 3 = χειρίστο· 20 ερωτήσεις· 8 κατηγορίες: ενδυμασία και περιποίηση, έγερση, λήψη τροφής, βάδιση, υγιεινή, έκταση, λαβή και δραστηριότητες.

<sup>δ</sup> Μείωση HAQ-DI ≥ 0,3 μονάδες από την αρχική τιμή.

<sup>ε</sup> Μετά από 6 μήνες, δόθηκε στους ασθενείς η προοπτική ένταξης σε ανοιχτή μελέτη.

Στη μελέτη II, μεταξύ των ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση το 12ο μήνα, το 88% διατήρησαν την ανταπόκριση το 18ο μήνα και το 85% διατήρησαν την ανταπόκριση τον 24ο μήνα. Κατά τη διάρκεια των ανοιχτών φάσεων των μελετών I, II, III και VI η βελτίωση της σωματικής λειτουργίας διατηρήθηκε στη διάρκεια των 7 χρόνων, 5 χρόνων, 5 χρόνων και 2 χρόνων αντίστοιχα.

Στη μελέτη SC-III, το ποσοστό των ατόμων με την ανταπόκριση στο HAQ ως δείκτη της κλινικά σημαντικής βελτίωσης στη σωματική λειτουργικότητα (μείωση της βαθμολογίας HAQ-DI ≥ 0,3 σε σχέση με την έναρξη) ήταν μεγαλύτερο για την ομάδα του συνδυασμού abatacept+ MTX έναντι της ομάδας της MTX το μήνα 12 (65,5% έναντι 44,0%, αντίστοιχα, θεραπευτική διαφορά έναντι της ομάδας της MTX 21,6% [95% CI: 8,3, 34,9]).

#### Αποτελέσματα σχετικά με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Η σχετική με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου SF-36 στους 6 μήνες στις μελέτες I, II και III, και στους 12 μήνες στις μελέτες I και II. Στις μελέτες αυτές, παρατηρήθηκε κλινική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ομάδα του abatacept σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και στους 8 τομείς του SF-36 (4 σωματικοί τομείς: σωματική λειτουργικότητα, σωματική ικανότητα, σωματικός πόνος, γενική υγεία και 4 νοητικοί τομείς: ζωτικότητα, κοινωνική λειτουργία, συναισθηματική ικανότητα, νοητική υγεία), καθώς και στην Περίληψη Σωματικών Στοιχείων (PCS) και την Περίληψη Νοητικών Στοιχείων (MCS). Στη μελέτη VI, παρατηρήθηκε βελτίωση στους 12 μήνες στην ομάδα που έλαβε abatacept με μεθοτρεξάτη συγκρινόμενη με την ομάδα που πήρε μεθοτρεξάτη με εικονικό φάρμακο και στην PCS και στην MCS που διατηρήθηκε για 2 χρόνια.

## Μελέτη VII: Η ασφάλεια του abatacept στους ασθενείς με ή χωρίς απομάκρυνση της προηγούμενης θεραπείας με TNF-αναστολέα

Μια ανοιχτή μελέτη με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept με ιστορικό μη βιολογικών DMARDs διεξήχθη σε ασθενείς με ενεργό RA που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη (περίοδος απομάκρυνσης από μελέτη τουλάχιστον 2 μήνες, n=449) ή τρέχουσα (χωρίς περίοδο απομάκρυνσης, n=597) θεραπεία με TNF-αναστολέα (μελέτη VII). Το βασικό αποτέλεσμα, η συχνότητα AEs, SAEs, και η διακοπή λόγω AEs κατά τη διάρκεια 6 μηνών της θεραπείας ήταν παρόμοιες μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έλαβαν στο παρελθόν ή λαμβάνουν TNF-αναστολέα κατά την ένταξη στην μελέτη όπως ήταν και η συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων.

## Μελέτη SC-I: Υπομελέτη με προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Οι ασθενείς στην υπομελέτη (n=117) της επέκτασης της μελέτης SC-I ανοιχτής επισήμανσης λάμβαναν 125 mg υποδορίως χορηγούμενου abatacept μία φορά την εβδομάδα μέσω προγεμισμένης σύριγγας για τουλάχιστον 4 μήνες και, εν συνεχεία, μετέβησαν σε λήψη 125 mg υποδορίως χορηγούμενου abatacept μία φορά την εβδομάδα μέσω προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας για 12 εβδομάδες. Ο προσαρμοσμένος γεωμετρικός μέσος της κατώτατης τιμής του abatacept σε σταθερή κατάσταση (C<sub>min</sub>ss) ήταν 25,3 mcg/ml για την υποδόρια χορήγηση με προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και 27,8 mcg/ml για την υποδόρια χορήγηση με προγεμισμένη σύριγγα, με αναλογία 0,91 [90% CI: 0,83, 1,00]. Κατά τη διάρκεια της περιόδου των 12 εβδομάδων της υπομελέτης με προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, δεν σημειώθηκαν θάνατοι ή σχετιζόμενες SAE. Τρεις ασθενείς εμφάνισαν SAEs (μετεγχειρητική λοίμωξη τραύματος, γρίπη H1N1 και ισχαιμία του μυοκαρδίου, ένα συμβάν σε κάθε ασθενή), τα οποία δεν θεωρήθηκαν σχετιζόμενα με το φάρμακο της μελέτης. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, συνολικά σημειώθηκαν έξι διακοπές εκ των οποίων μόνο μία οφειλόταν σε AE (η SAE μετεγχειρητικής λοίμωξης τραύματος). Δύο ασθενείς (2/117, 1,7%) που χρησιμοποίησαν την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας για υποδόρια χορήγηση (SC) εμφάνισαν τοπικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην ψωριασική αρθρίτιδα ενηλίκων

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (μελέτες PsA-I και PsA-II) σε ενήλικες ασθενείς, ηλικίας 18 ετών και άνω. Οι ασθενείς είχαν ενεργή PsA ( $\geq 3$  διογκωμένες αρθρώσεις και  $\geq 3$  ευαίσθητες αρθρώσεις) παρά την προηγούμενη θεραπεία με DMARD ενώ είχαν μία ψωριασική δερματική βλάβη που πληρούσε τα κριτήρια, διαμέτρου τουλάχιστον 2 cm.

Στη μελέτη PsA-I, 170 ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή abatacept τις ημέρες 1, 15, 29 και στη συνέχεια κάθε 28 ημέρες με διπλά τυφλό τρόπο για 24 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ανοικτή ενδοφλέβια θεραπεία με abatacept 10 mg/kg κάθε 28 ημέρες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg ή δύο δόσεις των 30 mg/kg και εν συνεχεία 10 mg/kg, χωρίς δυνατότητα μεταπήδησης σε άλλη θεραπεία για 24 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ανοικτή θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept 10 mg/kg κάθε μήνα. Στους ασθενείς επιτράπη να λάβουν σταθερές δόσεις συγχρηγούμενης θεραπείας με μεθοτρεξάτη, χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών (ισοδύναμη με  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης) και/ή ΜΣΑΦ κατά τη διάρκεια της δοκιμής.

Στη μελέτη PsA-II, 424 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν με διπλά τυφλό τρόπο εβδομαδιαίες δόσεις υποδορίως χορηγούμενης θεραπείας με εικονικό φάρμακο ή abatacept 125 mg χωρίς δόση φόρτισης για 24 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ανοικτή θεραπεία με υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg εβδομαδιαίως. Στους ασθενείς επιτράπη να λάβουν σταθερές δόσεις συγχρηγούμενης θεραπείας με μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, υδροξυχλωροκίνη, χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών (ισοδύναμη με  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης) και/ή ΜΣΑΦ κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν τουλάχιστον 20% βελτίωση του αριθμού διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων έως την Εβδομάδα 16 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης μετέβησαν σε εβδομαδιαία ανοικτή υποδόρια θεραπεία με abatacept 125 mg.

Το κύριο καταληκτικό σημείο στις μελέτες PsA-I και PsA-II ήταν το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν ανταπόκριση ACR 20 την Εβδομάδα 24 (ημέρα 169).

### Κλινική ανταπόκριση

#### *Σημεία και συμπτώματα*

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 50 ή 70 με τη συνιστώμενη δόση abatacept στις μελέτες PsA-I (10 mg/kg ενδοφλεβίως) και PsA-II (125 mg υποδορίως) παρουσιάζεται στον Πίνακα 7 παρακάτω.

**Πίνακας 7: Ποσοστό ασθενών με ανταποκρίσεις ACR την εβδομάδα 24 στις μελέτες PsA-I και PsA-II**

|               | PsA-I <sup>a</sup>                  |                             |                                      | PsA-II <sup>β,γ</sup>              |                              |                                      |
|---------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
|               | Abatacept<br>10 mg/kg<br>IV<br>N=40 | Εικονικό<br>φάρμακο<br>N=42 | Εκτίμηση της<br>διαφοράς<br>(95% CI) | Abatacept<br>125 mg<br>SC<br>N=213 | Εικονικό<br>φάρμακο<br>N=211 | Εκτίμηση της<br>διαφοράς<br>(95% CI) |
| <b>ACR 20</b> | 47,5%*                              | 19,0%                       | 28,7 (9,4, 48,0)                     | 39,4%*                             | 22,3%                        | 17,2 (8,7, 25,6)                     |
| <b>ACR 50</b> | 25,0%                               | 2,4%                        | 22,7 (8,6, 36,9)                     | 19,2%                              | 12,3%                        | 6,9 (0,1, 13,7)                      |
| <b>ACR 70</b> | 12,5%                               | 0%                          | 12,5 (2,3, 22,7)                     | 10,3%                              | 6,6%                         | 3,7 (-1,5, 8,9)                      |

\*  $p < 0,05$  έναντι εικονικού φαρμάκου, οι τιμές  $p$  δεν αξιολογήθηκαν για τις ανταποκρίσεις ACR 50 και ACR 70.

<sup>a</sup> Το 37% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα του TNF.

<sup>β</sup> Το 61% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα του TNF.

<sup>γ</sup> Οι ασθενείς με μικρότερη από 20% βελτίωση του αριθμού ευαίσθητων ή διογκωμένων αρθρώσεων την Εβδομάδα 16 πληρούσαν τα κριτήρια μεταπήδησης σε άλλη θεραπεία και θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι.

Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 μετά από τη θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept 10 mg/kg στην PsA-I ή υποδορίως χορηγούμενη δόση 125 mg στην PsA-II σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 στους συνολικούς πληθυσμούς της μελέτης. Υψηλότερες ανταποκρίσεις ACR 20 παρατηρήθηκαν με το abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου ανεξάρτητα από την προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του TNF σε αμφοτέρες τις μελέτες. Στη μικρότερη μελέτη PsA-I, οι ανταποκρίσεις ACR 20 με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept 10 mg/kg έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα του TNF ήταν 55,6% έναντι 20,0%, αντίστοιχα, ενώ στους ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα του TNF ήταν 30,8% έναντι 16,7%, αντίστοιχα. Στη μελέτη PsA-II, οι ανταποκρίσεις ACR 20 με υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα του TNF ήταν 44,0% έναντι 22,2%, αντίστοιχα (21,9 [8,3, 35,6], εκτίμηση της διαφοράς [95% CI]) και σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα του TNF ήταν 36,4% έναντι 22,3%, αντίστοιχα (14,0 [3,3, 24,8], εκτίμηση της διαφοράς [95% CI]).

Υψηλότερες ανταποκρίσεις ACR 20 στη μελέτη PsA-II παρατηρήθηκαν με το υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου ανεξάρτητα από τη συγχρησιμοποιούμενη μη βιολογική θεραπεία με DMARD. Οι ανταποκρίσεις ACR 20 με υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που δεν χρησιμοποίησαν μη βιολογική θεραπεία με DMARD ήταν 27,3% έναντι 12,1%, αντίστοιχα (15,15 [1,83, 28,47], εκτίμηση της διαφοράς [95% CI]) και σε ασθενείς που χρησιμοποίησαν μη βιολογική θεραπεία με DMARD ήταν 44,9% έναντι 26,9%, αντίστοιχα (18,00 [7,20, 28,81], εκτίμηση της διαφοράς [95% CI]). Οι κλινικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν ή συνέχισαν να παρουσιάζουν βελτίωση έως και για ένα έτος στις μελέτες PsA-I και PsA-II.

### Δομική ανταπόκριση

Στη μελέτη PsA-II, το ποσοστό των ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη ( 0 μεταβολή από την έναρξη της μελέτης) στη συνολική τροποποιημένη ως προς την PsA SHS σε ακτινογραφίες την Εβδομάδα 24 ήταν μεγαλύτερο με υποδορίως χορηγούμενο abatacept 125 mg (42,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] εκτίμηση διαφοράς [95% CI]).

### Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας

Στη μελέτη PsA-I, το ποσοστό των ασθενών με μείωση  $\geq 0,30$  της βαθμολογίας HAQ-DI την Εβδομάδα 24 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν 45,0% με ενδοφλεβίως χορηγούμενο abatacept έναντι 19,0% με εικονικό φάρμακο (26,1 [6,8, 45,5], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]). Στη μελέτη PsA-II, το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον  $\geq 0,35$  μείωση της βαθμολογίας HAQ-DI σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν 31,0% με abatacept έναντι 23,7% με εικονικό φάρμακο (7,2 [-1,1, 15,6], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]). Η βελτίωση των βαθμολογιών HAQ-DI διατηρήθηκε ή παρουσίασε βελτίωση για έως 1 έτος με συνεχή θεραπεία με abatacept και στις δύο μελέτες PsA-I και PsA-II.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις βαθμολογίες PASI με τη θεραπεία με abatacept κατά τη διπλά τυφλή περίοδο διάρκειας 24 εβδομάδων. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στις δύο μελέτες της PsA είχαν ήπια έως μέτρια ψωρίαση με διάμεσες βαθμολογίες PASI 8,6 στην PsA-I και 4,5 στην PsA-II. Στη μελέτη PsA-I, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 50 ήταν 28,6% με abatacept έναντι 14,3% με εικονικό φάρμακο (14,3 [-15,3, 43,9], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]) και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 ήταν 14,3% με abatacept έναντι 4,8% με εικονικό φάρμακο (9,5 [-13,0, 32,0], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]). Στη μελέτη PsA-II, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 50 ήταν 26,7% με abatacept έναντι 19,6% με εικονικό φάρμακο (7,3 [-2,2, 16,7], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]) και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 ήταν 16,4% με abatacept έναντι 10,1% με εικονικό φάρμακο (6,4 [-1,3, 14,1], εκτίμηση διαφοράς [95% CI]).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η κόνις ORENCIA για πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και το ενέσιμο διάλυμα ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα είναι εγκεκριμένα για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς με pJIA. Ανατρέξτε στην ΠΧΤΠ του ORENCIA σε μορφή κόνεως για πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 250 mg και του ORENCIA σε μορφή ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα 125 mg, 87,5 mg και 50 mg.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Ρευματοειδής αρθρίτιδα ενηλίκων

Η εκτιμώμενη γεωμετρική μέση τιμή (90% διάστημα εμπιστοσύνης) της βιοδιαθεσιμότητας του abatacept έπειτα από υποδόρια χορήγηση σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση είναι 78,6% (64,7%, 95,6%). Η μέση τιμή (εύρος) της  $c_{min}$  και  $c_{max}$  σε σταθερή κατάσταση που παρατηρείται μετά από 85 ημέρες θεραπείας ήταν 32,5 μg/ml (6,6 έως 113,8 μg/ml) και 48,1 μg/ml (9,8 έως 132,4 μg/ml), αντίστοιχα. Οι εκτιμώμενες μέσες τιμές συστηματικής κάθαρσης (0,28 ml/h/kg), όγκου κατανομής (0,11 L/kg), και τελικής ημίσειας ζωής (14,3 ημέρες) ήταν συγκρίσιμες μεταξύ υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης.

Διεξήχθη μια μελέτη για τον προσδιορισμό της επίδρασης της χρήσης του abatacept ως μονοθεραπεία στην ανοσογονικότητα μετά από υποδόρια χορήγηση χωρίς ενδοφλέβια δόση φόρτισης. Όταν δεν χορηγήθηκε ενδοφλέβια δόση φόρτισης, επετεύχθη μέση κατώτατη συγκέντρωση 12,6 μg/ml μετά από 2 εβδομάδες χορήγησης. Στη μελέτη αυτή, η ανταπόκριση ως προς την αποτελεσματικότητα με την πάροδο του χρόνου εμφανίζεται σε συμφωνία με μελέτες που περιλάμβαναν ενδοφλέβια δόση φόρτισης, ωστόσο η επίδραση στην αποτελεσματικότητα της μη χρήσης δόσης φόρτισης στην έναρξη δεν έχει μελετηθεί επισήμως.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για υποδόρια χορήγηση abatacept σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αποκάλυψε, σε συμφωνία με τα δεδομένα ενδοφλέβιας χορήγησης, ότι υπήρχε τάση υψηλότερης κάθαρσης του abatacept με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η ηλικία και το φύλο (διορθωμένες για το σωματικό βάρος) δεν επηρέασαν τη φαινομενική κάθαρση. Η συγχορήγηση με MTX, ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή και TNF-αναστολείς δεν επηρέασε τη φαινομενική κάθαρση του abatacept.

#### Ψωριασική αρθρίτιδα ενηλίκων

Στην PsA-I, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ενδοφλέβια θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) ή δύο δόσεις των 30 mg/kg ακολουθούμενη από 10 mg/kg (30/10 mg/kg), τις ημέρες 1, 15, 29 και εν συνεχεία κάθε 28 ημέρες. Σε αυτή τη μελέτη, οι συγκεντρώσεις του abatacept σε σταθερή κατάσταση ήταν δοσοεξαρτώμενες. Η γεωμετρική μέση (CV%)  $c_{min}$  την ημέρα 169 ήταν 7,8 mcg/ml (56,3%) για τα σχήματα των 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/ml (40,8%) για τα σχήματα των 10/10 mg/kg και 26,6 mcg/ml (39,0%) για τα σχήματα των 30/10 mg/kg.

Στη μελέτη PsA-II μετά από την εβδομαδιαία υποδόρια χορήγηση του abatacept στη δόση των 125 mg, σταθερή κατάσταση του abatacept επιτεύχθηκε την ημέρα 57 με τη γεωμετρική μέση (CV%)  $c_{min}$  να κυμαίνεται από 22,3 (54,2%) έως 25,6 (47,7%) mcg/ml τις ημέρες 57 έως 169, αντίστοιχα.

Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα που είχαν παρατηρηθεί προηγουμένως σε ασθενείς με PA, οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού για το abatacept σε ασθενείς με PsA αποκάλυψαν ότι υπήρχε τάση προς υψηλότερη κάθαρση (L/h) του abatacept με την αύξηση του σωματικού βάρους.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος δράση με το abatacept σε σειρά *in vitro* μελετών. Σε μελέτη καρκινογένεσης ποντικών, υπήρξαν αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων λεμφωμάτων και όγκων του μαστικού αδένου (στα θήλα). Η αυξημένη συχνότητα λεμφωμάτων και όγκων του μαστού που παρατηρήθηκε σε ποντικούς που έλαβαν abatacept, μπορεί να έχει συσχετισθεί με μειωμένο έλεγχο του ιού της λευχαιμίας των ποντικών και του ιού των μαστικών όγκων των ποντικών, αντίστοιχα, παρουσία παρατεταμένης ανοσοτροποποίησης. Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας ενός έτους σε κυνολόγους πιθήκους, το abatacept δε συσχετίστηκε με οποιαδήποτε σημαντική τοξικότητα. Οι αναστρέψιμες φαρμακολογικές επιδράσεις συνίσταντο σε ελάχιστες παροδικές μειώσεις της IgG ορού και ελάχιστης έως σοβαρής λεμφοειδούς εξασθένισης βλαστικών κέντρων στο σπλήνα και/ή στους λεμφαδένες. Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη λεμφωμάτων ή προνεοπλαστικών μορφολογικών μεταβολών, παρά την παρουσία ιού, του λεμφοκρυπτοϊού, που είναι γνωστό ότι προκαλεί τέτοιες αλλοιώσεις σε ανοσοκατεσταλμένους πιθήκους, εντός του χρονοδιαγράμματος αυτής της μελέτης. Η σημασία αυτών των ευρημάτων στην κλινική χρήση του abatacept είναι άγνωστη.

Σε αρουραίους, το abatacept δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στην αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα. Οι μελέτες εμβryo-νεογνικής ανάπτυξης με το abatacept διεξήχθησαν σε ποντικούς, αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις ύψους 20 έως 30 φορές επί την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg, και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους. Σε αρουραίους και κουνέλια, η έκθεση στο abatacept ήταν έως 29 φορές επί την ανθρώπινη έκθεση των 10 mg/kg με βάση την AUC. Το abatacept έδειξε ότι διαπερνά τον πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης με το abatacept σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά των μητέρων, που έλαβαν abatacept σε δόσεις έως 45 mg/kg, οι οποίες αντιστοιχούν στο τριπλάσιο της ανθρώπινης έκθεσης των 10 mg/kg με βάση την AUC. Σε δόση 200 mg/kg, που αντιστοιχεί σε δόση 11 φορές επί την ανθρώπινη έκθεση των 10 mg/kg με βάση την AUC, παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές στην ανοσιακή λειτουργία (αύξηση κατά 9 φορές από τη μέση αντισωματική T-κυτταρική εξαρτώμενη απόκριση σε θήλα νεογνά, και φλεγμονή του θυρεοειδούς 1 θήλαος νεογνού από 10 αρρενα και 10 θήλα νεογνά που αξιολογήθηκαν σ' αυτήν τη δόση).

## Μη κλινικές μελέτες σχετικές με χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Μελέτες σε αρουραίους που εκτέθηκαν στο abatacept έδειξαν ανωμαλίες του ανοσοποιητικού συστήματος περιλαμβανομένης της χαμηλής επίπτωσης λοιμώξεων που οδήγησαν σε θάνατο (νέοι αρουραίοι). Επιπλέον, παρατηρήθηκε φλεγμονή του θυρεοειδούς και του παγκρέατος τόσο σε νέους όσο και σε ενήλικους αρουραίους που εκτέθηκαν σε abatacept. Οι νέοι αρουραίοι φάνηκε να είναι πιο ευαίσθητοι στη λεμφοκυτταρική φλεγμονή του θυρεοειδούς. Μελέτες σε ενήλικους ποντικούς και πιθήκους δεν κατέδειξαν παρόμοια ευρήματα. Είναι πιθανό ότι η αυξημένη ευαισθησία σε ευκαιριακές λοιμώξεις που παρατηρείται σε νέους αρουραίους σχετίζεται με την έκθεση σε abatacept πριν την ανάπτυξη των αποκρίσεων μνήμης. Η σημασία των αποτελεσμάτων αυτών για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σουκρόζη  
Πολοξαμερές 188  
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο  
Άνδρο φωσφορικό δινάτριο  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Μια προγεμισμένη σύριγγα ενός ml (γυαλί Τύπου 1) σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. Η σύριγγα από γυαλί Τύπου 1 διαθέτει επικαλυμμένο πώμα και σταθερή βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα με άκαμπτο προστατευτικό κάλυμμα βελόνας.

Συσκευασία 4 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας, και πολλαπλή συσκευασία που περιλαμβάνει 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (3 συσκευασίες των 4).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι μιας χρήσης μόνο. Μετά την αφαίρεση από το ψυγείο, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας θα πρέπει να αφήνεται για 30 λεπτά να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση της ένεσης ORENCIA. Η συσκευή τύπου πένας δεν πρέπει να ανακινείται.

Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/011-012

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαΐου 2007  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Μαρτίου 2012

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ  
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Bristol-Myers Squibb Co.  
38 Jackson Road  
Devens, MA 01434  
Η.Π.Α.

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

**B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας της Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το ORENCIA, όλοι οι ασθενείς που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το ORENCIA έχουν πρόσβαση στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς (παρέχεται σε κάθε συσκευασία του φαρμάκου).

- ο **Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς:**

- ο Ένα προειδοποιητικό μήνυμα για επαγγελματίες υγείας που παρέχουν θεραπεία στον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή, περιλαμβανομένων και των περιπτώσεων επείγουσας ανάγκης, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το ORENCIA
- ο Ότι η θεραπεία με το ORENCIA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων και αλλεργικών αντιδράσεων.
- ο Σημεία ή συμπτώματα της ανησυχίας για την ασφάλεια και τότε θα πρέπει να αναζητείται βοήθεια από έναν επαγγελματία υγείας
- ο Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφοντος ιατρού του ORENCIA
- ο Ένα προειδοποιητικό μήνυμα για ασθενείς που έλαβαν ORENCIA ενώ ήταν έγκυες προκειμένου να ενημερωθεί το προσωπικό φροντίδας της υγείας πριν από τη χορήγηση οποιoδήποτε εμβολίου στο μωρό λόγω του δυνητικού κινδύνου σοβαρής λοίμωξης που προκαλείται από την ανοσοποίηση με εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΟΥ 1 ΦΙΑΛΙΔΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 250 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
abatacept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg abatacept.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: μαλτόζη, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο και χλωριούχο νάτριο

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο

1 σύριγγα ελεύθερη σιλικόνης

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χορήγηση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

Μόνο για μια χρήση.

Για την ανασύσταση χρησιμοποιήστε την ελεύθερη σιλικόνης σύριγγα μιας χρήσης, που συμπεριλαμβάνεται στη συσκευασία.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/001 1 φιαλίδιο και 1 σύριγγα ελεύθερη σιλικόνης

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 250 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
abatcept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg abatcept.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: μαλτόζη, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο και χλωριούχο νάτριο

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Πολλαπλή συσκευασία: 2 φιαλίδια και 2 σύριγγες ελεύθερες σιλικόνης (2 συσκευασίες του 1)

Πολλαπλή συσκευασία: 3 φιαλίδια και 3 σύριγγες ελεύθερες σιλικόνης (3 συσκευασίες του 1)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χορήγηση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

Μόνο για μια χρήση.  
Για την ανασύσταση χρησιμοποιήστε την ελεύθερη σιλικόνης σύριγγα μιας χρήσης, που συμπεριλαμβάνεται στη συσκευασία.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/002 2 φιαλίδια και 2 σύριγγες ελεύθερες σιλικόνης (2 συσκευασίες του 1)  
EU/1/07/389/003 3 φιαλίδια και 3 σύριγγες ελεύθερες σιλικόνης (3 συσκευασίες του 1)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ ΩΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 250 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
abatacept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg abatacept.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: μαλτόζη, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο και χλωριούχο νάτριο

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο

1 σύριγγα ελεύθερη σιλικόνης

Μέρος μιας πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χορήγηση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

Μόνο για μια χρήση.

Για την ανασύσταση χρησιμοποιήστε την ελεύθερη σιλικόνης σύριγγα μιας χρήσης, που συμπεριλαμβάνεται στη συσκευασία.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/002 2 φιαλίδια και 2 σύριγγες ελεύθερες σιλικόνης (2 συσκευασίες του 1)  
EU/1/07/389/003 3 φιαλίδια και 3 σύριγγες ελεύθερες σιλικόνης (3 συσκευασίες του 1)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ORENCIA 250 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
abatacept  
Ενδοφλέβια χορήγηση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Για την ανασύσταση χρησιμοποιήστε την ελεύθερη σιλικόνης σύριγγα μιας χρήσης, που συμπεριλαμβάνεται στη συσκευασία.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΩΝ ΣΥΡΙΓΓΩΝ ΜΕ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟ ΚΑΛΥΜΜΑ ΒΕΛΟΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
abatacept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 50 mg abatacept σε 0,4 ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: σουκρόζη, πολοξαμερές 188, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

4 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/013 4 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ORENCIA 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ORENCIA 50 mg ενέσιμο  
abatcept  
SC

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΩΝ ΣΥΡΙΓΓΩΝ ΜΕ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟ ΚΑΛΥΜΜΑ ΒΕΛΟΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 87,5 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
abatacept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 87,5 mg abatacept σε 0,7 ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: σουκρόζη, πολοξαμερές 188, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

4 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/014 4 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ORENCIA 87,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ORENCIA 87,5 mg ενέσιμο  
abatacept  
SC

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 1, 3 ΚΑΙ 4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΩΝ ΣΥΡΙΓΓΩΝ ΜΕ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟ ΚΑΛΥΜΜΑ ΒΕΛΟΝΑΣ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
abatacept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μια προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 125 mg abatacept σε ένα ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: σουκρόζη, πολοξαμερές 188, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

1 προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

3 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

4 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)****8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/007 1 προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

EU/1/07/389/008 4 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

EU/1/07/389/010 3 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ**  
**ΤΟΥ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
abatacept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μια προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 125 mg abatacept σε ένα ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: σουκρόζη, πολοξαμερές 188, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Πολλαπλή συσκευασία: 12 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα (3 συσκευασίες των 4)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/009 12 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό βελόνας (3 συσκευασίες των 4)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ ΩΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
abatacept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μια προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 125 mg abatacept σε ένα ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: σουκρόζη, πολοξαμερές 188, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

4 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

Μέρος μιας πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/009 12 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό βελόνας (3 συσκευασίες των 4)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ORENCIA 125 mg ενέσιμο  
abatacept  
SC

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ 1 ΚΑΙ 4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΩΝ ΣΥΡΙΓΓΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
abatacept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μια προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 125 mg abatacept σε ένα ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: σουκρόζη, πολοξαμερές 188, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

1 προγεμισμένη σύριγγα

4 προγεμισμένες σύριγγες

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/004 1 προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/07/389/005 4 προγεμισμένες σύριγγες

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ**  
**ΤΟΥ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
abatacept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μια προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 125 mg abatacept σε ένα ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: σουκρόζη, πολοξαμερές 188, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Πολλαπλή συσκευασία: 12 προγεμισμένες σύριγγες (3 συσκευασίες των 4)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ**  
**ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ**  
**ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/006 12 προγεμισμένες σύριγγες (3 συσκευασίες των 4)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ ΩΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
abatacept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μια προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 125 mg abatacept σε ένα ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: σουκρόζη, πολοξαμερές 188, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

4 προγεμισμένες σύριγγες

Μέρος μιας πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/006 12 προγεμισμένες σύριγγες (3 συσκευασίες των 4)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα  
abatacept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 125 mg abatacept σε ένα ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: σουκρόζη, πολοξαμερές 188, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα (ClickJect)

4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα ClickJect

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/011 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας abatacept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 125 mg abatacept σε ένα ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: σουκρόζη, πολοξαμερές 188, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (ClickJect)

Πολλαπλή συσκευασία: 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας ClickJect (3 συσκευασίες των 4)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/012 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας (3 συσκευασίες των 4)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ ΩΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
abatacept

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 125 mg abatacept σε ένα ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: σουκρόζη, πολοξαμερές 188, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό  
δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (ClickJect)

4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας ClickJect

Μέρος μιας πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/389/012 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας (3 συσκευασίες των 4)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ORENCIA 125 mg ενέσιμο  
abatacept  
Υποδόρια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΑΡΤΑΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΤΟΥ ORENCIA IV

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς του ORENCIA</b></p> <p>Αυτή η κάρτα προειδοποίησης περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε προτού λάβετε το ORENCIA και κατά τη διάρκεια της αγωγής με το ORENCIA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Δείτε αυτήν την κάρτα σε κάθε γιατρό που συμμαρτεύει στη θεραπεία σας.</li> </ul> <p><b>Λοιμώξεις</b><br/>Το ORENCIA αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Δεν πρέπει να λάβετε το ORENCIA σε περίπτωση που έχετε σοβαρή λοίμωξη.</li> <li>- Πρέπει να εξετασθείτε για ορισμένες λοιμώξεις πριν την αγωγή με το ORENCIA.</li> </ul> <p><b>Φυματίωση (TB):</b> Πρέπει να εξετασθείτε για TB πριν την αγωγή με το ORENCIA. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ TB, ή εάν είχατε έλθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε TB.</p> <p><b>Ηπατίτιδα:</b> Οι αντιρευματικές θεραπείες έχουν συσχετισθεί με επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B. Πρέπει να εξετασθείτε για ιογενή ηπατίτιδα σύμφωνα με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες.</p> | <p><b>Λοιμώξεις</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Εάν αναπτύξετε συμπτώματα συνδεδεμένα με λοίμωξη, όπως πυρετό, επίμονο βήχα, απώλεια βάρους ή νωθρότητα, αναζητήστε άμεσα ιατρική συμβουλή.</li> </ul> <p><b>Αλλεργικές Αντιδράσεις</b><br/>Αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να συμβούν μετά τη χρήση του ORENCIA. Εάν έχετε συμπτώματα τέτοια όπως αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη, ή ζαλάδα, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή.</p> <p><b>Ημερομηνίες Θεραπείας με ORENCIA:</b><br/>Έναρξη: _____</p> <p>Πιο πρόσφατη: _____</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε το φύλλο οδηγιών του ORENCIA.</li> <li>• Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι έχετε μαζί σας έναν κατάλογο όλων των άλλων φαρμάκων που λαμβάνετε, σε κάθε σας επίσκεψη σε έναν επαγγελματία της υγείας.</li> </ul> <p>Όνομα Ασθενούς: _____<br/>Όνομα Γιατρού: _____<br/>Τηλέφωνο Γιατρού: _____</p> <p>Φυλάξτε αυτήν την κάρτα για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του ORENCIA, δεδομένου ότι μπορεί να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα μετά από την τελευταία δόση του ORENCIA. Το ORENCIA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Εάν έχετε λάβει ORENCIA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, είναι σημαντικό να ενημερώσετε το υγειονομικό προσωπικό που φροντίζει το μωρό σας προτού του χορηγηθεί οποιοδήποτε εμβόλιο. Το μωρό σας ενδέχεται να διατρέχει κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης που προκαλείται από τα εμβόλια με «ζώντες μικροοργανισμούς» για διάστημα 14 εβδομάδων μετά από την τελευταία φορά που λάβατε το ORENCIA.</p> <p style="text-align: right;">[MM EEEE]</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΑΡΤΑΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΤΟΥ ORENCIA SC

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς του ORENCIA</b></p> <p>Αυτή η κάρτα προειδοποίησης περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε προτού λάβετε το ORENCIA και κατά τη διάρκεια της αγωγής με το ORENCIA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Δείξτε αυτήν την κάρτα σε κάθε γιατρό που συμμετέχει στη θεραπεία σας.</li> </ul> <p><b>Λοιμώξεις</b><br/>Το ORENCIA αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Δεν πρέπει να λάβετε το ORENCIA σε περίπτωση που έχετε σοβαρή λοίμωξη.</li> <li>Πρέπει να εξετασθείτε για ορισμένες λοιμώξεις πριν την αγωγή με το ORENCIA.</li> </ul> <p><b>Φυματίωση (TB):</b> Πρέπει να εξετασθείτε για TB πριν την αγωγή με το ORENCIA. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ TB, ή εάν είχατε έλθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε TB.</p> <p><b>Ηπατίτιδα:</b> Οι αντιρευματικές θεραπείες έχουν συσχετισθεί με επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B. Πρέπει να εξετασθείτε για ιογενή ηπατίτιδα σύμφωνα με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες.</p> | <p><b>Λοιμώξεις</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν αναπτύξετε συμπτώματα συνδεδεμένα με λοίμωξη, όπως πυρετός, επίμονο βήχα, απώλεια βάρους ή νωθρότητα, αναζητήστε άμεσα ιατρική συμβουλή.</li> </ul> <p><b>Αλλεργικές Αντιδράσεις</b><br/>Αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να συμβούν μετά τη χρήση του ORENCIA. Εάν έχετε συμπτώματα τέτοια όπως αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη, ή ζαλάδα, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή.</p> <p><b>Έναρξη Θεραπείας με ORENCIA:</b></p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε το φύλλο οδηγιών του ORENCIA.</li> <li>Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι έχετε μαζί σας έναν κατάλογο όλων των άλλων φαρμάκων που λαμβάνετε, σε κάθε σας επίσκεψη σε έναν επαγγελματία της υγείας.</li> </ul> <p>Όνομα Ασθενούς: _____<br/>Όνομα Γιατρού: _____<br/>Τηλέφωνο Γιατρού: _____</p> <p>Φυλάξτε αυτήν την κάρτα για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του ORENCIA, δεδομένου ότι μπορεί να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα μετά από την τελευταία δόση του ORENCIA. Το ORENCIA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Εάν έχετε λάβει ORENCIA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, είναι σημαντικό να ενημερώσετε το υγειονομικό προσωπικό που φροντίζει το μωρό σας προτού του χορηγηθεί οποιοδήποτε εμβόλιο. Το μωρό σας ενδέχεται να διατρέχει κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης που προκαλείται από τα εμβόλια με «ζώντες μικροοργανισμούς» για διάστημα 14 εβδομάδων μετά από την τελευταία φορά που λάβατε το ORENCIA.</p> <p style="text-align: right;">[MM EEEE]</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**  
**ORENCIA 250 mg κόπες για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
abatacept

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το ORENCIA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ORENCIA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ORENCIA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ORENCIA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**1. Τι είναι το ORENCIA και ποια είναι η χρήση του**

Το ORENCIA περιέχει τη δραστική ουσία abatacept, μια πρωτεΐνη που παρασκευάζεται από κυτταροκαλλιέργειες. Το ORENCIA μειώνει την προσβολή των φυσιολογικών ιστών από το ανοσοποιητικό σύστημα, παρεμβαίνοντας στα ανοσοκύτταρα (που ονομάζονται T-λεμφοκύτταρα), τα οποία συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Το ORENCIA ρυθμίζει επιλεκτικά την ενεργοποίηση των T κυττάρων που εμπλέκονται στην φλεγμονώδη απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Το ORENCIA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες, καθώς και της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας σε παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω.

**Ρευματοειδής αρθρίτιδα**

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια μακροχρόνια εξελισσόμενη συστηματική πάθηση, που εφόσον δεν αντιμετωπισθεί, μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες όπως φθορά των αρθρώσεων, αυξημένη αναπηρία και δυσχέρεια στις καθημερινές ασχολίες. Στα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του σώματος προσβάλλει φυσιολογικούς ιστούς του σώματος, επιφέροντας πόνο και διόγκωση των αρθρώσεων. Αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη των αρθρώσεων. Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) επηρεάζει τον κάθε άνθρωπο με διαφορετικό τρόπο. Στους περισσότερους ανθρώπους τα συμπτώματα στις αρθρώσεις αναπτύσσονται προοδευτικά στη διάρκεια πολλών ετών. Εν τούτοις, σε μερικούς, η ΡΑ μπορεί να εξελιχθεί γρήγορα και επίσης κάποιοι άλλοι μπορεί να έχουν ΡΑ για μία περιορισμένη χρονική περίοδο και μετά να εισέλθουν σε περίοδο ύφεσης. Η ΡΑ είναι συνήθως μια χρόνια (μακροχρόνια), προοδευτική νόσος. Αυτό σημαίνει ότι ακόμα και εάν είστε σε θεραπεία, ανεξάρτητα από την ύπαρξη συμπτωμάτων, η ΡΑ μπορεί να συνεχίζει να καταστρέφει τις αρθρώσεις σας. Βρίσκοντας τη σωστή θεραπεία για εσάς, θα μπορέσετε να επιβραδύνετε τη διαδικασία της ασθένειας, η οποία είναι πιθανό να βοηθήσει στη μείωση της μακροχρόνιας βλάβης των αρθρώσεων, καθώς και τον πόνο και την κόπωση και να βελτιώσει συνολικά την ποιότητα ζωής σας.

Το ORENCIA χορηγείται για την θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας όταν δεν ανταποκρίνεστε αρκετά καλά στην αγωγή με άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα ή με μια άλλη ομάδα φαρμάκων, που ονομάζονται αναστολείς του 'παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)'. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα φάρμακο που ονομάζεται μεθοτρεξάτη.

Το ORENCIA μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί μαζί με μεθοτρεξάτη για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που είναι υψηλής ενεργότητας και εξελισσόμενη και δεν έχει αντιμετωπιστεί προγενέστερα με μεθοτρεξάτη.

#### Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, που συνήθως συνοδεύεται από ψωρίαση, μία φλεγμονώδη νόσο του δέρματος. Εάν έχετε ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα, θα σας χορηγηθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας χορηγηθεί το ORENCIA για:

- Τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας.
- Την επιβράδυνση της βλάβης στα οστά και τις αρθρώσεις σας.
- Τη βελτίωση της σωματικής σας λειτουργικότητας και της ικανότητάς σας να εκτελείτε συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες.

Το ORENCIA χορηγείται για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

#### Πολυαρθρική Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα

Η πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα είναι μια μακροχρόνια φλεγμονώδης πάθηση που επηρεάζει μια ή περισσότερες αρθρώσεις σε παιδιά και εφήβους.

Το ORENCIA σε κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών όταν ένα προηγούμενο τροποποιητικό της νόσου φάρμακο δεν έχει δράσει καλά ή δεν είναι κατάλληλο για αυτά τα άτομα. Το ORENCIA χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, αν και το ORENCIA μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη ή εάν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.

Το ORENCIA χρησιμοποιείται προκειμένου:

- να επιβραδύνει τη βλάβη στις αρθρώσεις
- να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του σώματος
- να βελτιώσει άλλα σημεία και συμπτώματα της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ORENCIA**

### **Μην πάρετε το ORENCIA:**

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στο abatacept ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- **σε περίπτωση σοβαρής ή μη ελεγχόμενης λοίμωξης**, μη αρχίζετε θεραπεία με το ORENCIA. Η παρουσία λοίμωξης θα μπορούσε να σας θέσει σε κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από το ORENCIA.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας:

- **σε περίπτωση που έχετε αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αδιαθεσία, διόγκωση ή εξάνθημα του δέρματος, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**
- εάν εσείς, ο/η σύντροφος ή ο φροντιστής σας παρατηρήσετε **νεοεμφανιζόμενα ή επιδεινούμενα νευρολογικά συμπτώματα** όπως, μεταξύ άλλων, γενικευμένη μυϊκή αδυναμία, διαταραχή της όρασης, δυσκολίες στην ομιλία, **αλλαγή στον τρόπο που βαδίζετε** ή πρόβλημα με την **ισορροπία** σας, **αλλαγές στη σκέψη, στη μνήμη και στον προσανατολισμό** που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές προσωπικότητας, **επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** γιατί μπορεί να πρόκειται για συμπτώματα μιας πολύ σπάνιας, σοβαρής και ενδεχομένως θανατηφόρας λοίμωξης του εγκεφάλου που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML).
- **σε περίπτωση που έχετε οποιοδήποτε είδος λοίμωξης**, περιλαμβανομένης της μακροχρόνιας ή εντοπισμένης λοίμωξης, **εάν υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις ή εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης (π.χ. πυρετό, αίσθημα κακουχίας, προβλήματα στα δόντια), είναι σημαντικό να**

**ενημερώσετε το γιατρό σας.** Το ORENCIA μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας για την καταπολέμηση λοιμώξεων και η θεραπεία μπορεί να καταστήσει πιο πιθανή την απόκτηση λοιμώξεων ή να επιδεινώσει τυχόν λοίμωξη που ήδη έχετε.

- **σε περίπτωση που είχατε φυματίωση (TB)** ή έχετε συμπτώματα φυματίωσης (επίμονο βήχα, απώλεια βάρους, νωθρότητα, ήπιο πυρετό) **ενημερώστε το γιατρό σας.** Προτού πάρετε το ORENCIA, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για φυματίωση ή θα διενεργήσει δερματική εξέταση.
- **σε περίπτωση που έχετε ιογενή ηπατίτιδα** ενημερώστε το γιατρό σας. Προτού πάρετε το ORENCIA, ο γιατρός σας μπορεί να σας εξετάσει για ηπατίτιδα.
- **σε περίπτωση που έχετε καρκίνο,** ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν είναι δυνατή παρά ταύτα η χορήγηση ORENCIA σε σας.
- Μελέτες έχουν καταδείξει αυξημένο κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA. Συζητήστε με τον γιατρό σας με ποιους τρόπους μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος που διατρέχετε για καρκίνο του δέρματος. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να πραγματοποιείτε τακτικές δερματικές εξετάσεις όσο λαμβάνετε το ORENCIA. Εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του δέρματός σας ή εξογκώματα στο δέρμα σας κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- **σε περίπτωση που εμβολιασθήκατε πρόσφατα** ή σχεδιάζετε να εμβολιασθείτε, **ενημερώστε το γιατρό σας.** Ορισμένα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ λαμβάνετε θεραπεία με το ORENCIA. **Ενημερώστε το γιατρό σας προτού σας δοθεί οποιοδήποτε εμβόλιο.** Συνιστάται οι ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, εφόσον είναι εφικτό, να έχουν λάβει όλους τους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης πριν την έναρξη της θεραπείας με ORENCIA. Ορισμένοι εμβολιασμοί ενδέχεται να προκαλέσουν λοιμώξεις που οφείλονται στο εμβόλιο. Εάν λάβατε το ORENCIA ενόσω ήσασταν έγκυος, το μωρό σας ενδέχεται να διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο μίας τέτοιας λοίμωξης για διάστημα έως 14 εβδομάδων κατά προσέγγιση μετά την τελευταία δόση που λάβατε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς και τους άλλους επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν το μωρό σας ότι χρησιμοποιήσατε το ORENCIA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας έτσι ώστε να μπορούν να αποφασίσουν πότε θα πρέπει να λάβει το μωρό σας οποιοδήποτε εμβόλιο.
- **σε περίπτωση που χρησιμοποιείτε συσκευή μέτρησης γλυκόζης** για να ελέγχετε τα επίπεδα γλυκόζης αίματος. Το ORENCIA περιέχει μαλτόζη, έναν τύπο σακχάρου που μπορεί να δείξει ψευδώς υψηλές μετρήσεις γλυκόζης αίματος με ορισμένους τύπους συσκευών μέτρησης γλυκόζης. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει διαφορετική μέθοδο για να μετράτε τα επίπεδα της γλυκόζης σας στο αίμα.

Ο γιατρός σας πιθανόν επίσης να διενεργήσει εξετάσεις για να εκτιμήσει τις τιμές του αίματός σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Η κόνις για πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος για έγχυση ORENCIA δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 6 ετών, επομένως η κόνις για πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος για έγχυση ORENCIA δε συνιστάται για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Το ενέσιμο διάλυμα ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα διατίθεται για υποδόρια χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω.

### **Άλλα φάρμακα και ORENCIA**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

**Το ORENCIA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται** με βιολογικά φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, περιλαμβανομένων των αναστολέων TNF όπως adalimumab, etanercept και infliximab. Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για τη σύσταση συγχορήγησης με το anakinra και το rituximab.

**Το ORENCIA μπορεί να ληφθεί** με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως για να θεραπεύσουν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπως στεροειδή ή αναλγητικά, περιλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων όπως η ιβουπροφένη ή η δικλοφενάκη.

Ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για ενημέρωση προτού πάρετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο ενώ χρησιμοποιείτε το ORENCIA.

### **Κύηση και θηλασμός**

Οι επιδράσεις του ORENCIA στην εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστές, επομένως δεν θα πρέπει να πάρετε το ORENCIA εάν είστε έγκυος εκτός εάν το συστήσει ειδικά ο γιατρός σας.

- εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (προγραμματισμό αναπαραγωγής) ενώ λαμβάνετε ORENCIA και για διάστημα έως και 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους.
- εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια χρήσης του ORENCIA, ενημερώστε το γιατρό σας.

Εάν λάβατε το ORENCIA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, το μωρό σας ενδέχεται να διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς και τους άλλους επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν το μωρό σας ότι χρησιμοποιήσατε το ORENCIA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας προτού το μωρό λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην παράγραφο για τον εμβολιασμό).

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το ORENCIA, εισέρχεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε περίπτωση που λαμβάνετε ORENCIA **πρέπει να διακόψετε το θηλασμό** και για διάστημα 14 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η χρήση του ORENCIA δεν αναμένεται να επηρεάζει την ικανότητα να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Όμως σε περίπτωση που αισθάνεστε κόπωση ή αδιαθεσία μετά τη λήψη του ORENCIA, δεν πρέπει να οδηγήσετε, να κάνετε ποδήλατο ή να χειρισθείτε οποιοδήποτε μηχανήμα.

### **Το ORENCIA περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο περιέχει 34,5 mg νατρίου (το κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) ανά μέγιστη δόση 4 φιαλιδίων (8,625 mg νατρίου ανά φιαλίδιο). Αυτό ισοδυναμεί με το 1,7% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ORENCIA**

Το ORENCIA θα σας δοθεί υπό την επίβλεψη ενός έμπειρου γιατρού.

### **Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες**

Η συνιστώμενη δόση ORENCIA για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

| <b>Δικό σας βάρος</b>  | <b>Δόση</b> | <b>Φιαλίδια</b> |
|------------------------|-------------|-----------------|
| Λιγότερο από 60 kg     | 500 mg      | 2               |
| 60 kg – 100 kg         | 750 mg      | 3               |
| Περισσότερο από 100 kg | 1.000 mg    | 4               |

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τη διάρκεια της θεραπείας και ποια άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων άλλων τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων, εάν υπάρχουν, μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε ενώ λαμβάνετε ORENCIA.

Το ORENCIA μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ενήλικες ηλικίας άνω των 65 ετών χωρίς μεταβολή της δόσης.

### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Για παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που ζυγίζουν λιγότερο από 75 kg, η συνιστώμενη δόση του ενδοφλεβίως χορηγούμενου abatacept είναι 10 mg/kg. Σε παιδιά που ζυγίζουν 75 kg ή περισσότερο πρέπει να χορηγείται κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ORENCIA σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα των ενηλίκων.

### **Πώς σας χορηγείται το ORENCIA**

Το ORENCIA σας χορηγείται σε μια φλέβα, συνήθως στο βραχίονά σας, για διάστημα 30 λεπτών. Αυτή η διαδικασία αναφέρεται ως έγχυση. Οι επαγγελματίες της υγείας θα σας παρακολουθούν ενώ λαμβάνετε την έγχυση του ORENCIA.

Το ORENCIA διατίθεται ως κόνις για διάλυμα προς έγχυση. Αυτό σημαίνει ότι προτού σας δοθεί το ORENCIA, διαλύεται πρώτα σε ύδωρ για ενέσιμα και στη συνέχεια αραιώνεται περαιτέρω με ενέσιμο διάλυμα γλυκερικού νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

### **Πόσο συχνά σας χορηγείται το ORENCIA**

Το ORENCIA πρέπει να σας χορηγηθεί ξανά σε 2 και στη συνέχεια σε 4 εβδομάδες, μετά την πρώτη έγχυση. Στη συνέχεια θα λαμβάνετε μια δόση κάθε 4 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τη διάρκεια της θεραπείας και ποια άλλα φάρμακα μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε ενώ λαμβάνετε ORENCIA.

### **Εάν σας δοθεί μεγαλύτερη δόση ORENCIA από την κανονική**

Εάν αυτό συμβεί, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθήσει για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών, και θα αντιμετωπίσει αυτά τα συμπτώματα εφόσον χρειασθεί.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το ORENCIA**

Σε περίπτωση που χάσετε τη λήψη του ORENCIA στον καθορισμένο χρόνο της, ρωτήστε το γιατρό σας για τον προγραμματισμό της επόμενης δόσης.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το ORENCIA**

Η απόφαση για διακοπή του ORENCIA πρέπει να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες με το ORENCIA είναι λοιμώξεις των ανώτερων αεραγωγών (περιλαμβάνονται λοιμώξεις της μύτης και του λαιμού), πονοκέφαλος και ναυτία, όπως παρατίθενται κατωτέρω. Το ORENCIA μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, που ενδεχομένως να απαιτήσουν θεραπεία.

**Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** περιλαμβάνουν σοβαρές λοιμώξεις, κακοήθεις νόσους (καρκίνος) και αλλεργικές αντιδράσεις όπως παρατίθενται κατωτέρω.

**Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης
- οίδημα του προσώπου, των χεριών ή των ποδιών
- πρόβλημα στην αναπνοή και την κατάποση
- πυρετός, επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα

**Ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- αίσθημα γενικής αδιαθεσίας, προβλήματα στα δόντια, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, επώδυνο δερματικό εξάνθημα, επώδυνες φλύκταινες στο δέρμα, βήχα.

Τα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω μπορεί να είναι σημάδια των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών, τα οποία όλα έχουν παρατηρηθεί με το ORENCIA σε κλινικές δοκιμές ενηλίκων:

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 χρήστες στους 10):

- λοιμώξεις των ανώτερων αεραγωγών (περιλαμβανομένων των λοιμώξεων της μύτης του λαιμού και των παραρρινίων κόλπων).

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 χρήστη στους 10):

- λοιμώξεις των πνευμόνων, ουρολοιμώξεις, επώδυνες φλύκταινες του δέρματος (έρπης), γριππώδης συνδρομή
- πονοκέφαλος, ζάλη
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- βήχας
- κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, δυσφορία στο στομάχι, έλκη του στόματος, έμετος
- εξάνθημα
- κόπωση, αδυναμία
- μη φυσιολογικές εξετάσεις ήπατος

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 χρήστη στους 100):

- λοίμωξη των δοντιών, ονυχομυκητίαση, λοίμωξη των μυών, λοίμωξη μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, συλλογή πύου κάτω από το δέρμα, λοίμωξη των νεφρών, ωτίτιδα
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων
- καρκίνος του δέρματος, ακροχορδόνες του δέρματος
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων
- αλλεργικές αντιδράσεις
- κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή του ύπνου
- ημικρανία
- μούδιασμα
- ξηροφθαλμία, μειωμένη όραση
- φλεγμονή των ματιών
- αίσθημα παλμών, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, αργός καρδιακός ρυθμός
- υπόταση, εξάψεις, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, έξαψη
- δυσκολία στην αναπνοή, συριγμός, δύσπνοια, οξεία επιδείνωση πνευμονοπάθειας που ονομάζεται χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)
- συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού
- ρινίτιδα
- αυξημένη τάση για μώλωπες, ξηροδερμία, ψωρίαση, ερυθρότητα του δέρματος, υπερβολική εφίδρωση, ακμή
- απώλεια μαλλιών, κνησμός κνίδωση
- επώδυνες αρθρώσεις
- πόνος στα άκρα
- έλλειψη έμμηνου ρύσης, υπερβολική έμμηνος ρύση
- συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, αυξημένο βάρος, αντιδράσεις σχετικές με την έγχυση

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 χρήστη στους 1000):

- φυματίωση
- φλεγμονή της μήτρας, των σαλπινγίων και/ή των ωοθηκών
- λοίμωξη του γαστρεντερικού συστήματος
- καρκίνος των λευκοκυττάρων, καρκίνος των πνευμόνων

#### Παιδιά και έφηβοι με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε παιδιά και εφήβους με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα είναι όμοιες με αυτές που εμφανίστηκαν σε ενήλικες όπως περιγράφεται παραπάνω, με τις ακόλουθες διαφορές:

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 χρήστη στους 10):

- λοίμωξη των ανωτέρων αεραγωγών (συμπεριλαμβανομένων της μύτης, των παραρρινίων κοιλοτήτων και του λαιμού)
- πυρετός

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 χρήστη στους 100):

- αίμα στα ούρα
- λοίμωξη των ωτών.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το ORENCIA**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά το EXP και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά από την ανασύσταση και την αραίωση, το διάλυμα της έγχυσης είναι σταθερό επί 24 ώρες σε ψυγείο, αλλά για βακτηριολογικούς λόγους, πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν εάν παρατηρήσετε θολά σωματίδια, αποχρωματισμό ή άλλα ξένα σωματίδια στο διάλυμα της έγχυσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το ORENCIA**

- Η δραστική ουσία είναι το abatacept Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg abatacept
- Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 25 mg abatacept.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαλτόζη, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο και χλωριούχο νάτριο (βλέπε παράγραφο 2 «Το ORENCIA περιέχει νάτριο»).

### **Εμφάνιση του ORENCIA και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Η κόνις ORENCIA για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι λευκή έως υπόλευκη σκόνη που μπορεί να έχει αμιγή ή θρυμματισμένη εμφάνιση.

Το ORENCIA διατίθεται σε συσκευασίες 1 φιαλιδίου και 1 σύριγγας ελεύθερη σιλικόνης, και σε πολλαπλές συσκευασίες που περιλαμβάνουν 2 ή 3 φιαλίδια και 2 ή 3 σύριγγες ελεύθερες σιλικόνης (2 ή 3 συσκευασίες του 1).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας**  
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ιρλανδία

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Αδείας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**  
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11  
[medicalinfo.belgium@bms.com](mailto:medicalinfo.belgium@bms.com)

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: + 370 52 369140  
[medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com)

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: + 359 2 4942 480  
[medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com](mailto: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](mailto:medicalinfo.belgium@bms.com)

**Česká republika**  
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111  
[medinfo.czech@bms.com](mailto:medinfo.czech@bms.com)

**Magyarország**  
Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9797  
[Medinfo.hungary@bms.com](mailto:Medinfo.hungary@bms.com)

**Danmark**  
Bristol-Myers Squibb Denmark  
Tlf: + 45 45 93 05 06  
[medinfo.denmark@bms.com](mailto:medinfo.denmark@bms.com)

**Malta**  
A.M. Mangion Ltd  
Tel: + 356 23976333  
[pv@ammangion.com](mailto:pv@ammangion.com)

**Deutschland**  
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)  
[medwiss.info@bms.com](mailto:medwiss.info@bms.com)

**Nederland**  
Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222  
[medischeafdeling@bms.com](mailto:medischeafdeling@bms.com)

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: + 372 640 1030  
[medinfo.estonia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.estonia@swixxbiopharma.com)

**Norge**  
Bristol-Myers Squibb Norway AS  
Tlf: + 47 67 55 53 50  
[medinfo.norway@bms.com](mailto:medinfo.norway@bms.com)

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300  
[medinfo.greece@bms.com](mailto:medinfo.greece@bms.com)

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00  
[informacion.medica@bms.com](mailto:informacion.medica@bms.com)

**France**

Bristol-Myers Squibb SAS  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96  
[infomed@bms.com](mailto:infomed@bms.com)

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: + 385 1 2078 500  
[medinfo.croatia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.croatia@swixxbiopharma.com)

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)  
[medical.information@bms.com](mailto:medical.information@bms.com)

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: + 354 535 7000  
[medical.information@bms.com](mailto:medical.information@bms.com)

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61  
[medicalinformation.italia@bms.com](mailto:medicalinformation.italia@bms.com)

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)  
[medinfo.greece@bms.com](mailto:medinfo.greece@bms.com)

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: + 371 66164750  
[medinfo.latvia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.latvia@swixxbiopharma.com)

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30  
[medinfo.austria@bms.com](mailto:medinfo.austria@bms.com)

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 2606400  
[informacja.medyczna@bms.com](mailto:informacja.medyczna@bms.com)

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00  
[portugal.medinfo@bms.com](mailto:portugal.medinfo@bms.com)

**România**

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 19  
[medinfo.romania@bms.com](mailto:medinfo.romania@bms.com)

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: + 386 1 2355 100  
[medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com)

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600  
[medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com)

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230  
[medinfo.finland@bms.com](mailto:medinfo.finland@bms.com)

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag  
Tel: + 46 8 704 71 00  
[medinfo.sweden@bms.com](mailto:medinfo.sweden@bms.com)

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας

Η ανασύσταση και η αραιώση πρέπει να διενεργούνται σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά στην ασηψία.

**Επιλογή Δόσης:** βλέπε παράγραφο 3 "Πώς να χρησιμοποιήσετε το ORENCIA" στο Φύλλο Οδηγιών.

**Ανασύσταση των φιαλιδίων:** υπό άσηπτες συνθήκες, κάνετε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με 10 ml ύδατος για ενέσιμα, χρησιμοποιώντας την **ελεύθερη σιλικόνης σύριγγα μιας χρήσης, που περιλαμβάνεται με κάθε φιαλίδιο** και μια βελόνα διαμετρήματος 18-21 gauge. Αφαιρέστε το flip-top από το φιαλίδιο και σκουπίστε το επάνω μέρος, χρησιμοποιώντας μάκτρο με αλκοόλη. Βυθίστε τη βελόνα της σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του πώματος του φιαλιδίου και κατευθύνετε τη ροή του ύδατος για ενέσιμα στο υάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου. Μην χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο εάν δεν υφίσταται κενό. Αφαιρέστε τη σύριγγα και τη βελόνα αφού έχουν ενεθεί 10 ml ύδατος για ενέσιμα μέσα στο φιαλίδιο. Για την ελαχιστοποίηση του αφρισμού στα διαλύματα ORENCIA, το φιαλίδιο πρέπει να περιστρέφεται με απαλή περιστροφή μέχρι να διαλυθεί πλήρως το περιεχόμενο. **Μην ανακινείτε. Αποφύγετε παρατεταμένη ή έντονη ανατάραξη.** Μετά την πλήρη διάλυση της κόνεως, το φιαλίδιο πρέπει να εξεριστεί με μια βελόνα για να διασκορπισθεί τυχόν υπάρχον αφρός. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως ωχρό κίτρινο. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν υπάρχουν θολά σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.

**Προετοιμασία της έγχυσης:** αμέσως μετά την ανασύσταση, αραιώστε το πυκνό διάλυμα έως 100 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Από ένα σάκο ή φιάλη έγχυσης των 100 ml, αφαιρέστε όγκο ενέσιμου χλωριούχου νατρίου 0,9%, ίσο προς τον όγκο των ανασυσταμένων φιαλιδίων ORENCIA. Προσθέστε αργά το ανασυσταμένο διάλυμα ORENCIA από κάθε φιαλίδιο στο σάκο ή φιάλη έγχυσης χρησιμοποιώντας την ίδια **ελεύθερη σιλικόνης σύριγγα μιας χρήσης που περιλαμβάνεται με κάθε φιαλίδιο**. Αναμίξτε απαλά. Η τελική συγκέντρωση του abatacept στο σάκο ή τη φιάλη θα εξαρτηθεί από την ποσότητα της δραστικής ουσίας που προστίθεται, αλλά δε θα είναι υψηλότερη από 10 mg/ml.

**Χορήγηση:** όταν η ανασύσταση και η αραιώση διενεργούνται υπό άσηπτες συνθήκες, το διάλυμα ORENCIA προς έγχυση μπορεί να χορηγηθεί αμέσως ή εντός 24 ωρών εφόσον φυλαχθεί σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C. Ωστόσο, για μικροβιολογικούς λόγους, πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Πριν τη χορήγηση, το διάλυμα ORENCIA πρέπει να εξετάζεται οπτικά για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμό. Απορρίψτε το διάλυμα αν παρατηρηθεί οποιοδήποτε σωματίδιο ή αποχρωματισμός. Η συνολική ποσότητα του πλήρως αραιωμένου διαλύματος ORENCIA πρέπει να χορηγηθεί σε χρόνο 30 λεπτών και πρέπει να χορηγηθεί με σετ έγχυσης και στείρο, μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής σύνδεσης με πρωτεΐνες (διάμετρος πόρων 0,2 έως 1,2 µm). Μην φυλάσσετε τυχόν ποσότητα του διαλύματος προς έγχυση που δεν χρησιμοποιήθηκε για άλλη χορήγηση.

**Άλλα φάρμακα:** το ORENCIA δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα ή να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φάρμακα. Δεν έχουν διενεργηθεί φυσικές ή βιοχημικές μελέτες συμβατότητας προκειμένου να αξιολογηθεί η συγχορήγηση του ORENCIA με άλλα φάρμακα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**  
**ORENCIA 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα**  
**ORENCIA 87,5 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα**  
**ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα**  
abatacept

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το ORENCIA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ORENCIA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ORENCIA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ORENCIA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**1. Τι είναι το ORENCIA και ποια είναι η χρήση του**

Το ORENCIA περιέχει τη δραστική ουσία abatacept, μια πρωτεΐνη που παρασκευάζεται από κυτταροκαλλιέργειες. Το ORENCIA μειώνει την προσβολή των φυσιολογικών ιστών από το ανοσοποιητικό σύστημα, παρεμβαίνοντας στα ανοσοκύτταρα (που ονομάζονται Τ-λεμφοκύτταρα), τα οποία συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Το ORENCIA τροποποιεί επιλεκτικά την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Το ORENCIA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες καθώς και της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω.

**Ρευματοειδής αρθρίτιδα**

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια μακροχρόνια εξελισσόμενη συστηματική πάθηση, που εφόσον δεν αντιμετωπισθεί, μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες όπως φθορά των αρθρώσεων, αυξημένη αναπηρία και δυσχέρεια στις καθημερινές ασχολίες. Στα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του σώματος προσβάλλει φυσιολογικούς ιστούς του σώματος, επιφέροντας πόνο και διόγκωση των αρθρώσεων. Αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη των αρθρώσεων. Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) επηρεάζει με διαφορετικό τρόπο το κάθε άτομο. Στους περισσότερους ανθρώπους τα συμπτώματα στις αρθρώσεις εξελίσσονται σταδιακά σε διάστημα πολλών ετών. Ωστόσο, σε ορισμένους η ΡΑ μπορεί να παρουσιάσει ταχεία εξέλιξη ενώ άλλοι μπορεί να έχουν ΡΑ για περιορισμένο χρονικό διάστημα και μετά να εισέλθουν σε περίοδο ύφεσης. Η ΡΑ είναι συνήθως μια χρόνια (μακροχρόνια), προοδευτική νόσος. Αυτό σημαίνει ότι ακόμα κι αν είστε σε θεραπεία, είτε εξακολουθείτε να παρουσιάζετε συμπτώματα είτε όχι, η ΡΑ μπορεί να συνεχίζει να βλάπτει τις αρθρώσεις σας. Βρίσκοντας το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα για εσάς, θα μπορέσετε να επιβραδύνετε την εξέλιξη της νόσου, το οποίο μπορεί να συμβάλει στη μείωση της μακροχρόνιας βλάβης των αρθρώσεων, καθώς και του πόνου και της κόπωσης και θα οδηγήσει σε βελτίωση τη συνολικής ποιότητας της ζωής σας.

Το ORENCIA χορηγείται για την θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας όταν δεν ανταποκρίνεστε αρκετά καλά στην αγωγή με άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα ή με μια άλλη ομάδα φαρμάκων, που ονομάζονται αναστολείς του 'παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)'. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα φάρμακο που ονομάζεται μεθοτρεξάτη. Το ORENCIA μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί μαζί με μεθοτρεξάτη για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που είναι υψηλής ενεργότητας και εξελισσόμενη και δεν έχει αντιμετωπιστεί προγενέστερα με μεθοτρεξάτη.

Το ORENCIA χρησιμοποιείται προκειμένου:

- να επιβραδύνει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας
- να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του σώματός σας

### Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, που συνήθως συνοδεύεται από ψωρίαση, μία φλεγμονώδη νόσο του δέρματος. Εάν έχετε ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα, θα σας χορηγηθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας χορηγηθεί το ORENCIA για:

- Τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας.
- Την επιβράδυνση της βλάβης στα οστά και τις αρθρώσεις σας.
- Τη βελτίωση της σωματικής σας λειτουργικότητας και της ικανότητάς σας να εκτελείτε συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες.

Το ORENCIA χορηγείται για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

### Πολυαρθρική Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα

Η πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα είναι μια μακροχρόνια φλεγμονώδης πάθηση που επηρεάζει μια ή περισσότερες αρθρώσεις σε παιδιά και εφήβους.

Το ενέσιμο διάλυμα ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 17 ετών όταν ένα προηγούμενο τροποποιητικό της νόσου φάρμακο δεν έχει δράσει καλά ή δεν είναι κατάλληλο για αυτά τα άτομα. Το ORENCIA χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, αν και το ORENCIA μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα σε περίπτωση που η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.

Το ORENCIA χρησιμοποιείται προκειμένου:

- να επιβραδύνει τη βλάβη στις αρθρώσεις
- να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του σώματος
- να βελτιώσει άλλα σημεία και συμπτώματα της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ORENCIA**

### **Μην χρησιμοποιήσετε το ORENCIA:**

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στο abatacept ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- **σε περίπτωση σοβαρής ή μη ελεγχόμενης λοίμωξης**, μη ξεκινήσετε θεραπεία με το ORENCIA. Η παρουσία λοίμωξης θα μπορούσε να σας θέσει σε κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από το ORENCIA.

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας:

- **σε περίπτωση που έχετε αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αδιαθεσία, διόγκωση ή εξάνθημα του δέρματος, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**
- εάν εσείς, ο/η σύντροφος ή ο φροντιστής σας παρατηρήσετε **νεοεμφανιζόμενα ή επιδεινούμενα νευρολογικά συμπτώματα** όπως, μεταξύ άλλων, γενικευμένη μυϊκή αδυναμία, διαταραχή της όρασης, δυσκολίες στην ομιλία, **αλλαγή στον τρόπο που βαδίζετε ή πρόβλημα με την ισορροπία σας, αλλαγές στη σκέψη, στη μνήμη και στον προσανατολισμό** που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές προσωπικότητας, **επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** γιατί μπορεί να πρόκειται για συμπτώματα μιας πολύ σπάνιας, σοβαρής και ενδεχομένως θανατηφόρας λοίμωξης του εγκεφάλου που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML).
- **σε περίπτωση που έχετε οποιοδήποτε είδος λοίμωξης**, περιλαμβανομένης της μακροχρόνιας ή εντοπισμένης λοίμωξης, **εάν υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις ή εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης (π.χ. πυρετό, αίσθημα κακουχίας, προβλήματα στα δόντια), είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας.** Το ORENCIA μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας για την καταπολέμηση λοιμώξεων και η θεραπεία μπορεί να σας αυξήσει την πιθανότητα να αναπτύξετε λοιμώξεις ή να επιδεινώσει τυχόν λοίμωξη που ήδη έχετε.
- **σε περίπτωση που είχατε φυματίωση (TB) ή έχετε συμπτώματα φυματίωσης** (επίμονο βήχα, απώλεια βάρους, νωθρότητα, ήπιο πυρετό) **ενημερώστε το γιατρό σας.** Προτού χρησιμοποιήσετε το ORENCIA, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για φυματίωση ή θα διενεργήσει δερματική εξέταση.
- **σε περίπτωση που έχετε ιογενή ηπατίτιδα** ενημερώστε το γιατρό σας. Προτού χρησιμοποιήσετε το ORENCIA, ο γιατρός σας μπορεί να σας εξετάσει για ηπατίτιδα.
- **σε περίπτωση που έχετε καρκίνο**, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν είναι δυνατή παρά ταύτα η χορήγηση ORENCIA σε σας.
- Μελέτες έχουν καταδείξει αυξημένο κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA. Συζητήστε με τον γιατρό σας με ποιους τρόπους μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος που διατρέχετε για καρκίνο του δέρματος. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να πραγματοποιείτε τακτικές δερματικές εξετάσεις όσο λαμβάνετε το ORENCIA. Εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του δέρματός σας ή εξογκώματα στο δέρμα σας κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- **σε περίπτωση που εμβολιασθήκατε πρόσφατα ή σχεδιάζετε να εμβολιασθείτε, ενημερώστε το γιατρό σας.** Ορισμένα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το ORENCIA. **Ενημερώστε το γιατρό σας προτού σας δοθεί οποιοδήποτε εμβόλιο.** Ορισμένοι εμβολιασμοί ενδέχεται να προκαλέσουν λοιμώξεις που οφείλονται στο εμβόλιο. Εάν λάβατε το ORENCIA ενόσω ήσασταν έγκυος, το μωρό σας ενδέχεται να διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο μίας τέτοιας λοίμωξης για διάστημα έως 14 εβδομάδων κατά προσέγγιση μετά την τελευταία δόση που λάβατε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς και τους άλλους επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν το μωρό σας ότι χρησιμοποιήσατε το ORENCIA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας έτσι ώστε να μπορούν να αποφασίσουν πότε θα πρέπει να λάβει το μωρό σας οποιοδήποτε εμβόλιο.

Ο γιατρός σας πιθανόν επίσης να διενεργήσει εξετάσεις για να εκτιμήσει τις τιμές του αίματός σας.

## Παιδιά και έφηβοι

Το ενέσιμο διάλυμα ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 2 ετών. Επομένως, η χρήση του ενέσιμου διαλύματος ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα δε συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

## Άλλα φάρμακα και ORENCIA

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. **Το ORENCIA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται** με βιολογικά φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, περιλαμβανομένων των αναστολέων TNF όπως adalimumab, etanercept και infliximab. Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για τη σύσταση συγχορήγησης με το anakinra και το rituximab.

**Το ORENCIA μπορεί να χρησιμοποιηθεί** με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, όπως στεροειδή ή αναλγητικά, περιλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων όπως η ιβουπροφένη ή η δικλοφενάκη. Ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για ενημέρωση προτού πάρετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο ενώ χρησιμοποιείτε το ORENCIA.

### **Κύηση και θηλασμός**

Οι επιδράσεις του ORENCIA στην εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστές, επομένως μη χρησιμοποιείτε το ORENCIA εάν είστε έγκυος εκτός εάν το συστήσει ειδικά ο γιατρός σας.

- εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (προγραμματισμό αναπαραγωγής) ενώ λαμβάνετε ORENCIA και για διάστημα έως και 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευθεί σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους.
- εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια χρήσης του ORENCIA, ενημερώστε το γιατρό σας.

Εάν λάβατε το ORENCIA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, το μωρό σας ενδέχεται να διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς και τους άλλους επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν το μωρό σας ότι χρησιμοποίησατε το ORENCIA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας προτού το μωρό λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην παράγραφο για τον εμβολιασμό).

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το ORENCIA, εισέρχεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε περίπτωση που λαμβάνετε ORENCIA **πρέπει να διακόψετε το θηλασμό** και για διάστημα 14 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η χρήση του ORENCIA δεν αναμένεται να επηρεάζει την ικανότητα να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Όμως σε περίπτωση που αισθάνεστε κόπωση ή αδιαθεσία μετά τη λήψη του ORENCIA, δεν πρέπει να οδηγήσετε, να κάνετε ποδήλατο ή να χειρισθείτε οποιοδήποτε μηχανήμα.

### **Το ORENCIA περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, που σημαίνει ότι ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ORENCIA**

Πάντοτε να χρησιμοποιείται το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το ενέσιμο διάλυμα ORENCIA ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση).

### **Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες**

Η συνιστώμενη δόση ORENCIA για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα είναι 125 mg χορηγούμενα κάθε εβδομάδα ανεξάρτητα από το βάρος.

Ο γιατρός σας μπορεί να ξεκινήσει τη θεραπεία σας με ORENCIA με ή χωρίς εφάπαξ δόση κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (σας χορηγείται σε μια φλέβα, συνήθως στο βραχίονά σας, για διάστημα 30 λεπτών). Εάν χορηγηθεί μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση για την έναρξη της θεραπείας, η πρώτη υποδόρια ένεση ORENCIA πρέπει να δοθεί εντός μιας ημέρας από την ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενη από εβδομαδιαίες υποδόριες ενέσεις 125mg.

Το ORENCIA μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ενήλικες ηλικίας άνω των 65 ετών χωρίς μεταβολή της δόσης.

### Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Για ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, η συνιστώμενη εβδομαδιαία δόση του ενέσιμου διαλύματος ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

| <b>Εβδομαδιαία δόση του ORENCIA</b> |             |
|-------------------------------------|-------------|
| <b>Σωματικό βάρος Ασθενούς</b>      | <b>Δόση</b> |
| 10 kg έως λιγότερο από 25 kg        | 50 mg       |
| 25 kg έως λιγότερο από 50 kg        | 87,5 mg     |
| 50 kg ή μεγαλύτερο                  | 125 mg      |

Εάν είστε ήδη σε ενδοφλέβια θεραπεία με ORENCIA και επιθυμείτε να μεταβείτε σε υποδορίως χορηγούμενο ORENCIA, θα πρέπει να λάβετε υποδόρια ένεση αντί της επόμενης ενδοφλέβιας έγχυσης, η οποία θα ακολουθείται από εβδομαδιαίες υποδόριες ενέσεις ORENCIA.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τη διάρκεια της θεραπείας και ποια άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων άλλων τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων, εάν υπάρχουν, μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε ενώ λαμβάνετε ORENCIA.

Κατά την έναρξη της θεραπείας, το ORENCIA μπορεί να σας το χορηγήσει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας. Ωστόσο, εσείς και ο γιατρός σας μπορείτε να αποφασίσετε να κάνετε την ένεση του ORENCIA μόνος σας. Σε αυτήν την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε πώς να χορηγείτε την ένεση ORENCIA στον εαυτό σας.

Συζητήστε με το γιατρό σας αν έχετε οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με την αυτοχορήγηση ενέσεων. Θα βρείτε αναλυτικές οδηγίες για την προετοιμασία και χορήγηση του ORENCIA στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης (βλ. "Σημαντικές οδηγίες χρήσης").

### Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση ORENCIA από την κανονική

Αν συμβεί αυτό, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως, ο οποίος θα σας παρακολουθήσει για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών, και θα αντιμετωπίσει αυτά τα συμπτώματα εφόσον χρειασθεί.

### Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το ORENCIA

Να σημειώνετε την επόμενη δόση σας. Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το ORENCIA αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Σε περίπτωση που παραλείψετε να πάρετε τη δόση σας εντός τριών ημερών από τον καθορισμένο χρόνο της, πάρετε τη δόση σας αμέσως μόλις το θυμηθείτε και στη συνέχεια ακολουθείστε το αρχικό πρόγραμμα χορήγησης την ημέρα της επιλογής σας. Εάν παραλείψετε να πάρετε τη δόση σας για περισσότερο από τρεις ημέρες, ρωτήστε το γιατρό σας πότε να πάρετε την επόμενη δόση.

### Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το ORENCIA

Η απόφαση για διακοπή του ORENCIA πρέπει να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, **ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό, ή το νοσοκόμο σας.**

## 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες με το ORENCIA είναι λοιμώξεις των ανώτερων αεραγωγών (περιλαμβάνονται λοιμώξεις της μύτης και του λαιμού), πονοκέφαλος και ναυτία, όπως παρατίθενται κατωτέρω. Το ORENCIA μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, που ενδεχομένως να απαιτήσουν θεραπεία.

**Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** περιλαμβάνουν σοβαρές λοιμώξεις, κακοήθειες νόσους (καρκίνος) και αλλεργικές αντιδράσεις όπως παρατίθενται κατωτέρω.

**Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης
- οίδημα του προσώπου, των χεριών ή των ποδιών
- πρόβλημα στην αναπνοή και την κατάποση
- πυρετός, επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα

**Ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- αίσθημα γενικής αδιαθεσίας, προβλήματα στα δόντια, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, επώδυνο δερματικό εξάνθημα, επώδυνες φλύκταινες στο δέρμα, βήχα.

Τα συμπτώματα που περιγράφονται πιο πάνω μπορεί να είναι σημεία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, το σύνολο των οποίων έχει παρατηρηθεί με το ORENCIA σε κλινικές μελέτες ενηλίκων.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών:

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 χρήστες στους 10):

- λοιμώξεις των ανώτερων αεραγωγών (περιλαμβανομένων των λοιμώξεων της μύτης του λαιμού και των παραρρινίων κόλπων).

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 χρήστη στους 10):

- λοιμώξεις των πνευμόνων, ουρολοιμώξεις, επώδυνες φλύκταινες του δέρματος (έρπης), Γριπώδης συνδρομή
- πονοκέφαλος, ζάλη
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- βήχας
- κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έλκη του στόματος, έμετος
- εξάνθημα
- κόπωση, αδυναμία, αντιδράσεις της θέσης ένεσης
- μη φυσιολογικές εξετάσεις ήπατος

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 χρήστη στους 100):

- λοίμωξη των δοντιών, ονυχομυκητίαση, λοίμωξη των μυών, λοίμωξη μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, συλλογή πύου κάτω από το δέρμα, λοίμωξη των νεφρών, ωτίτιδα
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων
- καρκίνος του δέρματος, δερματικοί ακροχορδόνες
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων
- αλλεργικές αντιδράσεις
- κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή του ύπνου
- ημικρανία
- μούδιασμα
- ξηροφθαλμία, μειωμένη όραση
- φλεγμονή των ματιών
- αίσθημα παλμών, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, αργός καρδιακός ρυθμός
- υπόταση, εξάψεις, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, έξαψη
- δυσκολία στην αναπνοή, συριγμός, λαχάνιασμα, οξεία επιδείνωση πνευμονοπάθειας που ονομάζεται χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)
- συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού
- ρινίτιδα
- αυξημένη τάση εκχυμώσεων, ξηροδερμία, ψωρίαση, ερυθρότητα του δέρματος, υπερβολική εφίδρωση, ακμή
- απώλεια μαλλιών, κνησμός κνίδωση
- επώδυνες αρθρώσεις

- πόνος στα άκρα
- έλλειψη έμμηνου ρύσης, υπερβολική έμμηνος ρύση
- συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, αυξημένο βάρος

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 χρήστη στους 1000):

- φυματίωση
- φλεγμονή της μήτρας, των σαλπινγίων και/ή των ωοθηκών
- λοίμωξη του γαστρεντερικού συστήματος
- καρκίνος των λευκοκυττάρων, καρκίνος των πνευμόνων

#### Παιδιά και έφηβοι με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε παιδιά και εφήβους με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα είναι όμοιες με αυτές που εμφανίστηκαν σε ενήλικες όπως περιγράφεται παραπάνω, με τις ακόλουθες διαφορές:

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 χρήστη στους 10):

- λοίμωξη των ανωτέρων αεραγωγών (συμπεριλαμβανομένων της μύτης, των παραρρίνιων κοιλοτήτων και του λαιμού)
- πυρετός

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 χρήστη στους 100):

- αίμα στα ούρα
- λοίμωξη των ώτων.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το ORENCIA**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά το EXP και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν το υγρό είναι νεφελώδες ή αποχρωματισμένο, ή υπάρχουν μεγάλα σωματίδια. Το υγρό θα πρέπει να είναι διαυγές έως υποκίτρινο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το ORENCIA

#### ORENCIA 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

- Η δραστική ουσία είναι το abatacept
- Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 50 mg abatacept σε 0,4 ml.

#### ORENCIA 87,5 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

- Η δραστική ουσία είναι το abatacept
- Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 87,5 mg abatacept σε 0,7 ml.

#### ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

- Η δραστική ουσία είναι το abatacept
- Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 125 mg abatacept σε ένα ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι σουκρόζη, πολοξαμερές 188, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο και ύδωρ για ενέσιμα (βλέπε παράγραφο 2 «Το ORENCIA περιέχει νάτριο»).

### Εμφάνιση του ORENCIA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το ενέσιμο διάλυμα ORENCIA (ένεση) είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

Το ORENCIA διατίθεται στις εξής συσκευασίες:

#### ORENCIA 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με λευκό έμβολο

- συσκευασία 4 προγεμισμένων συριγγών με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας.

#### ORENCIA 87,5 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με γαλάζιο έμβολο

- συσκευασία 4 προγεμισμένων συριγγών με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

#### ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με πορτοκαλί έμβολο

- συσκευασίες 1 ή 4 προγεμισμένων συριγγών και πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 12 προγεμισμένες σύριγγες (3 συσκευασίες των 4).
- συσκευασίες 1, 3 ή 4 προγεμισμένων συριγγών με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας και πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 12 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας (3 συσκευασίες των 4).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11  
[medicalinfo.belgium@bms.com](mailto:medicalinfo.belgium@bms.com)

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: + 370 52 369140  
[medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com)

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: + 359 2 4942 480  
[medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com](mailto: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](mailto:medicalinfo.belgium@bms.com)

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111  
[medinfo.czech@bms.com](mailto:medinfo.czech@bms.com)

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9797  
[Medinfo.hungary@bms.com](mailto:Medinfo.hungary@bms.com)

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark  
Tlf: + 45 45 93 05 06  
[medinfo.denmark@bms.com](mailto:medinfo.denmark@bms.com)

**Malta**

A.M. Mangion Ltd  
Tel: + 356 23976333  
[pv@ammangion.com](mailto:pv@ammangion.com)

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)  
[medwiss.info@bms.com](mailto:medwiss.info@bms.com)

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222  
[medischeafdeling@bms.com](mailto:medischeafdeling@bms.com)

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: + 372 640 1030  
[medinfo.estonia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.estonia@swixxbiopharma.com)

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway AS  
Tlf: + 47 67 55 53 50  
[medinfo.norway@bms.com](mailto:medinfo.norway@bms.com)

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300  
[medinfo.greece@bms.com](mailto:medinfo.greece@bms.com)

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30  
[medinfo.austria@bms.com](mailto:medinfo.austria@bms.com)

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00  
[informacion.medica@bms.com](mailto:informacion.medica@bms.com)

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 2606400  
[informacja.medyczna@bms.com](mailto:informacja.medyczna@bms.com)

**France**

Bristol-Myers Squibb SAS  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96  
[infomed@bms.com](mailto:infomed@bms.com)

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00  
[portugal.medinfo@bms.com](mailto:portugal.medinfo@bms.com)

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: + 385 1 2078 500  
[medinfo.croatia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.croatia@swixxbiopharma.com)

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)  
[medical.information@bms.com](mailto:medical.information@bms.com)

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: + 354 535 7000  
[medical.information@bms.com](mailto:medical.information@bms.com)

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61  
[medicalinformation.italia@bms.com](mailto:medicalinformation.italia@bms.com)

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)  
[medinfo.greece@bms.com](mailto:medinfo.greece@bms.com)

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: + 371 66164750  
[medinfo.latvia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.latvia@swixxbiopharma.com)

**România**

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 19  
[medinfo.romania@bms.com](mailto:medinfo.romania@bms.com)

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: + 386 1 2355 100  
[medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com)

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600  
[medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com)

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230  
[medinfo.finland@bms.com](mailto:medinfo.finland@bms.com)

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag  
Tel: + 46 8 704 71 00  
[medinfo.sweden@bms.com](mailto:medinfo.sweden@bms.com)

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

**Σημαντικές οδηγίες χρήσης. Διαβάστε προσεκτικά.**

**ΤΡΟΠΟΣ ΧΡΗΣΗΣ**

ORENCIA 50 mg

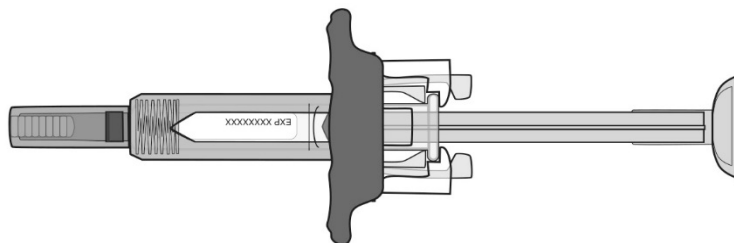
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

Abatacept

Υποδόρια χρήση



**Διαβάστε αυτές τις οδηγίες προτού χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα ORENCIA.**

Πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα για πρώτη φορά, βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας, σας έχει δείξει τον σωστό τρόπο χρήσης.

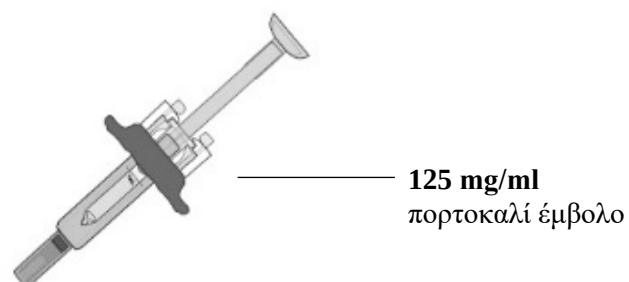
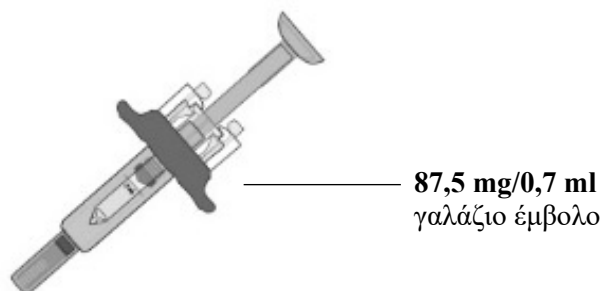
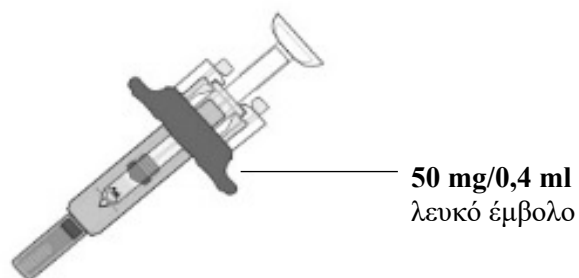
**Φυλάσσετε στο ψυγείο έως ότου είστε έτοιμοι να τη χρησιμοποιήσετε. ΜΗΝ ΚΑΤΑΨΥΧΕΤΕ.**

**Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με αυτό το προϊόν, διαβάστε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.**

### **ΠΡΟΤΟΥ ΞΕΚΙΝΗΣΕΤΕ:**

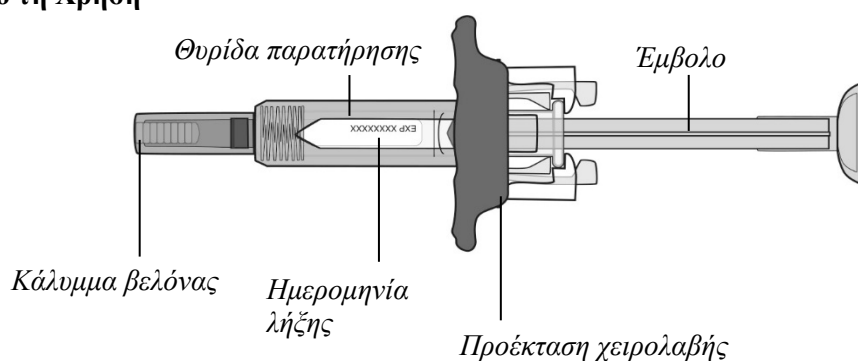
**Εξοικειωθείτε με την προγεμισμένη Σύριγγα**

Υπάρχουν **3** τύποι προγεμισμένης σύριγγας:

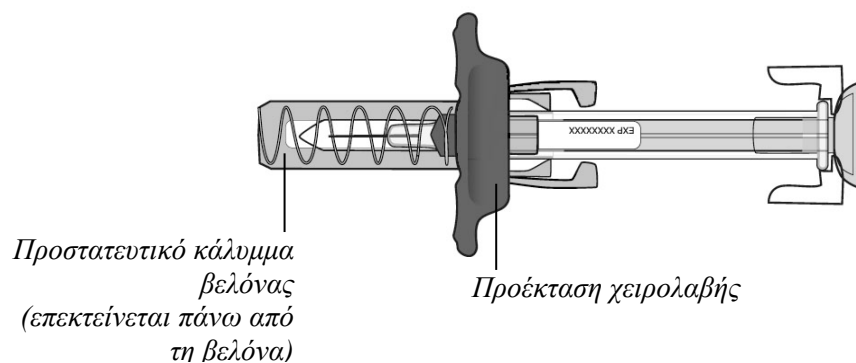


Ο τύπος της προγεμισμένης σύριγγας που θα πάρετε εξαρτάται από τη δόση που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας. Παρακάτω παρουσιάζεται η προγεμισμένη σύριγγα των 125 mg/ml.

**Πριν από τη Χρήση**



## Μετά τη Χρήση



Η προγεμισμένη σύριγγα έχει **προέκταση χειρολαβής** που διευκολύνει στο κράτημα της σύριγγας και τη χορήγηση της ένεσης, καθώς και **προστατευτικό κάλυμμα βελόνας** το οποίο καλύπτει αυτόματα τη βελόνα μετά από την ολοκλήρωση της ένεσης.



**ΜΗΝ** αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας μέχρι τη στιγμή που είστε έτοιμοι να χορηγήσετε την ένεση.  
**Ποτέ ΜΗΝ ΤΡΑΒΑΤΕ** πίσω το έμβολο.

Ποτέ **ΜΗΝ ΤΟΠΟΘΕΤΕΙΤΕ ΞΑΝΑ ΤΟ ΚΑΛΥΜΜΑ** στην προγεμισμένη σύριγγα, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη, να λυγίσει ή να σπάσει τη βελόνα.

Κρατάτε πάντα τη σύριγγα από το σώμα της.

Προχωρήστε στο Βήμα 1

### Βήμα 1: Προετοιμασία για την Ένεση του ORENCIA

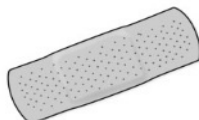
**Συγκεντρώστε τα υλικά για την ένεσή σας σε μία καθαρή, επίπεδη επιφάνεια.**

Στη συσκευασία περιλαμβάνεται μόνο η προγεμισμένη σύριγγα:

- Βαμβάκι με οινόπνευμα



- Αυτοκόλλητος επίδεσμος



- Κομμάτι βαμβάκι ή γάζα



- Προγεμισμένη σύριγγα με παθητικό προστατευτικό βελόνας UltraSafe



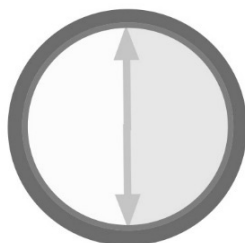
- Δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων

#### **Αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα να ζεσταθεί.**

Βγάλτε μία προγεμισμένη σύριγγα από το ψυγείο και περιμένετε **30 λεπτά** ώστε να επανέλθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

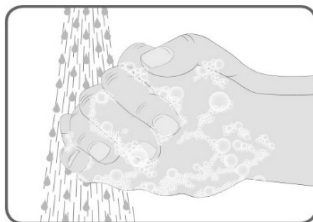
- **Μην** επιταχύνετε με κανένα τρόπο τη διαδικασία της θέρμανσης, όπως για παράδειγμα με τη χρήση φούρνου μικροκυμάτων ή ζεστού νερού.
- **Μην** αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας από την προγεμισμένη σύριγγα ενώ περιμένετε να φτάσει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

**Περιμένετε**



**30 λεπτά**

**Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό για να προετοιμαστείτε για την ένεση.**

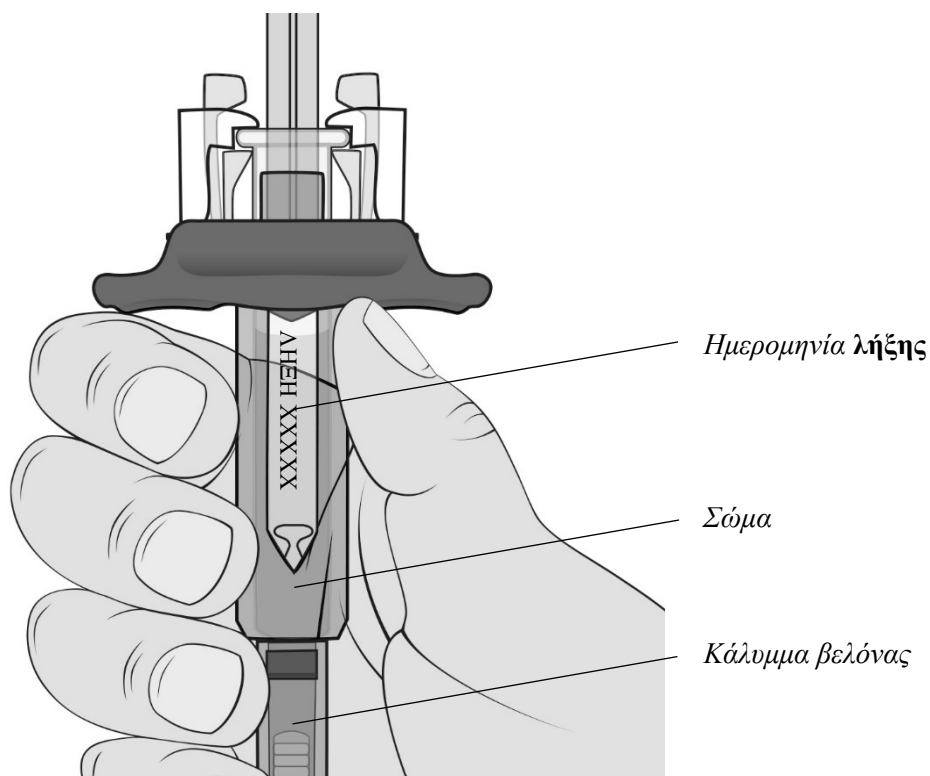


Προχωρήστε στο Βήμα 2

#### **Βήμα 2: Ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα**

Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα από το σώμα με το κάλυμμα της βελόνας στραμμένο προς τα κάτω όπως φαίνεται στην εικόνα.

- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα.  
**Μην** τη χρησιμοποιήσετε μετά την παρέλευση της ημερομηνίας λήξης.
- Ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα για τυχόν βλάβη.  
**Μην** τη χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζει ρωγμές ή είναι σπασμένη.

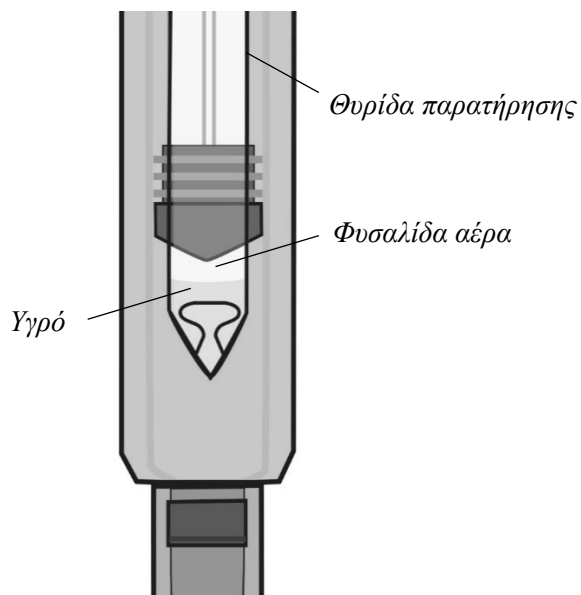


#### **Ελέγξτε το υγρό**

**Ελέγξτε το υγρό** στην προγεμισμένη σύριγγα μέσω της θυρίδας παρατήρησης. Πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως ωχρό κίτρινο.

Ενδέχεται να δείτε μία μικρή φυσαλίδα αέρα. **Μην** προσπαθήσετε να την απομακρύνετε.

**Μην χορηγείτε την ένεση εάν το υγρό είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια.**

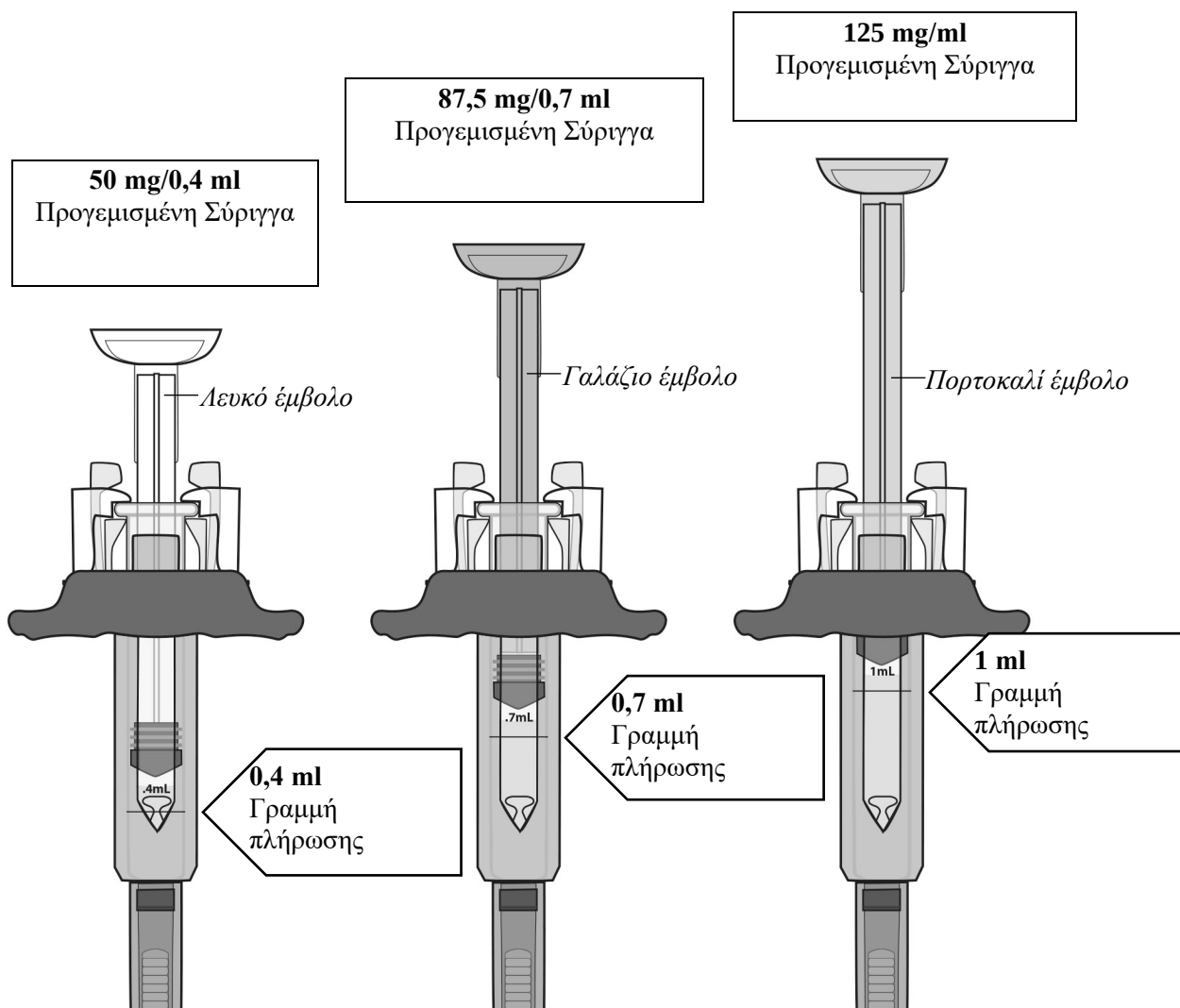


Σημείωση: στην εικόνα απεικονίζεται η προγεμισμένη σύριγγα των 50 mg

Προχωρήστε στο Βήμα 3

### Βήμα 3: Ελέγξτε τη δόση στην προγεμισμένη Σύριγγα

Κρατήστε τη σύριγγα στο επίπεδο των ματιών. Κοιτάξτε προσεκτικά για να βεβαιωθείτε ότι η ποσότητα του υγρού στην προγεμισμένη σύριγγα βρίσκεται **ακριβώς στο επίπεδο της γραμμής πλήρωσης** για τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί ή αμέσως πάνω από αυτή:



**Μη χρησιμοποιείτε** την προγεμισμένη σύριγγα εάν δεν περιέχει τη σωστή ποσότητα υγρού. Επικοινωνήστε με το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας για περαιτέρω οδηγίες.

Προχωρήστε στο Βήμα 4

#### **Βήμα 4: Επιλογή και Προετοιμασία της Θέσης Ένεσης**

**Επιλέξτε ένα σημείο για την ένεση στην κοιλιακή χώρα, στο πρόσθιο μέρος των μηρών ή στο εξωτερικό του επάνω μέρους του βραχίονα (μόνο εάν χορηγείται από φροντιστή).**

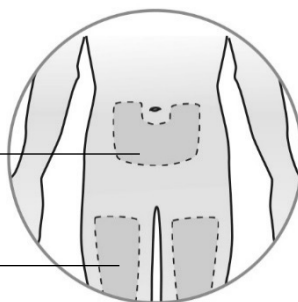
##### **Εναλλάσσετε τη θέση χορήγησης της ένεσης**

- Κάθε εβδομάδα μπορείτε να χρησιμοποιείτε την ίδια περιοχή του σώματός σας, αλλά να χρησιμοποιείτε διαφορετική θέση ένεσης στη συγκεκριμένη περιοχή.
- **Μη** χορηγείτε την ένεση σε περιοχή όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, είναι ερυθρό, φολιδωτό ή σκληρό.  
**Μη** χορηγείτε την ένεση σε περιοχές με ουλές ή ραγάδες.
- Καταγράφετε την ημερομηνία, την ώρα και τη θέση στην οποία χορηγείτε την ένεση.

##### **Περιοχές Ένεσης Αυτοχορήγηση και χορήγηση από Φροντιστή**

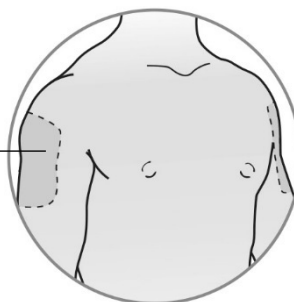
*Κοιλιακή χώρα, αποφύγετε σημεία  
που βρίσκονται εντός 5 cm από  
τον ομφαλό*

*Πρόσθιο τμήμα του  
μηρού*



##### **ΜΟΝΟ φροντιστής**

*Εξωτερικό του επάνω μέρους  
του βραχίονα*



##### **Καθαρίστε απαλά τη θέση της ένεσης**

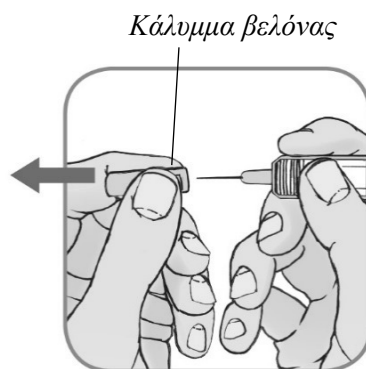
- Καθαρίστε τη θέση της ένεσης χρησιμοποιώντας ένα βαμβάκι με οινόπνευμα και αφήστε το δέρμα σας να στεγνώσει.
- **Μην** αγγίζετε ξανά το σημείο της ένεσης πριν κάνετε την ένεση.
- **Μην** κάνετε αέρα ή μην φυσήξετε στην καθαρή περιοχή.

**Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας** κρατώντας το σώμα της προγεμισμένης σύριγγας με το ένα χέρι και τραβώντας το κάλυμμα με το άλλο χέρι.

**Μην τοποθετείτε ξανά το κάλυμμα στη βελόνα αφότου το έχετε αφαιρέσει.** Μετά τη χορήγηση της ένεσης μπορείτε να απορρίψετε το κάλυμμα στα οικιακά απορρίμματα.

- **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν πέσει κάτω αφότου αφαιρεθεί το κάλυμμα της βελόνας.
- **Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν η βελόνα έχει υποστεί βλάβη ή έχει λυγίσει.

Σημείωση: Είναι φυσιολογικό να παρατηρήσετε μία σταγόνα υγρού να στάζει από τη βελόνα.



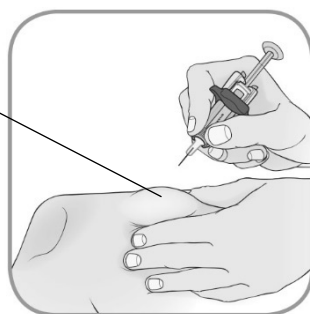
**ΜΗΝ ΤΟΠΟΘΕΤΕΙΤΕ ΞΑΝΑ ΤΟ ΚΑΛΥΜΜΑ** στην προγεμισμένη σύριγγα, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στη βελόνα.

Προχωρήστε στο Βήμα 5

#### **Βήμα 5: Χορηγήστε τη δόση του ORENCIA**

**Κρατήστε το σώμα** της προγεμισμένης σύριγγας με το χέρι σας χρησιμοποιώντας τον αντίχειρα και τον δείκτη. Με το άλλο σας χέρι, **τσιμπήστε και ανασηκώστε την περιοχή του δέρματος που έχετε καθαρίσει.**

*Τσιμπήστε και  
ανασηκώστε το δέρμα*

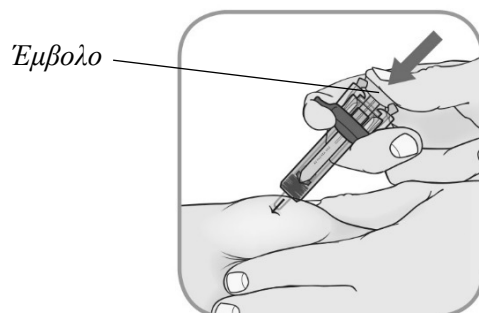


**Εισάγετε τη βελόνα**

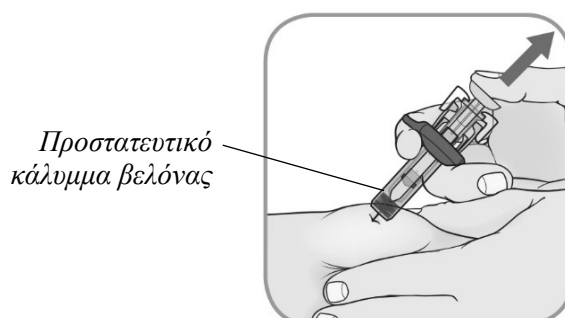
**Εισάγετε απαλά** τη βελόνα στο ανασηκωμένο δέρμα σε γωνία 45°.



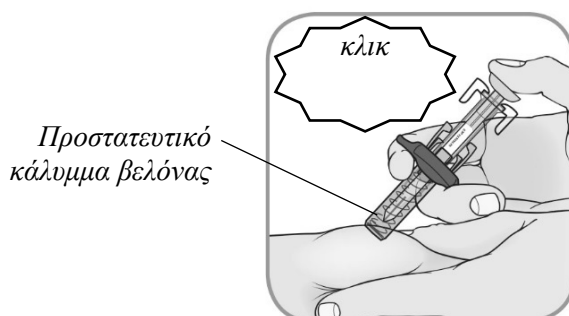
**Ολοκληρώστε ΟΛΑ τα βήματα για να χορηγήσετε την πλήρη δόση του φαρμάκου σας**



**Χορηγήστε την ένεση: πιέστε το έμβολο με τον αντίχειρα έως το τέλος της διαδρομής του.**



**Απελευθερώστε το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας: απομακρύνετε αργά τον αντίχειρα από το έμβολο για να ενεργοποιήσετε το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας.**



**Επιβεβαίωση:** μετά την ολοκλήρωση της ένεσης, **το προστατευτικό κάλυμμα θα καλύψει τη βελόνα** και μπορεί να ακούσετε ένα "κλικ".

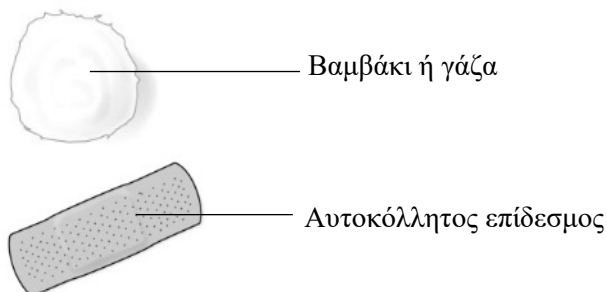
**Απομακρύνετε την προγεμισμένη σύριγγα** από το σημείο της ένεσης και απελευθερώστε το ανασηκωμένο δέρμα.

Προχωρήστε στο Βήμα 6

## Βήμα 6: Μετά την ένεση

### Φροντίδα της θέσης της ένεσης:

- Στη θέση της ένεσης μπορεί να παρατηρήσετε λίγο αίμα. Μπορείτε να πιέσετε ένα κομμάτι βαμβακιού ή γάζας στη θέση της ένεσης.
- **Μην** τρίβετε τη θέση ένεσης.
- Αν χρειάζεται, μπορείτε να καλύψετε τη θέση της ένεσης με ένα αυτοκόλλητο επίδεσμο.



Αμέσως μετά τη χρήση **απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη σύριγγα** σε περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων. Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το φαρμακοποιό σας.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την απόρριψη ανατρέξτε στο **Φύλλο Οδηγιών Χρήσης**.

Εάν η ένεσή σας χορηγείται από έναν φροντιστή, το άτομο αυτό θα πρέπει επίσης να χειρίζεται προσεκτικά τη σύριγγα για να αποφευχθεί ακούσιο τρύπημα από τη βελόνα και η πιθανότητα μετάδοσης λοίμωξης.

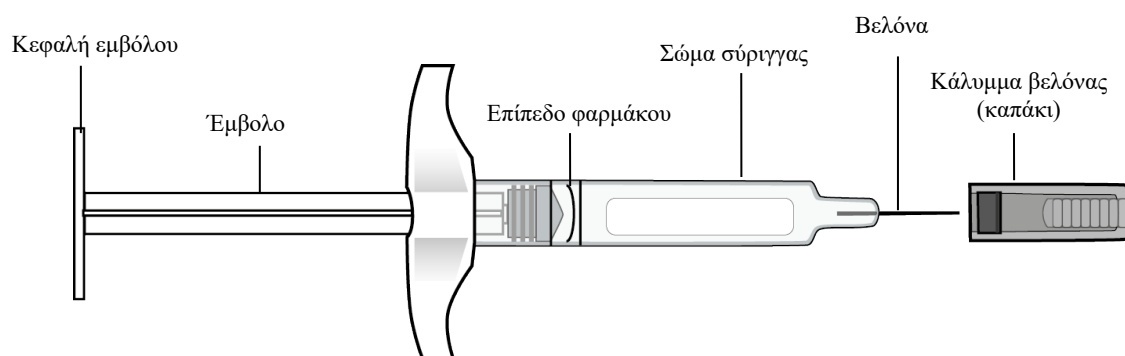
**Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο και τον περιέκτη απόρριψης σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.**

## Σημαντικές οδηγίες χρήσης

Παρακαλείσθε να διαβάσετε τις οδηγίες προσεκτικά και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος θα σας δείξουν πως να χορηγείτε την ένεση ORENCIA χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη σύριγγα.

Μην επιχειρήσετε να κάνετε μόνος σας την ένεση μέχρι να είστε βέβαιος ότι έχετε κατανοήσει τον τρόπο προετοιμασίας και χορήγησης της ένεσης. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, μπορείτε να κάνετε μόνος σας την ένεση, ή μπορεί να σας τη χορηγήσει άλλο άτομο, για παράδειγμα ένα μέλος της οικογένειας ή ένας φίλος.



Εικόνα 1

### Πριν να ξεκινήσετε – Τι πρέπει και τι δεν πρέπει να κάνετε

#### Τι πρέπει να κάνετε

- ✓ Να χειρίζεστε πάντα τη σύριγγα του ORENCIA προσεκτικά, ειδικά όταν βρίσκεστε κοντά σε άλλους ανθρώπους και παιδιά.
  - ✓ Κρατάτε πάντα τη σύριγγα από το σώμα της.
  - ✓ Φυλάξτε τις αχρησιμοποίητες σύριγγες στο ψυγείο στην αρχική τους συσκευασία.
  - ✓ Έχετε τα πρόσθετα απαραίτητα υλικά για την ένεση έτοιμα πριν από τη χορήγηση.
    - ☑ **Κατάλογος ελέγχου υλικών:** επίθεμα με οινόπνευμα, βαμβάκι ή γάζα, αυτοκόλλητος επίδεσμος, περιέκτης απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων
- Οι περιέκτες απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων είναι ειδικοί κάδοι απορριμμάτων ανθεκτικοί σε τρυπήματα που μπορούν να αγοραστούν σε πολλά καταστήματα λιανικής πώλησης.

#### Τι δεν πρέπει να κάνετε

- ✗ Μην αφαιρείτε το κάλυμμα (καπάκι) της σύριγγας μέχρι να είστε έτοιμοι για την ένεση.
- ✗ Μην τραβάτε πίσω το έμβολο σε οποιαδήποτε στιγμή.
- ✗ Μην ανακινείτε τη σύριγγα, καθώς μπορεί να προκληθεί ζημιά στο φάρμακο ORENCIA.
- ✗ ΜΗΝ επαναποθετείτε το κάλυμμα στη βελόνα.

## ΒΗΜΑ 1: Ετοιμάστε τη σύριγγα

### A. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης και τον αριθμό της παρτίδας που αναγράφεται στη συσκευασία

- Η ημερομηνία λήξης αναγράφεται στο κουτί ORENCIA και πάνω σε κάθε σύριγγα.
- Μην χρησιμοποιείτε τις σύριγγες μετά την παρέλευση της ημερομηνίας λήξης. Συμβουλευτείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

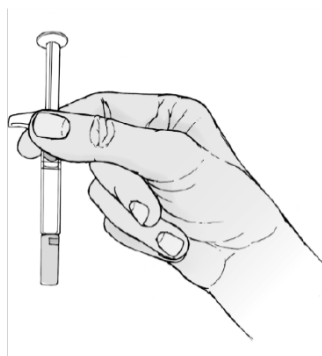
### B. Αφήστε τη σύριγγα να ζεσταθεί

- Βρείτε ένα άνετο χώρο με καθαρή, επίπεδη επιφάνεια εργασίας.
- Βγάλτε τη σύριγγα από το ψυγείο. Διατηρήστε τυχόν εναπομείναντες αχρησιμοποίητες σύριγγες στην αρχική τους συσκευασία, στο ψυγείο.
- Ελέγξτε ότι η ημερομηνία λήξης και ο αριθμός της παρτίδας ταιριάζουν με εκείνα που αναγράφονται στο κουτί.

- Ελέγξτε τη σύριγγα για εμφανείς ατέλειες, αλλά **μην** αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας.
- Αφήστε τη σύριγγα σε θερμοκρασία δωματίου για 30 έως 60 λεπτά πριν από τη χορήγηση της ένεσης.
- ✗ **Μην** επιταχύνετε με κανένα τρόπο τη διαδικασία της θέρμανσης, όπως για παράδειγμα με τη χρήση φούρνου μικροκυμάτων ή ζεστού νερού.

#### Γ. Ελέγξτε το υγρό στη σύριγγα

- Κρατήστε τη σύριγγα από το σώμα της με την καλυμμένη βελόνα προς τα κάτω.



Εικόνα 2

- Ελέγξτε το υγρό στη σύριγγα (Εικόνα 2), Το υγρό πρέπει να είναι διαυγές έως υποκίτρινο.
- ✗ **Μην** ενίετε εάν το υγρό είναι νεφελώδες ή αποχρωματισμένο ή υπάρχουν ορατά σωματίδια μέσα σε αυτό.
- Είναι φυσιολογικό να δείτε φυσαλίδα αέρα, και δεν χρειάζεται να την απομακρύνετε. Πρέπει να χορηγηθεί όλο το περιεχόμενο της σύριγγας.

#### Δ. Συγκεντρώστε τα πρόσθετα υλικά και τοποθετήστε τα σε απόσταση που να τα φθάνετε.

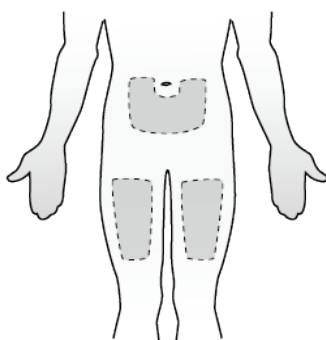
#### Ε. Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια σας με σαπούνι και ζεστό νερό.

#### ΒΗΜΑ 2: Διαλέξτε και ετοιμάστε το σημείο της ένεσης

Έχετε τη σύριγγα έτοιμη προς χρήση αμέσως μετά την προετοιμασία του σημείου που θα κάνετε την ένεση.

#### Α. Επιλέξτε μια περιοχή στο σώμα σας για την ένεση (σημείο της ένεσης)

- Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε:
  - ο το επάνω μέρος του μηρού σας
  - ο την κοιλιακή σας χώρα, εκτός από την περιοχή των 5 cm γύρω από τον ομφαλό (Εικόνα 3).



Εικόνα 3

- Επιλέξτε διαφορετικό σημείο ένεσης για κάθε νέα χορήγηση. Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τον ίδιο μηρό για εβδομαδιαίες χορηγήσεις, εφόσον κάθε σημείο ένεσης είναι περίπου 2,5 cm μακριά από το σημείο που κάνατε την τελευταία ένεση.
- ✗ **Μην** ενίετε σε περιοχές όπου το δέρμα σας είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, είναι ερυθρό, φολιδωτό ή σκληρό. Αποφύγετε περιοχές με ουλές ή ραβδώσεις.

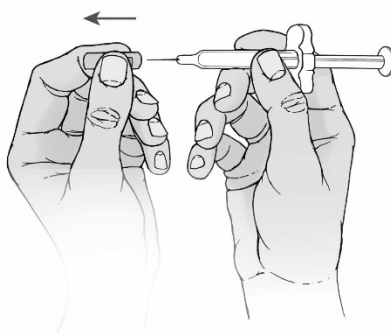
#### **B. Προετοιμάστε το σημείο της ένεσης**

- Απολυμάνετε το σημείο της ένεσης χρησιμοποιώντας ένα επίθεμα με οινόπνευμα κάνοντας κυκλικές κινήσεις.
- Αφήστε το δέρμα σας να στεγνώσει πριν χορηγήσετε την ένεση.
  - ✗ **Μην** αγγίζετε ξανά το σημείο της ένεσης πριν κάνετε την ένεση.
  - ✗ **Μην** κάνετε αέρα ή μην φυσήξετε στην καθαρή περιοχή.

### **ΒΗΜΑ 3: Χορηγήστε την ένεση ORENCIA**

#### **A. Αφαιρέστε το κάλυμμα (καπάκι) της βελόνας μόνο όταν είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.**

- Με το ένα χέρι κρατήστε τη σύριγγα από το σώμα της και με το άλλο χέρι τραβήξτε ευθεία το κάλυμμα της βελόνας (Εικόνα 4).



**Εικόνα 4**

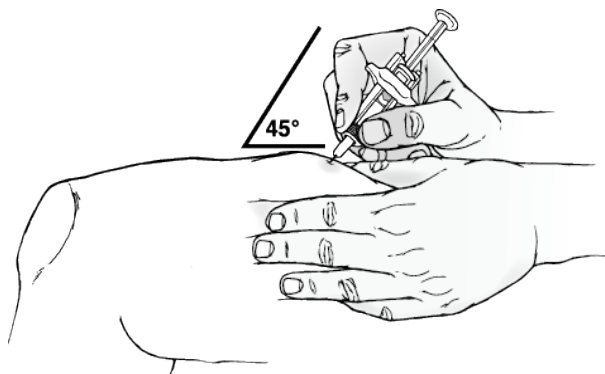
Μπορεί να παρατηρήσετε μια μικρή φυσαλίδα αέρα στο υγρό μέσα στη σύριγγα. Δεν χρειάζεται να απομακρύνετε τη φυσαλίδα.

Μπορεί να παρατηρήσετε μια σταγόνα υγρού να στάζει από τη σύριγγα. Αυτό είναι φυσιολογικό και δεν θα επηρεάσει τη δόση σας.

- ✗ **Μην** αγγίζετε το έμβολο ενώ αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας.
- ✗ **Μην αφαιρείτε το κάλυμμα της σύριγγας μέχρι να είστε έτοιμοι να χορηγήσετε την ένεση ORENCIA.**
- ✗ **Μην** αγγίζετε τη βελόνα ή μην αφήσετε τη βελόνα να αγγίζει οποιαδήποτε επιφάνεια.
- ✗ **Μη** χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα αν πέσει χωρίς το κάλυμμα της βελόνας να είναι στη θέση του.
- ✗ **Μην** τοποθετείτε ξανά το κάλυμμα στη βελόνα αφού το αφαιρέσετε.
- ✗ **Μη** χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν η βελόνα παρουσιάζει ορατά σημεία βλάβης ή έχει λυγίσει.

## B. Τοποθετήστε τη σύριγγα και χορηγήστε το ORENCIA

- Κρατήστε τη σύριγγα από το σώμα της με το ένα χέρι μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη (Εικόνα 5).
  - ✖ **Μην** πιέζετε την κεφαλή του εμβόλου μέχρι να ξεκινήσετε τη χορήγηση της ένεσης.
  - ✖ **Μην** τραβήξετε πίσω το έμβολο σε οποιαδήποτε στιγμή.
- Χρησιμοποιώντας το άλλο χέρι σας, τσιμπήστε απαλά την περιοχή του δέρματος που έχετε καθαρίσει. Κρατήστε το σταθερά.
- Εισάγετε τη βελόνα με μια γρήγορη κίνηση μέσα στο δέρμα σε γωνία 45° μοιρών (Εικόνα 5).



Εικόνα 5



Εικόνα 6

- Χρησιμοποιώντας τον αντίχειρα, σπρώξτε το έμβολο προς τα κάτω, πιέζοντας σταθερά μέχρι το έμβολο να μην πηγαίνει πιο κάτω και μέχρι όλο το φάρμακο να ενεθεί (Εικόνα 6).
- Απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα και ελευθερώστε το δέρμα.
  - ✖ **ΜΗΝ** επανατοποθετείτε το κάλυμμα στη βελόνα.
- Πιέστε ένα κομμάτι βαμβάκι πάνω στο σημείο της ένεσης και κρατήστε το για 10 δευτερόλεπτα.
  - ✖ **Μην** τρίβετε το σημείο της ένεσης. Λίγο αίμα είναι φυσιολογικό.
- Αν χρειάζεται μπορείτε να καλύψετε το σημείο της ένεσης με ένα αυτοκόλλητο επίδεσμο.

## ΒΗΜΑ 4: Απόρριψη της σύριγγας και τήρηση αρχείου

### A. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα σε περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

- Ρωτήστε το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας σχετικά με την εθνική και τοπική νομοθεσία που αφορά την κατάλληλη απόρριψη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βελόνες.
- ✓ **Πάντα** φυλάσσετε τον περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων μακριά από παιδιά και ζώα.
- ✖ **Μην** πετάτε χρησιμοποιημένες σύριγγες στα σκουπίδια σας ή στους κάδους ανακύκλωσης.

### B. Κρατάτε ένα αρχείο των ενέσεών σας

- Σημειώστε την ημερομηνία, την ώρα και το συγκεκριμένο μέρος του σώματός σας που κάνατε την ένεση. Μπορεί επίσης να είναι χρήσιμο να γράψετε τυχόν ερωτήσεις ή προβληματισμούς σχετικά με την ένεση, ώστε να μπορείτε να ρωτήσετε το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**  
**ORENCIA 125 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας**  
abatacept

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το ORENCIA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ORENCIA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ORENCIA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ORENCIA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**1. Τι είναι το ORENCIA και ποια είναι η χρήση του**

Το ORENCIA περιέχει τη δραστική ουσία abatacept, μια πρωτεΐνη που παρασκευάζεται από κυτταροκαλλιέργειες. Το ORENCIA μειώνει την προσβολή των φυσιολογικών ιστών από το ανοσοποιητικό σύστημα, παρεμβαίνοντας στα ανοσοκύτταρα (που ονομάζονται Τ-λεμφοκύτταρα), τα οποία συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Το ORENCIA τροποποιεί επιλεκτικά την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Το ORENCIA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες.

**Ρευματοειδής αρθρίτιδα**

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια μακροχρόνια εξελισσόμενη συστηματική πάθηση, που εφόσον δεν αντιμετωπισθεί, μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες όπως φθορά των αρθρώσεων, αυξημένη αναπηρία και δυσχέρεια στις καθημερινές ασχολίες. Στα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του σώματος προσβάλλει φυσιολογικούς ιστούς του σώματος, επιφέροντας πόνο και διόγκωση των αρθρώσεων. Αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη των αρθρώσεων. Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) επηρεάζει με διαφορετικό τρόπο το κάθε άτομο. Στους περισσότερους ανθρώπους τα συμπτώματα στις αρθρώσεις εξελίσσονται σταδιακά σε διάστημα πολλών ετών. Ωστόσο, σε ορισμένους η ΡΑ μπορεί να παρουσιάσει ταχεία εξέλιξη ενώ άλλοι μπορεί να έχουν ΡΑ για περιορισμένο χρονικό διάστημα και μετά να εισέλθουν σε περίοδο ύφεσης. Η ΡΑ είναι συνήθως μια χρόνια (μακροχρόνια), προοδευτική νόσος. Αυτό σημαίνει ότι ακόμα κι αν είστε σε θεραπεία, είτε εξακολουθείτε να παρουσιάζετε συμπτώματα είτε όχι, η ΡΑ μπορεί να συνεχίζει να βλάπτει τις αρθρώσεις σας. Βρίσκοντας το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα για εσάς, θα μπορέσετε να επιβραδύνετε την εξέλιξη της νόσου, το οποίο μπορεί να συμβάλει στη μείωση της μακροχρόνιας βλάβης των αρθρώσεων, καθώς και του πόνου και της κόπωσης και θα οδηγήσει σε βελτίωση τη συνολικής ποιότητας της ζωής σας.

Το ORENCIA χορηγείται για την θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας όταν δεν ανταποκρίνεστε αρκετά καλά στην αγωγή με άλλα τροποποιητικά της νόσου

φάρμακα ή με μια άλλη ομάδα φαρμάκων, που ονομάζονται αναστολείς του 'παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)'. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα φάρμακο που ονομάζεται μεθοτρεξάτη.

Το ORENCIA μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί μαζί με μεθοτρεξάτη για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που είναι υψηλής ενεργότητας και εξελισσόμενη και δεν έχει αντιμετωπιστεί προγενέστερα με μεθοτρεξάτη.

Το ORENCIA χρησιμοποιείται προκειμένου:

- να επιβραδύνει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας
- να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του σώματός σας

### Ψωριασική Αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, που συνήθως συνοδεύεται από ψωρίαση, μία φλεγμονώδη νόσο του δέρματος. Εάν έχετε ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα, θα σας χορηγηθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας χορηγηθεί το ORENCIA για:

- Τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας.
- Την επιβράδυνση της βλάβης στα οστά και τις αρθρώσεις σας.
- Τη βελτίωση της σωματικής σας λειτουργικότητας και της ικανότητάς σας να εκτελείτε συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες.

Το ORENCIA χορηγείται για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ORENCIA**

### **Μην χρησιμοποιήσετε το ORENCIA:**

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στο abatacept ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- **σε περίπτωση σοβαρής ή μη ελεγχόμενης λοίμωξης**, μη ξεκινήσετε θεραπεία με το ORENCIA. Η παρουσία λοίμωξης θα μπορούσε να σας θέσει σε κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από το ORENCIA.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας:

- **σε περίπτωση που έχετε αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αδιαθεσία, διόγκωση ή εξάνθημα του δέρματος, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**
- εάν εσείς, ο/η σύντροφος ή ο φροντιστής σας παρατηρήσετε **νεοεμφανιζόμενα ή επιδεινούμενα νευρολογικά συμπτώματα** όπως, μεταξύ άλλων, γενικευμένη μυϊκή αδυναμία, διαταραχή της όρασης, δυσκολίες στην ομιλία, **αλλαγή στον τρόπο που βαδίζετε** ή πρόβλημα με την **ισορροπία** σας, **αλλαγές στη σκέψη, στη μνήμη και στον προσανατολισμό** που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές προσωπικότητας, **επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** γιατί μπορεί να πρόκειται για συμπτώματα μιας πολύ σπάνιας, σοβαρής και ενδεχομένως θανατηφόρας λοίμωξης του εγκεφάλου που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML).
- **σε περίπτωση που έχετε οποιοδήποτε είδος λοίμωξης**, περιλαμβανομένης της μακροχρόνιας ή εντοπισμένης λοίμωξης, **εάν υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις ή εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης (π.χ. πυρετό, αίσθημα κακουχίας, προβλήματα στα δόντια), είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας.** Το ORENCIA μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας για την καταπολέμηση λοιμώξεων και η θεραπεία μπορεί να σας αυξήσει την πιθανότητα να αναπτύξετε λοιμώξεις ή να επιδεινώσει τυχόν λοίμωξη που ήδη έχετε.
- **σε περίπτωση που είχατε φυματίωση (ΤΒ)** ή έχετε συμπτώματα φυματίωσης (επίμονο βήχα, απώλεια βάρους, νωθρότητα, ήπιο πυρετό) **ενημερώστε το γιατρό σας.** Προτού

χρησιμοποιήσετε το ORENCIA, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για φυματίωση ή θα διενεργήσει δερματική εξέταση.

- **σε περίπτωση που έχετε ιογενή ηπατίτιδα** ενημερώστε το γιατρό σας. Προτού χρησιμοποιήσετε το ORENCIA, ο γιατρός σας μπορεί να σας εξετάσει για ηπατίτιδα.
- **σε περίπτωση που έχετε καρκίνο**, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν είναι δυνατή παρά ταύτα η χορήγηση ORENCIA σε σας.
- Μελέτες έχουν καταδείξει αυξημένο κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA. Συζητήστε με τον γιατρό σας με ποιους τρόπους μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος που διατρέχετε για καρκίνο του δέρματος. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να πραγματοποιείτε τακτικές δερματικές εξετάσεις όσο λαμβάνετε το ORENCIA. Εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του δέρματός σας ή εξογκώματα στο δέρμα σας κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- **σε περίπτωση που εμβολιαστήκατε πρόσφατα** ή σχεδιάζετε να εμβολιασθείτε, **ενημερώστε το γιατρό σας**. Ορισμένα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το ORENCIA. **Ενημερώστε το γιατρό σας προτού σας δοθεί οποιοδήποτε εμβόλιο**. Ορισμένοι εμβολιασμοί ενδέχεται να προκαλέσουν λοιμώξεις που οφείλονται στο εμβόλιο. Εάν λάβατε το ORENCIA ενόσω ήσασταν έγκυος, το μωρό σας ενδέχεται να διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο μίας τέτοιας λοίμωξης για διάστημα έως 14 εβδομάδων κατά προσέγγιση μετά την τελευταία δόση που λάβατε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς και τους άλλους επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν το μωρό σας ότι χρησιμοποιήσατε το ORENCIA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας έτσι ώστε να μπορούν να αποφασίσουν πότε θα πρέπει να λάβει το μωρό σας οποιοδήποτε εμβόλιο.

Ο γιατρός σας πιθανόν επίσης να διενεργήσει εξετάσεις για να εκτιμήσει τις τιμές του αίματός σας.

### Παιδιά και έφηβοι

Το ενέσιμο διάλυμα ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Επομένως, η χρήση του ενέσιμου διαλύματος ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα δε συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Η κόνις ORENCIA για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση διατίθεται για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω.

Το ενέσιμο διάλυμα ORENCIA σε προγεμισμένη σύριγγα διατίθεται για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω.

### Άλλα φάρμακα και ORENCIA

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

**Το ORENCIA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται** με βιολογικά φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, περιλαμβανομένων των αναστολέων TNF όπως adalimumab, etanercept και infliximab. Δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία που να συστήνουν τη χορήγηση του με anakinra και rituximab.

**Το ORENCIA μπορεί να χρησιμοποιηθεί** με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, όπως στεροειδή ή αναλγητικά, περιλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων όπως η ιβουπροφένη ή η δικλοφενάκη.

Ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για ενημέρωση προτού πάρετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο ενώ χρησιμοποιείτε το ORENCIA.

### Κόηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του ORENCIA στην εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστές, επομένως μη χρησιμοποιείτε το ORENCIA εάν είστε έγκυος εκτός εάν το συστήσει ειδικά ο γιατρός σας.

- εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (προγραμματισμό αναπαραγωγής) ενώ λαμβάνετε ORENCIA και για

διάστημα έως και 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευθεί σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους.

- εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια χρήσης του ORENCIA, ενημερώστε το γιατρό σας.

Εάν λάβατε το ORENCIA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, το μωρό σας ενδέχεται να διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς και τους άλλους επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν το μωρό σας ότι χρησιμοποίησατε το ORENCIA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας προτού το μωρό λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην παράγραφο για τον εμβολιασμό).

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το ORENCIA, εισέρχεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε περίπτωση που λαμβάνετε ORENCIA **πρέπει να διακόψετε το θηλασμό** και για διάστημα 14 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η χρήση του ORENCIA δεν αναμένεται να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Όμως σε περίπτωση που αισθάνεστε κόπωση ή αδιαθεσία μετά τη λήψη του ORENCIA, δεν πρέπει να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε οποιοδήποτε μηχανήμα.

### **Το ORENCIA περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, που σημαίνει ότι ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ORENCIA**

Πάντοτε να χρησιμοποιείται το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το ενέσιμο διάλυμα ORENCIA ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση).

### **Συνιστώμενη δόση**

Η συνιστώμενη δόση ORENCIA για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα είναι 125 mg abatacept χορηγούμενα κάθε εβδομάδα ανεξάρτητα από το βάρος.

Ο γιατρός σας μπορεί να ξεκινήσει τη θεραπεία σας με ORENCIA με ή χωρίς εφάπαξ δόση κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (σας χορηγείται σε μια φλέβα, συνήθως στο βραχίονά σας, για διάστημα 30 λεπτών). Εάν χορηγηθεί μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση για την έναρξη της θεραπείας, η πρώτη υποδόρια ένεση ORENCIA πρέπει να δοθεί εντός μιας ημέρας από την ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενη από εβδομαδιαίες υποδόριες ενέσεις 125mg.

Το ORENCIA μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ενήλικες ηλικίας άνω των 65 ετών χωρίς μεταβολή της δόσης.

Εάν είστε ήδη σε ενδοφλέβια θεραπεία με ORENCIA και επιθυμείτε να μεταβείτε σε υποδορίως χορηγούμενο ORENCIA, θα πρέπει να λάβετε υποδόρια ένεση αντί της επόμενης ενδοφλέβιας έγχυσης, η οποία θα ακολουθείται από εβδομαδιαίες υποδόριες ενέσεις ORENCIA.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τη διάρκεια της θεραπείας και ποια άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων άλλων τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων, εάν υπάρχουν, μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε ενώ λαμβάνετε ORENCIA.

Κατά την έναρξη της θεραπείας, το ORENCIA μπορεί να σας το χορηγήσει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας. Ωστόσο, εσείς και ο γιατρός σας μπορείτε να αποφασίσετε να κάνετε την ένεση του ORENCIA μόνος σας. Σε αυτήν την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε πώς να χορηγείτε την ένεση ORENCIA στον εαυτό σας.

Συζητείστε με το γιατρό σας αν έχετε οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με την αυτοχορήγηση ενέσεων. Αναλυτικές οδηγίες για την παρασκευή και χορήγηση του ORENCIA θα βρείτε στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης (βλ. «**Σημαντικές οδηγίες χρήσης**»).

#### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση ORENCIA από την κανονική**

Αν συμβεί αυτό, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως, ο οποίος θα σας παρακολουθήσει για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών, και θα αντιμετωπίσει αυτά τα συμπτώματα εφόσον χρειασθεί.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το ORENCIA**

Να σημειώνετε την επόμενη δόση σας. Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το ORENCIA αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Σε περίπτωση που παραλείψετε να πάρετε τη δόση σας εντός τριών ημερών από τον καθορισμένο χρόνο της, πάρετε τη δόση σας αμέσως μόλις το θυμηθείτε και στη συνέχεια ακολουθείστε το αρχικό πρόγραμμα χορήγησης την ημέρα της επιλογής σας. Εάν παραλείψετε να πάρετε τη δόση σας για περισσότερο από τρεις ημέρες, ρωτήστε το γιατρό σας πότε να πάρετε την επόμενη δόση.

#### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το ORENCIA**

Η απόφαση για διακοπή του ORENCIA πρέπει να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, **ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό, ή το νοσοκόμο σας.**

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες με το ORENCIA είναι λοιμώξεις των ανώτερων αεραγωγών (περιλαμβάνονται λοιμώξεις της μύτης και του λαιμού), πονοκέφαλος και ναυτία, όπως παρατίθενται κατωτέρω. Το ORENCIA μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, που ενδεχομένως να απαιτήσουν θεραπεία.

**Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** περιλαμβάνουν σοβαρές λοιμώξεις, κακοήθεις νόσους (καρκίνος) και αλλεργικές αντιδράσεις όπως παρατίθενται κατωτέρω.

**Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης
- οίδημα του προσώπου, των χεριών ή των ποδιών
- πρόβλημα στην αναπνοή και την κατάποση
- πυρετός, επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα

**Ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Γενικευμένη αίσθηση αδιαθεσίας, προβλήματα στα δόντια, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, επώδυνο δερματικό εξάνθημα, επώδυνες φλύκταινες στο δέρμα, βήχα.

Τα συμπτώματα που περιγράφονται πιο πάνω μπορεί να είναι σημεία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, το σύνολο των οποίων έχει παρατηρηθεί με το ORENCIA σε κλινικές μελέτες ενηλίκων.

#### **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 χρήστες στους 10):

- λοιμώξεις των ανώτερων αεραγωγών (περιλαμβανομένων των λοιμώξεων της μύτης του λαιμού και των παραρρινίων κόλπων).

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 χρήστη στους 10):

- λοιμώξεις των πνευμόνων, ουρολοιμώξεις, επώδυνες φλύκταινες του δέρματος (έρπης), γριπώδης συνδρομή
- πονοκέφαλος, ζάλη
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- βήχας
- κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έλκη του στόματος, έμετος
- εξάνθημα
- κόπωση, αδυναμία, αντιδράσεις της θέσης ένεσης
- μη φυσιολογικές εξετάσεις ήπατος.

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 χρήστη στους 100):

- λοίμωξη των δοντιών, ονυχομυκητίαση, λοίμωξη των μυών, λοίμωξη μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, συλλογή πύου κάτω από το δέρμα, λοίμωξη των νεφρών, ωτίτιδα
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων
- καρκίνος του δέρματος, δερματικοί ακροχορδόνες
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων
- αλλεργικές αντιδράσεις
- κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου
- ημικρανία
- μούδιασμα
- ξηροφθαλμία, μειωμένη όραση
- φλεγμονή των ματιών
- αίσθημα παλμών, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, αργός καρδιακός ρυθμός
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, εξάψεις, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, έξαψη
- δυσκολία στην αναπνοή, συριγμός, λαχάνιασμα, οξεία επιδείνωση πνευμονοπάθειας που ονομάζεται χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)
- συσφιγτικό αίσθημα λαιμού
- ρινίτιδα
- αυξημένη τάση εκχυμώσεων, ξηροδερμία, ψωρίαση, ερυθρότητα του δέρματος, υπερβολική εφίδρωση, ακμή
- απώλεια μαλλιών, κνησμός κνίδωση
- επώδυνες αρθρώσεις
- πόνος στα άκρα
- έλλειψη έμμηνου ρύσης, υπερβολική έμμηνος ρύση
- συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, αυξημένο βάρος

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 χρήστη στους 1000):

- φυματίωση
- φλεγμονή της μήτρας, των σαλπιγγών και/ή των ωοθηκών
- λοίμωξη του γαστρεντερικού συστήματος
- καρκίνος των λευκοκυττάρων, καρκίνος των πνευμόνων

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το ORENCIA**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά το EXP και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν το υγρό είναι νεφελώδες ή αποχρωματισμένο, ή υπάρχουν μεγάλα σωματίδια. Το υγρό θα πρέπει να είναι διαυγές έως υποκίτρινο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το ORENCIA**

- Η δραστική ουσία είναι το abatacept
- Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 125 mg abatacept σε ένα ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι σουκρόζη, πολοξαμερές 188, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο και ύδωρ για ενέσιμα (βλέπε παράγραφο 2 «Το ORENCIA περιέχει νάτριο»).

### **Εμφάνιση του ORENCIA και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το ενέσιμο διάλυμα ORENCIA (ένεση) είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα το οποίο παρέχεται σε μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας που ονομάζεται ClickJect.

Το ORENCIA διατίθεται στις εξής συσκευασίες:

- συσκευασία 4 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας και πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (3 συσκευασίες των 4).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11  
[medicalinfo.belgium@bms.com](mailto:medicalinfo.belgium@bms.com)

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: + 370 52 369140  
[medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com)

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: + 359 2 4942 480  
[medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com](mailto: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](mailto:medicalinfo.belgium@bms.com)

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111  
[medinfo.czech@bms.com](mailto:medinfo.czech@bms.com)

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9797  
[Medinfo.hungary@bms.com](mailto:Medinfo.hungary@bms.com)

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark  
Tlf: + 45 45 93 05 06  
[medinfo.denmark@bms.com](mailto:medinfo.denmark@bms.com)

**Malta**

A.M. Mangion Ltd  
Tel: + 356 23976333  
[pv@ammangion.com](mailto:pv@ammangion.com)

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)  
[medwiss.info@bms.com](mailto:medwiss.info@bms.com)

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222  
[medischeafdeling@bms.com](mailto:medischeafdeling@bms.com)

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: + 372 640 1030  
[medinfo.estonia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.estonia@swixxbiopharma.com)

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway AS  
Tlf: + 47 67 55 53 50  
[medinfo.norway@bms.com](mailto:medinfo.norway@bms.com)

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300  
[medinfo.greece@bms.com](mailto:medinfo.greece@bms.com)

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30  
[medinfo.austria@bms.com](mailto:medinfo.austria@bms.com)

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00  
[informacion.medica@bms.com](mailto:informacion.medica@bms.com)

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 2606400  
[informacja.medyczna@bms.com](mailto:informacja.medyczna@bms.com)

**France**

Bristol-Myers Squibb SAS  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96  
[infomed@bms.com](mailto:infomed@bms.com)

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00  
[portugal.medinfo@bms.com](mailto:portugal.medinfo@bms.com)

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: + 385 1 2078 500  
[medinfo.croatia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.croatia@swixxbiopharma.com)

**România**

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 19  
[medinfo.romania@bms.com](mailto:medinfo.romania@bms.com)

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)  
[medical.information@bms.com](mailto:medical.information@bms.com)

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: + 354 535 7000  
[medical.information@bms.com](mailto:medical.information@bms.com)

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61  
[medicalinformation.italia@bms.com](mailto:medicalinformation.italia@bms.com)

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)  
[medinfo.greece@bms.com](mailto:medinfo.greece@bms.com)

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: + 371 66164750  
[medinfo.latvia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.latvia@swixxbiopharma.com)

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: + 386 1 2355 100  
[medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com)

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600  
[medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com)

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230  
[medinfo.finland@bms.com](mailto:medinfo.finland@bms.com)

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag  
Tel: + 46 8 704 71 00  
[medinfo.sweden@bms.com](mailto:medinfo.sweden@bms.com)

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## Σημαντικές οδηγίες χρήσης. Διαβάστε προσεκτικά.

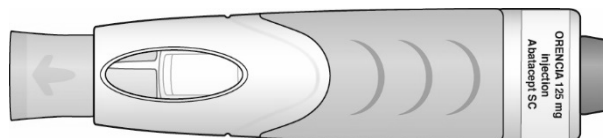
### ΤΡΟΠΟΣ ΧΡΗΣΗΣ

ORENCIA (abatacept)

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας ClickJect

125 mg, ενέσιμο διάλυμα

υποδόρια χρήση



**Διαβάστε αυτές τις οδηγίες προτού χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας ClickJect.**

Προτού χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πέννας ClickJect για πρώτη φορά, βεβαιωθείτε ότι ο πάροχος ιατρικής φροντίδας σας έχει δείξει το σωστό τρόπο χρήσης της.

Φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πέννας στο ψυγείο έως ότου είστε έτοιμοι να τη χρησιμοποιήσετε. **ΜΗΝ ΚΑΤΑΨΥΧΕΤΕ.**

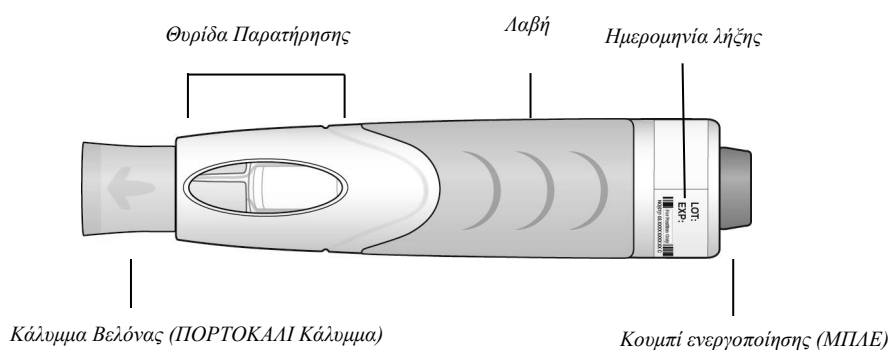
Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με αυτό το προϊόν, διαβάστε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

### ΠΡΟΤΟΥ ΞΕΚΙΝΗΣΕΤΕ

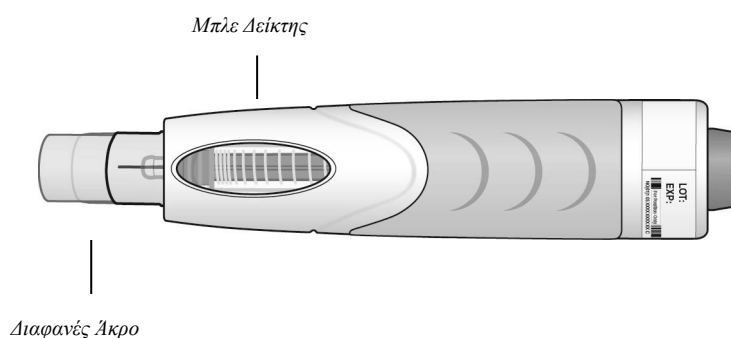
**Εξοικειωθείτε με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας ClickJect**

- Η συσκευή τύπου πέννας χορηγεί αυτόματα το φάρμακο. Το διαφανές άκρο κλειδώνει στη βελόνα μόλις η ένεση ολοκληρωθεί και η συσκευή τύπου πέννας αφαιρεθεί από το δέρμα.
- **ΜΗΝ αφαιρείτε το πορτοκαλί κάλυμμα της βελόνας μέχρι να είσαστε έτοιμοι να χορηγήσετε την ένεση.**

### Πριν από τη Χρήση



### Μετά τη Χρήση



**Συγκεντρώστε τα υλικά για την ένεσή σας σε μία καθαρή, επίπεδη επιφάνεια**  
(στη συσκευασία περιλαμβάνεται μόνο η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ClickJect):

- Βαμβάκι με οινόπνευμα
- Αυτοκόλλητος επίδεσμος
- Βαμβάκι ή γάζα
- Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ClickJect
- Δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων

Προχωρήστε στο Βήμα 1

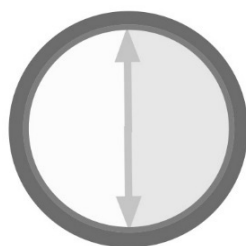
## **1. ΕΤΟΙΜΑΣΤΕ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ CLICKJECT**

**Αφήστε τη συσκευή σας τύπου πένας ClickJect να ζεσταθεί.**

Αφαιρέστε μία συσκευή τύπου πένας από το ψυγείο και αφήστε τη να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου 25°C) για **30 λεπτά**.

**ΜΗΝ** αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας από τη συσκευή τύπου πένας επιτρέποντας τη να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου.

Περιμένετε



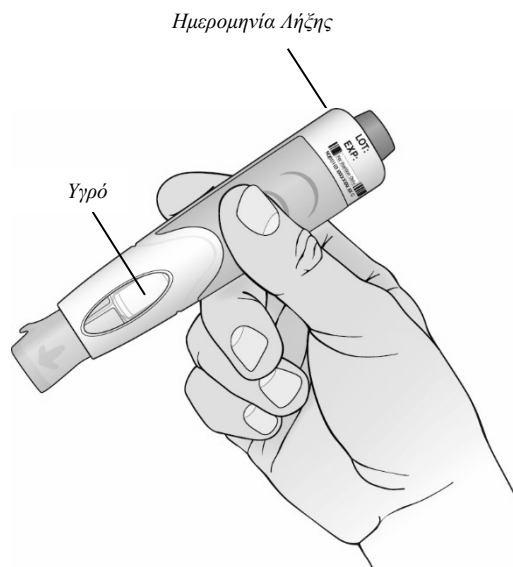
**30 λεπτά**

**Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό για να προετοιμαστείτε για την ένεση.**

**Ελέγξτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ClickJect:**

- **Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης** που αναγράφεται στην ετικέτα.  
**ΜΗΝ ΤΗ** χρησιμοποιείτε εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.
- **Ελέγξτε τη συσκευή τύπου πένας για βλάβες.**  
**ΜΗΝ ΤΗ** χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζει ρωγμές ή είναι σπασμένη.

- **Ελέγξτε το υγρό** μέσω της θυρίδας παρατήρησης. Πρέπει να είναι διαυγές έως υποκίτρινο. Ενδέχεται να δείτε μία μικρή φυσαλίδα αέρα. Δεν χρειάζεται να την απομακρύνετε. **ΜΗ χορηγείτε την ένεση** εάν το υγρό είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει ορατά σωματίδια.



Προχωρήστε στο Βήμα 2

## 2. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΤΕΙΤΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ

**Επιλέξτε τη θέση ένεσης** είτε στην **κοιλιά** είτε στο πρόσθιο τμήμα του **μηρού**.

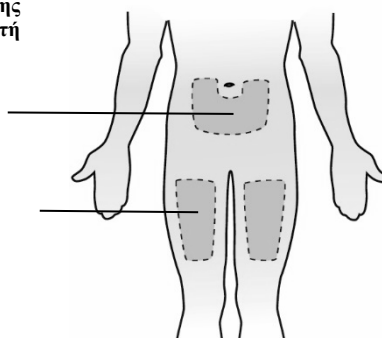
Κάθε εβδομάδα μπορείτε να χρησιμοποιείτε την ίδια περιοχή του σώματός σας, αλλά να χρησιμοποιείτε διαφορετική θέση ένεσης στη συγκεκριμένη περιοχή.

**ΜΗ** χορηγείτε την ένεση σε περιοχή όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, είναι ερυθρό, φολιδωτό ή σκληρό. Αποφύγετε τυχόν περιοχές με ουλές ή ραγάδες.

Περιοχές ένεσης  
Αυτοχορήγηση και χορήγηση από Φροντιστή

**Κοιλιακή χώρα,**  
αποφύγετε σημεία που βρίσκονται εντός  
5 cm από τον ομφαλό

**Πρόσθιο τμήμα του μηρού**



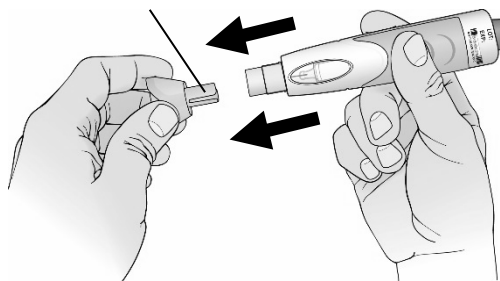
**Απολυμάνετε απαλά τη θέση της ένεσης** χρησιμοποιώντας ένα βαμβάκι με οινόπνευμα και αφήστε το δέρμα σας να στεγνώσει.

**Τραβήξτε ΙΣΙΑ και αφαιρέστε το πορτοκαλί κάλυμμα της βελόνας**

- **ΜΗΝ** περιστρέφετε το κάλυμμα της βελόνας.
- **ΜΗΝ** επανατοποθετείτε το κάλυμμα στη συσκευή τύπου πένας.  
Μετά τη χορήγηση της ένεσης μπορείτε να απορρίψετε το κάλυμμα στα οικιακά απορρίμματα.
- **ΜΗ** χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πένας εάν σας πέσει κάτω μετά την αφαίρεση του καλύμματος.

Είναι φυσιολογικό να παρατηρήσετε μία σταγόνα υγρού να στάζει από τη βελόνα.

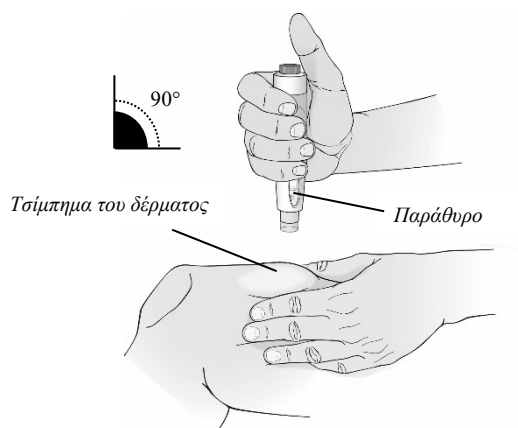
*Τραβήξτε ίσια και αφαιρέστε το Κάλυμμα της Βελόνας*



Προχωρήστε στο Βήμα 3

**3. ΧΟΡΗΓΕΙΣΤΕ ΤΗ ΔΟΣΗ ΣΑΣ**

**Τοποθετείστε τη συσκευή τύπου πένας ClickJect έτσι ώστε να μπορείτε να βλέπετε το παράθυρο παρατήρησης και να βρίσκεται σε γωνία 90° ως προς τη θέση ένεσης. Με το άλλο σας χέρι, τσιμπήστε απαλά την περιοχή του δέρματος που έχετε καθαρίσει.**

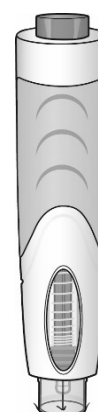


**Ολοκληρώστε ΟΛΑ τα βήματα για να λάβετε την πλήρη δόση:**

*ΠΙΕΣΤΕ ΠΡΟΣ ΤΑ ΚΑΤΩ στο δέρμα*



**ΠΕΡΙΜΕΝΕΤΕ** έως ότου ο μπλε δείκτης σταματήσει να κινείται



**Πιέστε ΠΡΟΣ ΤΑ ΚΑΤΩ** στο δέρμα για να απασφαλίσετε τη συσκευή τύπου πένας.

**Πιέστε το πλήκτρο, ΠΕΡΙΜΕΝΕΤΕ για 15 δευτερόλεπτα ΚΑΙ παρατηρείστε το παράθυρο.**

- Θα ακούσετε ένα «κλικ» όταν αρχίσει η ένεση.
- Για τη χορήγηση της πλήρους δόσης, κρατήστε τη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στη θέση της για 15 δευτερόλεπτα ΚΑΙ περιμένετε έως ότου ο μπλε δείκτης σταματήσει να κινείται στο παράθυρο.

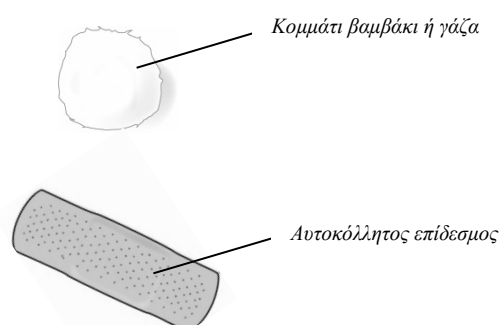
**Απομακρύνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ClickJect** από τη θέση της ένεσης ανασηκώνοντάς της προς τα επάνω. Μόλις την απομακρύνεται από το δέρμα σας, το διαφανές άκρο θα κλειδώσει πάνω από τη βελόνα. Αφήστε το ανασηκωμένο δέρμα.

Προχωρήστε στο Βήμα 4

#### **4. ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ**

**Φροντίδα της θέσης της ένεσης:**

- Στη θέση της ένεσης μπορεί να παρατηρήσετε λίγο αίμα. Μπορείτε να πιέσετε ένα κομμάτι βαμβακιού ή γάζας στη θέση της ένεσης.
- **ΜΗΝ** τρίβετε τη θέση της ένεσης.
- Αν χρειάζεται, μπορείτε να καλύψετε τη θέση της ένεσης με ένα αυτοκόλλητο επίδεσμο.



Αμέσως μετά τη χρήση **απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ClickJect** σε περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων. Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το φαρμακοποιό σας.

- **ΜΗΝ** επανατοποθετήσετε το κάλυμμα στη χρησιμοποιημένη συσκευή τύπου πένας.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την απόρριψη ανατρέξτε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

Εάν η ένεσή σας χορηγείται από ένα φροντιστή, το άτομο αυτό θα πρέπει επίσης να χειρίζεται προσεκτικά τη συσκευή τύπου πένας για να αποφευχθεί ακούσιο τρύπημα από τη βελόνα και η πιθανότητα μετάδοσης λοίμωξης.

Φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πένας και τον περιέκτη απόρριψης σε θέση, την οποία δεν προσεγγίζουν παιδιά.

**Καταγράφετε την ημερομηνία, την ώρα και τη θέση στην οποία χορηγήσατε την ένεση.**