

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 250 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 250 mg abatasepti.

Iga ml sisaldab pärast lahustamist 25 mg abatasepti.

Abatasept on rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstrite munasarja rakkude poolt toodetud fusioonproteiin.

Teadaolevat toimet omav abiaine

naatrium: 0,375 mmol (8,625 mg) viaali kohta

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Pulber moodustab valget või kreemikat värvi ümmarguse või fragmenteerunud koogikese.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

ORENCIA kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanutele, kellel varasem ravivastus ühe või mitme haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (HMARR), sealhulgas metotreksaadi (MTX) või tuumori nekroosi faktori (TNF)-alfa inhibiitoriga on olnud ebapiisav.
- väga aktiivse ja progresseeruva haiguse raviks reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele, keda ei ole varem metotreksaadiga ravitud.

Abatasepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi ajal on näidatud liigeskahjustuste süvenemise vähenemist ning füüsilise funktsiooni paranemist.

Psoriaatiline artriit

ORENCIA üksinda või kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi (PsA) raviks täiskasvanud patsientidele, kellel ravivastus eelneva HMARR-ravi, sealhulgas MTX-i, kasutamisel on olnud ebapiisav ning kes ei vaja psoriaatiliste nahakahjustuste tõttu täiendavat süsteemset ravi.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

ORENCIA kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi (pJIA) raviks lastele alates 6 aasta vanusest, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust eelneva HMARR-raviga.

ORENCIA't võib manustada monoterapiana, kui esineb talumatus metotreksaadi suhtes või kui ravi metotreksaadiga on sobimatu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima reumatoidartriidi või pJIA diagnostikas ja ravis kogenud reumatoloog.

Kui pärast kuuekuulist kasutamist ei ole täheldatud abatasepti ravivastust, tuleb ravi jätkamine uuesti läbi vaadata (vt lõik 5.1).

Annustamine

Reumatoidartriit

Täiskasvanud

Tabelis 1 antud annus tuleb manustada 30-minutilise veeniinfusioonina. Pärast esialgset infusiooni manustatakse ORENCIA't 2 ja 4 nädalal ning seejärel jätkatakse 4 nädalase intervalliga.

Tabel 1: ORENCIA annus^a

Patsiendi kehakaal	Annus	Viaalide arv ^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg kuni ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

^a Ümmardatult kuni 10 mg/kg.

^b Annustamisel arvestatakse, et iga viaal sisaldab 250 mg abatasepti.

Annuse kohandamine ei ole vajalik kui manustatakse koos teiste HMARR, glükokortikosteroidide, salitsülaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVR) või analgeetikumidega.

Psoriaatiline artriit

Täiskasvanud

Tabelis 1 toodud annus tuleb manustada 30-minutilise veeniinfusioonina. Pärast esialgset infusiooni manustatakse ORENCIA't 2 ja 4 nädala möödudes ning seejärel jätkatakse 4-nädalase intervalliga.

Lapsed

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

ORENCIA soovitatav annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi patsientidele vanuses 6 kuni 17 aastat kehakaaluga alla 75 kg on 10 mg/kg ning see arvutatakse igakordsel manustamisel vastavalt patsiendi kehakaalule. Pediaatrilistele patsientidele kehakaaluga üle 75 kg manustatakse ORENCIA't vastavalt täiskasvanute annustamisskeemile, mitte ületades maksimaalannust 1000 mg. ORENCIA manustatakse 30-minutilise veenisese infusioonina. Pärast esmast manustamist tuleb ORENCIA't manustada 2 ja 4 nädalat pärast esimest infusiooni ning seejärel iga 4 nädala järel.

Lastel vanuses alla 6 aasta ei ole intravenoosse ORENCIA ohutust ja efektiivsust uuritud ning seetõttu ei soovitata alla 6-aastastel lastel intravenoosset ORENCIA't kasutada.

ORENCIA süstelahus süstlis subkutaaneks manustamiseks on saadaval lastele alates 2 aasta vanusest pJIA raviks (vt ORENCIA süstelahus süstlis ravimi omaduste kokkuvõte).

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

Neeru- ja maksakahjustus

ORENCIA kasutamist sellisel populatsioonil ei ole uuritud. Soovitusi annustamiseks ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Kogu lõplikult lahjendatud ORENCIA lahus tuleb manustada 30 minutilise infusioonina, kasutades steriilset mitte-pürogeenset infusioonisüsteemi proteiine vähesiduva filtriga (poori suurusega 0,2...1,2 mikromeetrit). Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske või ravile mittealluv infektsioon, näiteks sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kombineerimine TNF inhibiitoritega

Kogemusi abatasepti kombineerimisest TNF inhibiitoritega on piiratult (vt lõik 5.1). Võrdlevates uuringutes platseeboga täheldati TNF inhibiitoreid koos abataseptiga saanud patsientidel üldist infektsioonide ja raskete infektsioonide sagenemist võrreldes TNF inhibiitoreid ja platseebot saanud patsientidega (vt lõik 4.5). Abatasepti kombineerimine TNF inhibiitoritega ei ole soovitatav.

Kui minnakse üle ravilt TNF inhibiitoritega ravile ORENCIA'ga, tuleb patsienti jälgida infektsiooni nähtude suhtes (vt lõik 5.1, uuring VII).

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes abataseptiga, kus ei kasutatud allergia vastast premedikatsiooni, on aeg-ajalt kirjeldatud allergilisi reaktsioone (vt lõik 4.8). Anafülaksia või anafülaktoidsed reaktsioonid võivad tekkida pärast esimest infusiooni ning see võib olla eluohtlik. Turuletulekujärgselt on teatatud ORENCIA esimesele infusioonile järgnenud fataalsest anafülaksiast. Tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni ilmnemisel tuleb ORENCIA intravenoosne või subkutaanne manustamine koheselt katkestada ning määrata asjakohane ravi ja lõpetada alatiseks ORENCIA kasutamine.

Toimed immuunsüsteemile

Immuunsüsteemi mõjutavad ravimid, sealhulgas ka ORENCIA, võivad nõrgendada organismi vastust infektsioonile ja kasvajatele ning kahjustada vastust vaktsinatsioonile.

ORENCIA manustamine koos bioloogiliste immunosupressantide või immunomoduleerivate ravimitega võib potentseerida abatasepti toimet immuunsüsteemile (vt lõik 4.5).

Infektsioonid

Abataseptiga on teatatud tõsiste infektsioonide, sealhulgas sepsis ja pneumoonia, esinemisest (vt lõik 4.8). Mõned neist infektsioonidest on olnud fataalsed. Paljud neist tõsistest infektsioonidest on esinenud patsientidel, kes said samaaegselt immunosupressiivset ravi ning koos kaasneva haigusega teeb see need patsiendid infektsioonidele vastuvõtlikumaks. Aktiivse infektsiooniga patsientidel ei tohi

ravi ORENCIA'ga alustada enne kui infektsioon on kontrolli all. Arst peab olema ettevaatlik, kui kavandab ravi ORENCIA'ga korduva infektsiooniga või kaasneva infektsioonile predisponeeriva seisundiga patsiendil. Patsienti, kellel ravi ajal ORENCIA'ga tekib uus infektsioon, tuleb pidevalt jälgida. ORENCIA manustamine patsiendile tuleb tõsise infektsiooni tekkimisel lõpetada.

Teostatud platseebokontrolliga kesksetes uuringutes ei täheldatud tuberkuloosi sagenemist; vaatamata sellele skriiniti kõiki ORENCIA patsiente tuberkuloosi suhtes. ORENCIA ohutus latentse tuberkuloosiga isikutel ei ole teada. Tuberkuloosist on teatatud ORENCIA't saanud patsientidel (vt lõik 4.8). Patsiente tuleks enne ORENCIA ravi alustamist kontrollida latentse tuberkuloosi suhtes. Arvestama peab ka olemasolevates ravijuhistes antud soovitustega.

Antireumaatiline ravi on seostatav B-hepatiidi reaktivatsiooniga. Seega tuleb vastavalt publitseeritud juhistele enne ravi alustamist ORENCIA'ga kontrollida patsienti viirushepatiidi suhtes.

Immunosupressiivne ravi, nagu ka ORENCIA, võib olla seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatiaga (PML). Kui neuroloogilised sümptomid viitavad PML võimalikule esinemisele ORENCIA ravi ajal, tuleb ORENCIA ravi katkestada ning alustada asjakohaste diagnostiliste protseduuridega.

Pahaloomulised kasvaja

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli abatasepti ja platseebo rühmas maligniteedi esinemus patsientidel vastavalt 1,2% ja 0,9% (vt lõik 4.8). Patsiente teadaoleva maligniteediga nendes uuringutesse ei kaasatud. Hiirtel teostatud kantserogeensuse uuringutes täheldati lümfoomide ja rinnanäärme tuumorite sagenemist. Selle tähelepaneku kliiniline tähendus ei ole selge (vt lõik 5.3). Abatasepti võimalik roll maligniteedi, sealhulgas lümfoomi tekkimises inimesel ei ole teada. ORENCIA't saanud patsientidel on teatatud mittemelanoomse nahakasvaja esinemisest (vt lõik 4.8). Perioodiliselt tuleks nahka kontrollida kõigil patsientidel, eriti nahavähi riskifaktorite esinemisel.

Vaktsineerimised

ORENCIA'ga ravitavaid patsiente võib ravi ajal vaktsineerida, välja arvatud elusvaktsiinidega. Ravi ajal abataseptiga ja 3 kuu jooksul selle lõpetamisest ei tohi manustada elusvaktsiine. Immuunsüsteemi mõjutavad ravimid, sealhulgas abatasept, võivad vähendada mõne immuniseerimise efektiivsust.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele on soovitatav teostada kõik vastavalt kehtivale immuniseerimisjuhendile vajalikud immuniseerimised enne ORENCIA'ga ravi alustamist (vt lõik 4.5).

Eakad patsiendid

Kokku on platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes abatasepti saanud 404 üle 65-aastast patsienti, sealhulgas ka 67 üle 75-aastast patsienti. Efektiivsus oli neil patsientidel noorematega võrreldes samaväärne. Abatasepti saanud üle 65-aastastel patsientidel esines platseeboga võrreldes sagedamini infektsioone ja maligniteeti kui alla 65-aastastel. Eakate ravimisel tuleb olla ettevaatlik, kuna infektsioonide ja maligniteedi esinemus on eakatel üldiselt suurem (vt lõik 4.8).

Autoimmuunprotsessid

Teoreetiliselt on olemas võimalus, et ravi abataseptiga võib täiskasvanutel ja lastel tõsta autoimmuunprotsesside riski, näiteks *sclerosis multiplex*'i kulu halvenemist. Ravi abataseptiga ei viinud platseeboga võrreldes suuremale autoantikehade, nagu näiteks tuuma- ja anti-dsDNA antikehade moodustumisele platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Glükoosisisalduse määramine veres

Maltoosi sisaldavad parenteraalselt manustatavad ravimid võivad mõjutada vere glükoosisisalduse testi, milles kasutatakse testribasid glükoosdehüdrogenaas-pürolokinolinokinooniga (GDH-PQQ). GDH-PQQ põhinevad glükoosisisaldust jälgivad süsteemid võivad reageerida ORENCIA's sisalduva maltoosiga ja põhjustada vale vere glükoosisisalduse suurenenud näitaja infusioonipäeval.

Patsientidele, kelle vere glükoosisisaldus vajab jälgimist, tuleb ORENCIA'ga ravimisel soovitada meetodeid, mis ei reageeri maltoosile nagu näiteks glükoosdehüdrogenaas-nikotiinadenosiindinukleotiid (GDH-NAD), glükoosoksüdaas või glükoosheksokinaas testid.

Kontrollitud naatriumisaldusega dieeti vajavad patsiendid

Ravim sisaldab 34,5 mg naatriumi maksimaalse annuse, 4 viaali kohta (8,625 mg naatriumi viaali kohta), mis on võrdne 1,7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsioonid TNF inhibiitoritega

Kogemusi abatasepti kasutamisest kombineeritult TNF inhibiitoritega on piiratud (vt lõik 5.1). Kuigi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ei mõjutanud TNF inhibiitorid abatasepti kliirensit, oli abatasepti ja TNF inhibiitorite koos saanud patsientidel rohkem infektsioone ja raskeid infektsioone kui ainult TNF inhibiitoreid saanud patsientidel. Seetõttu ei ole abatasepti ja TNF inhibiitorite samaaegne kasutamine soovitatav.

Kombineerimine teiste ravimitega

Populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsil ei täheldatud metotreksaadil, MSPVR-1 ja glükokortikosteroididel mingit mõju abatasepti kliirensile (vt lõik 5.2).

Olulisi ohutusprobleeme ei täheldatud kui abatasepti on kasutatud koos sulfasalasiini, hüdroksüklorokviini või leflunomiidiga.

Kombineerimine teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite ja vaksineerimisega.

Abatasepti samaaegne manustamine koos bioloogiliste immunosupressantide või immuunomoduleerivate ainetelega võib potentseerida abatasepti toimeid immuunsüsteemile. Ei ole piisavalt andmeid, et hinnata abatasepti efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis koos anakinra või rituksimabiga (vt lõik 4.4).

Vaksineerimine

Abatasepti kasutamise ajal ning 3 kuu jooksul pärast selle lõpetamist ei tohi kasutada elusvaktsiine. Puuduvad andmed teisest nakkuse ülekandumisest elusvaktsiini saanud isikult abatasepti saanud patsiendile. Ravimid, mis mõjutavad immuunsüsteemi, sealhulgas abatasept, võivad nõrgendada mõne immuniseerimise efektiivsust (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Ettevalmistavad uuringud tervetel isikutel abatasepti mõju hindamiseks antikehade tekkele vaksineerimise järgselt, samuti ka antikehade tekkele reumatoidartriidi patsientidel vastusena gripi- ja pneumokokivaktsiinile osutavad, et abatasept võib nõrgendada immuunvastuse efektiivsust, kuid ei pärsi märkimisväärselt võimet kliiniliselt olulise või positiivse immuunvastuse tekkeks.

Abatasepti hinnati avatud uuringus reumatoidartriidiga patsientidel, kellele manustati 23-valentset pneumokokivaktsiini. Pärast vaksineerimist pneumokoki vaktsiiniga oli 62 abataseptiga ravitavat patsienti 112-st võimelised saavutama adekvaatse immuunvastuse tõstes pneumokoki polüsahhariidvaktsiini vastaste antikehade tiitri vähemalt kahekordseks.

Abatsepti hinnati ka avatud uuringus reumatoidartriidiga patsientidel, kellele manustati hooajalist kolmevalentset gripivaktsiini. Pärast vaktsineerimist gripivaktsiiniga oli 73 abatseptiga ravitavat patsienti 119-st, kellel kaitsvate antikehade lähtetase oli ebapiisav, võimelised saavutama adekvaatse immuunvastuse tõstes kolmevalentse gripivaktsiini vastaste antikehade tiitri vähemalt neljakordseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus ja rasedustuda võivad naised

Abatsepti kasutamisest rasedatel adekvaatseid andmeid ei ole. Ebasoovitavaid toimeid ei täheldatud prekliinilistes embrüo- ja loote arengu uuringutes, kus abatsepti manustati AUC põhjal kuni 29 korda inimesel kasutatavat 10 mg/kg annust ületavas annuses. Mõõdukaid immuunfunktsiooni muutusi täheldati pre- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel annustega, mis AUC põhjal ületavad enam kui 11 kordselt inimesel kasutatavat 10 mg/kg annust (vt lõik 5.3).

ORENCIA't ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi abatseptiga. Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusat kontratseptsiooni ravi ajal ja kuni 14 nädalat pärast viimast abatsepti annust.

Raseduse ajal abatseptravi saanud naistel võib abatsept läbida platsentat ning jõuda loote vereseerumisse. Seetõttu võib vastsündinutel olla kõrgem nakkuse tekkerisk. Elusvaktsiinide manustamise ohutus imikutele, kes on abatseptile emakasisesi enne sündi eksponeeritud, on teadmata. Elusvaktsiinide manustamist ei soovitata neile imikutele 14 nädala jooksul pärast viimast emale raseduse ajal manustatud abatsepti annust

Imetamine

Näidatud on, et abatsept esineb rotipiimas.

On teadmata, kas abatsept eritub rinnapiima inimestel.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Imetamine tuleb lõpetada ravi ajaks ORENCIA'ga ja kuni 14 nädalat pärast viimast abatsepti annust.

Fertiilsus

Uuringuid abatsepti võimalikust mõjust inimese fertiilsusele teostatud ei ole.

Rottidel ei täheldatud abatseptil olevat ebasoovitavaid toimeid ei isas- ega emaslooma fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Arvestades toimemehhanismi ei ole abatseptil eeldatavasti arvestatavat mõju autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele. Kuna ORENCIA't saanud patsientidel on olnud sagedaseks ning aeg-ajalt esinevaks kõrvaltoimeks vastavalt peeringlus ja nägemisteravuse langus, tuleks nende nähtude esinemisel autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte reumatoidartriidi korral

Abatseptiga on teostatud platseebokontrolliga kliinilised uuringud aktiivse reumatoidartriidiga patsientidel (2653 patsienti sai abatsepti ja 1485 platseebot).

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes abatatseptiga teatati kõrvaltoimetest (KT) 49,4% patsientidest abatatsepti ja 45,8% platseebo harus. Kõige sagedasemaks ravimi kõrvaltoimeks ($\geq 5\%$) abatatsepti saanud patsientide seas oli peavalu, iiveldus ja ülemiste hingamisteede infektsioonid (sh sinusiit). Patsientide osakaal, kes KT tõttu katkestasid ravi oli 3,0% abatatsepti ja 2,0% platseebot saanute rühmas.

Ohutusprofiili kokkuvõte psoriaatilise artriidi korral

Abatatsepti on aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel uuritud kahes platseebokontrolliga kliinilises uuringus (341 patsienti said abatatsepti, 253 patsienti said platseebot) (vt lõik 5.1). Suurema uuringu PsA-II 24-nädalase platseebokontrolliga perioodi jooksul oli kõrvaltoimetega patsientide osakaal sarnane abatatsepti ja platseebo ravirühmades (vastavalt 15,5% ja 11,4%). 24-nädalase platseebokontrolliga perioodi jooksul ei olnud kummaski ravirühmas ühegi kõrvaltoime esinemissagedus $\geq 2\%$. Üldine ohutusprofiil oli võrreldav uuringute PsA-I ja PsA-II vahel ning kooskõlas reumatoidartriidi korral täheldatud ohutusprofiiliga (tabel 2).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 2 on kliinilistes uuringutes ning turuletuleku järgselt teatatud ravimi kõrvaltoimed esitatud organsüsteemide kaupa vastavalt sagedusele kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2: Kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid (sealhulgas trahheiid, nasofarüngiit ja sinusiit)
	Sage	Alumiste hingamisteede infektsioonid (sealhulgas bronhiit), kuseteede infektsioonid, herpes nakkused (sealhulgas <i>herpes simplex</i> , herpes suus, <i>herpes zoster</i>) pneumoonia, influentsa
	Aeg-ajalt	Hambapõletik, onühhomükoos, sepsis, lihas-skeleti infektsioon, naha abstsess, püelonefriit, riniit, kõrvapõletik
	Harv	Tuberkuloos, baktereemia, gastrointestinaalne infektsioon, vaagna põletikuline haigus
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	Basaarakuline kartsinoom, naha papilloom
	Harv	Lümfoom, kopsu pahaloomuline kasvaja, lamerakk-kartsinoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia, leukopeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Depressioon, ärevus, unehäire (sealhulgas unetus)
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, pearinglus
	Aeg-ajalt	Migreen, paresteesia

Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Konjunktiviit, silmade kuivus, nägemisteravuse vähenemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Vertiigo
Südame häired	Aeg-ajalt	Südame kloppimine, tahhükardia, bradükardia
Vaskulaarsed häired	Sage Aeg-ajalt	Hüpertensioon, vererõhu kõrgenemine Hüpotensioon, kuumad hood, õhetus, vaskuliit, vererõhu alanemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage Aeg-ajalt	Köha Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemine, bronhospasm, hingeldus, düspnoe, pigistustunne kurgus
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt	Kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, düspepsia, suuhaavand, aftoosne stomatiit, oksendamine Gastriit
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded (sealhulgas transaminaaside aktiivsuse suurenemine)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Aeg-ajalt	Nahalööve (sealhulgas dermatiit) Suurenenud tendents nahaaluste hematoomide tekkeks, nahakuivus, alopeetsia, <i>pruritus</i> , urtikaaria, psoriaas, akne, erüteem, hüperhidroos
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Artralgia, valu jäsemetes
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Amenorröa, menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage Aeg-ajalt	Väsimus, asteenia Gripilaadsed haigused, kehakaalu suurenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes abatatseptiga teatati infektsioonidest, mille seos raviga oli vähemalt võimalik 22,7%-l abatatsepti ja 20,5%-l platseebot saanud patsientidest.

Tõsistest infektsioonidest, mille seos raviga oli vähemalt võimalik teatati 1,5% abatatsepti ja 1,1% platseebot saanud patsientidest. Tõsised infektsioonid olid tüübilt sarnased abatatsepti ja platseebo ravirühmades (vt lõik 4.4).

Topeltpimedates uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissageduse määr (95% CI) 3,0 juhtu (2,3; 3,8) 100 patsiendiaasta kohta abataseptiga ravitud patsientidel ja 2,3 juhtu (1,5; 3,3) 100 patsiendiaasta kohta platseebot saanud patsientidel.

Kliiniliste uuringute kumulatiivse perioodi jooksul raviti abataseptiga 7044 patsienti, kokku 20 510 patsiendiaastat, tõsiste infektsioonide määr 100 patsiendiaasta kohta oli 2,4 ning see püsis aastate lõikes stabiilne.

Maligniteet

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes teatati pahaloomulistest kasvajatest 1,2%-1 (31/2653) abatasepti saanud patsientidest ning 0,9%-1 (14/1485) platseebot saanud patsientidest. Pahaloomuliste kasvajate esinemissageduse määr oli 1,3 juhtu (0,9; 1,9) 100 patsiendiaasta kohta abataseptiga ravitud patsientidel ja 1,1 juhtu (0,6; 1,9) 100 patsiendiaasta kohta platseebot saanud patsientidel.

Kliiniliste uuringute kumulatiivse perioodi jooksul abataseptiga ravitud 7044 patsiendil, mis vastab 21 011 patsiendiaastale (neist rohkem kui 1000 olid saanud ravi abataseptiga üle 5 aasta), oli maliigsuse esinemise määr 100 patsiendiaasta kohta 1,2 (1,1; 1,4) ning see püsis aastate lõikes stabiilne.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud pahaloomuline kasvaja oli mittemelanoomne nahavähk, mille esinemissageduse määr oli 0,6 juhtu (0,3; 1,0) 100 patsiendiaasta kohta abataseptiga ravitud patsientidel ja 0,4 juhtu (0,1; 0,9) 100 patsiendiaasta kohta platseebot saanud patsientidel ning 0,5 juhtu (0,4; 0,6) 100 patsiendiaasta kohta kumulatiivse perioodi jooksul.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud organi vähiks oli kopsuvähk, mille esinemissageduse määr 100 patsiendiaasta kohta oli 0,17 juhtu (0,05; 0,43) abataseptiga ravitud patsientidel, 0 juhtu platseebot saanud patsientidel ning 0,12 juhtu (0,08; 0,17) 100 patsiendiaasta kohta kumulatiivse perioodi jooksul. Kõige sagedasem hematoloogiline kasvaja oli lümfoom 0,04 juhuga (0; 0,24) 100 patsiendiaasta kohta abataseptiga ravitud patsientidel, 0 juhuga platseebot saanud patsientidel ning 0,06 juhuga (0,03; 0,1) 100 patsiendiaasta kohta kumulatiivse perioodi jooksul.

Infusioonist tingitud reaktsioonid

Ägedad infusioonist tingitud nähud (kõrvaltoimed, mis esinesid ühe tunni jooksul infusiooni algusest) seitsmes ühendatud intravenoosse ravi uuringus (uuringud II, III, IV ja V, vt lõik 5.1) olid sagedasemad abataseptiga ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (5,2% abataseptil ja 3,7% platseebol). Kõige sagedamini teatatud näht abatasepti puhul (1...2%) oli pearinglus.

Ägedad infusiooniga seotud nähud, mida kirjeldati $> 0,1\%$ ja $\leq 1\%$ abataseptiga ravitud patsientidest, olid kardiopulmonaalsed sümptomid nagu hüpotensioon, madal vererõhk, tahhükardia, bronhospasm ja hingeldus ning muud sümptomid nagu lihasvalu, iiveldus, erüteem, õhetus, urtikaaria, ülitundlikkus, sügelus, pigistustunne kurgus, ebamugavustunne rindkeres, külmavärinad, ekstrasvasatsioon infusioonikohas, infusioonikoha valu, infusioonikoha turse, infusiooniga seotud reaktsioon ja nahalööve. Enamus neist reaktsioonidest olid kerged kuni mõõdukad.

Topeltpimedate ja kumulatiivse uuringuperioodi jooksul esines anafülaksiat harva. Aeg-ajalt oli teateid ülitundlikkusest. Teistest võimalikult ravimiga seotud reaktsioonidest esines 24 tunni jooksul ORENCIA infusioonist aeg-ajalt hüpotensioon, urtikaaria ja hingeldus.

Ägeda infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu katkestati ravi 0,3% abatasepti ja 0,1% platseebot saanud patsientidest.

Kõrvaltoimed kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOKH) patsientidel

Uuringus IV sai 37 KOKH patsienti raviks intravenooset abatasepti ja 17 platseebot. Abataseptiga ravitud KOKH patsientidel tekkis kõrvaltoimeid sagedamini kui platseebot saanutel (vastavalt 51,4% ja 47,1%). Respiratoorsed häired, mille hulka kuulusid KOKH ägenemine ja hingeldus, esinesid

sagedamini abataseptiga ravitud haigetel võrreldes platseebot saanutega (vastavalt 10,8% ja 5,9%). Tõsiste kõrvaltoimete ilmumise osakaal oli suurem abataseptiga ravitud patsientidel platseebot saanutega võrreldes (5,4% versus 0%), sealhulgas KOKH ägenemine (1 patsient 37-st [2,7%]) ja bronhiit (1 patsient 37-st [2,7%]).

Autoimmuunprotsess

Autoantikehade, nt tuumavastaste ja anti-dsDNA antikehade moodustumine ei suurenenud ravil abataseptiga platseeboga võrreldes.

Autoimmuunhäirete esinemissageduse määr abataseptiga ravitud patsientidel topeltpimedate perioodi jooksul oli 8,8 juhtu (7,6; 10,1) 100 kokkupuute isikuaasta kohta ja platseebot saanud patsientidel 9,6 juhtu (7,9; 11,5) 100 kokkupuute isikuaasta kohta. Kumulatiivse perioodi jooksul oli esinemissageduse määr abataseptiga ravitud patsientidel 3,8 juhtu 100 isikuaasta kohta. Kõige sagedamini teatatud autoimmuunsusega seotud häired (muud kui uuritav näidustus) kumulatiivse perioodi jooksul olid psoriaas, reumatoidsõlm ja Sjogren'i sündroom.

Immunogeensus

ELISA meetodil on hinnatud abatasepti molekuli vastaste antikehade olemasolu 3985 reumatoidartriidi patsiendil, keda on abataseptiga ravitud kuni 8 aastat. Ravi jooksul tekkisid abatasepti vastased antikehad 187 patsiendil 3877-st (4,8%). Abatasepti vastaste antikehade määramisel pärast abatasepti ravi lõpetamist (> 42 päeva pärast viimast annust) olid seroposiitvused 103 patsienti 1888-st (5,5%).

Proovides, milles kinnitus seondumine CTLA-4 hinnati neutraliseerivate antikehade olemasolu. Olulist neutraliseerivat aktiivsust esines 22 patsiendil 48-st. Neutraliseerivate antikehade tekkimise võimalik kliiniline tähendus ei ole teada.

Üldiselt siiski selget korrelatsiooni antikehade tekke ja kliinilise vastuse või kõrvalnähtude vahel ei täheldatud. Lõplike järelduste tegemiseks oli patsientide arv, kellel tekkisid antikehad, siiski liiga väike. Kuna immunogeensusu analüüsid on ravimspetsiifilised, ei ole võrdlemine teiste ravimite antikehade tasemega asjakohane.

Ravimiklassiga seotud ohutusteave

Abatasept on esimene selektiivne ko-stimulatsiooni modulaator. Lõigus 5.1 on kokkuvõtte suhtelisest ohutusest infliksimabiga teostatud võrdlevast kliinilisest uuringust.

Lapsed

Abatasepti on pJIA patsientidel uuritud kahes kliinilises uuringus (pJIA SC uuring ja pJIA IV uuring). pJIA SC uuring hõlmas 46 patsienti 2...5-aastaste vanusekohordis ja 173 patsienti 6...17-aastaste vanusekohordis. pJIA IV uuring hõlmas 190 patsienti 6...17-aastaste vanusekohordis. Esimese 4-kuulise avatud perioodi jooksul oli üldine ohutusprofiil nendel 409-l pJIA patsiendil sarnane RA populatsioonis täheldatuga järgmiste eranditega pJIA patsientidel:

- Sageli esinenud kõrvaltoimed: püreksia
- Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed: hematuuria, otiit (kesk- ja väliskõrva).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

pJIA patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid infektsioonid. Esinenud infektsioonide tüübid olid sarnased ambulatoorsel pediatrilisel populatsioonil tavaliselt esinevatega. Esimese 4-kuulise raviperioodi jooksul intravenoosse ja subkutaanse abataseptiga 409-l pJIA patsiendil olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed nasofarüüngiit (3,7% patsientidest) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (2,9% patsientidest). Abataseptiga ravi esimese 4 kuu jooksul teatati kahest tõsisest infektsioonist (tuulerõuged ja sepsis).

Infusioonist tingitud reaktsioonid

Intravenoosse ORENCIA'ga ravi saanud 190-st pJIA patsiendist üks patsient (0,5%) katkestas ravi pärast infusiooni tekkinud reaktsioonide tõttu, milleks olid bronhospasm ja urtikaaria. Perioodide A, B, ja C jooksul esinesid ägedad infusiooniga seotud reaktsioonid sagedusega vastavalt 4%, 2% ja 4% ning olid tüübilt sarnased täiskasvanutel täheldatuga.

Immunogeensus

pJIA patsientidel hinnati pärast ORENCIA korduvat intravenoosset manustamist ELISA meetodil abatasepti terve molekuli või selle CTLA-4 osa vastaste antikehade olemasolu. Abatasepti ravi saanud patsientidel oli seropositiivsuse määr perioodil A 0,5% (1/189); 13,0% (7/54) perioodil B ja 12,8% (19/148) perioodil C. Perioodil B oli randomiseeritult platseebot saanud (ning seetõttu kuni kuue kuu jooksul ravist eemaldatud) patsientidel seropositiivsuse määr 40,7% (22/54). Abatasepti vastased antikehad esinesid üldiselt lühiaegselt ja nende tiiter oli madal. Samaaegselt manustatava metotreksaadi (MTX) puudumine ei seostunud perioodil B platseebot saanute suurema seropositiivsuse määraga. Antikehade esinemine ei olnud seotud kõrvaltoimete või infusioonist tingitud reaktsioonidega või muutustega efektiivsuses või abatasepti kontsentratsiooniga seerumis. Uuringu topeltpimedal perioodil kuni kuue kuu jooksul ORENCIA ravist eemaldatud 54 patsiendist mitte kellegil ei ilmnenud infusioonist tingitud reaktsioone ORENCIA ravi taasalustamisel.

Pikaajaline jätkuperiood

pJIA uuringute jätkuperioodi jooksul (20 kuud pJIA SC uuringus ja 5 aastat pJIA IV uuringus) oli ohutusprofiil 6...17-aastastel pJIA patsientidel võrreldav täiskasvanud patsientidel täheldatuga. pJIA IV uuringu jätkuperioodi käigus sai üks patsient sclerosis multiplex'i diagnoosi. pJIA SC uuringu 20-kuulise jätkuperioodi jooksul teatati ühest tõsisest kõrvaltoimena tekkinud infektsioonist (jäseme abstsess) 2...5-aastaste vanusekohordis.

2...5-aastaste pJIA patsientide vanusekohordist saadud pikaajalisi ohutusandmeid on piiratud hulgal, kuid olemasolevad andmed ei näita ühtegi uut ohutusosalast probleemi noorematel lastel. pJIA SC uuringu 24-kuulise kumulatiivse perioodi jooksul (4-kuuline lühiajaline periood pluss 20-kuuline jätkuperiood) oli infektsioonide teatatud esinemissagedus suurem 2...5-aastaste vanusekohordis (87,0%) kui 6...17-aastaste vanusekohordis (68,2%). See oli peamiselt tingitud mittetõsisest ülemiste hingamisteede infektsioonidest 2...5-aastaste vanusekohordis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ilmselget toksilisust ei ole täheldatud kuni annuse 50 mg/kg manustamiseni. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti tähelepanelikult jälgida mistahes kõrvaltoime nähtude või sümptomite suhtes ja määrata asjakohane sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA24

Abatasept on fusioonproteiin, mis koosneb inimese tsütotoksilise T-lümfotsüüdiga assotsieerunud antigeen-4 (CTLA-4) ekstratsellulaarsest domeenist ja sellega seondunud inimese modifitseeritud immunoglobuliini G1 (IgG1) Fc osast. Abatasepti produtseerivad rekombinantse DNA-ga hiina hamstri munasarjarakud.

Toimemehhanism

Abatsept moduleerib selektiivselt kostimuleerivat võtmesignaali, mis on vajalik CD28 ekspresseerivate T-lümfotsüütide täielikuks aktivatsiooniks. T-lümfotsüüdid vajavad täielikuks aktivatsiooniks kahte signaali antigeeni esitlevalt rakult: spetsiifilise antigeeni äratundmine T-raku retseptorite poolt (signaal 1) ja teiseks, kostimuleerivat signaali. Peamine kostimuleeriv mõju ilmneb antigeeni esitleva raku pinnal olevate CD80 ja CD86 molekulide seondumisel T-lümfotsüüdi CD28 retseptoriga (signaal 2). Seondudes spetsiifiliselt CD80 ja CD86 inhibeerib abatsept selektiivselt selle kostimuleeriva signaali. Uuringud näitavad, et naiivsete T-lümfotsüütide vastus on abatseptist rohkem mõjutatud kui mäluga T-lümfotsüütide vastus.

In vitro ja loomudelitel uuringud näitavad, et abatsept moduleerib T-lümfotsüüdist sõltuva antikeha vastust ja põletikku. Abatsept nõrgendab *in vitro* inimese T-lümfotsüütide aktivatsiooni, mis avaldub vähenenud proliferatsioonis ja tsütokiinide produktsioonis. Abatsept vähendab antigeen-spetsiifilise TNF α , γ -interferooni ja interleukiin-2 produktsiooni T-lümfotsüütides.

Farmakodünaamilised toimed

Täheldatud on abatsepti annusest sõltuvat lahustuva interleukiin-2 retseptori, mis on T-lümfotsüütide aktivatsiooni markeriks, seerumi interleukiin-6, mis on reumatoidartriidi korral aktiveeritud sünoviaalmakrofaagide ja fibroblasti laadsete sünoviotsüütide produktiks, reumatoidfaktori, mis on plasmarakkude produtseeritud autoantikeha, ja C-reaktiivse valgu, mis on põletiku aktiivse faasi reaktandiks, seerumisisalduse vähenemist. Lisaks vähenes ka maatriksmetalloproteinaas-3 seerumisisaldus, mis põhjustab kõhre destruktsioone ja koe remodelleerumist. Täheledata ka seerumi TNF α vähenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus täiskasvanutel reumatoidartriidi korral

Intravenoosse abatsepti kliinilist toimet ja ohutust on hinnatud randomiseeritud topeltpimedates platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täiskasvanud aktiivse reumatoidartriidiga patsientidel, mis oli diagnoositud vastavalt Ameerika Reumatoloogiakolledži (ACR) kriteeriumitele. Uuringutes I, II, III, V ja VI pidi patsiendil randomiseerimisel olema vähemalt 12 valulikke ja 10 turses liigest. Uuringus IV ei nõutud konkreetset valulike või turses liigeste arvu.

Uuringutes I, II ja V võrreldi abatsepti efektiivsust ja ohutust platseeboga patsientidel, kellel metotreksaadi raviefekt oli ebapiisav ning kes jätkasid metotreksaadi püsiannu kasutamist. Lisaks selgitati uuringus V abatsepti või infliksimabi ohutust ja efektiivsust platseeboga võrreldes. Uuringus III hinnati abatsepti efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellel TNF inhibiitori ravitoime oli ebapiisav ning mille kasutamine katkestati enne randomiseerimist, kuid lubati kasutada muid HMARR. Uuringus IV hinnati esmaselt ohutust aktiivse reumatoidartriidiga patsientidel, kes vajasis täiendavat interventsiooni lisaks käesolevale ravile mitte-bioloogiliste ja/või bioloogiliste HMARR-tega, mis jätkus sellisena ka pärast värbamist. Uuringus VI hinnati abatsepti efektiivsust ja ohutust metotreksaati mittesaanud, positiivse reaktsiooniga reumatoidfaktorile (RF) ja/või tsüklilise tsitrulliinitud peptiid 2 vastastele antikehadele (Anti-CCP2), varase erosiivse reumatoidartriidiga (haigus kestusega ≤ 2 aastat) patsientidel, kes randomiseeriti saama abatsepti koos metotreksaadiga või metotreksaati koos platseeboga. Uuringus SC-II hinnati abatsepti ja adalimumabi suhtelist efektiivsust ning ohutust subkutaansel manustamisel ilma intravenoosse küllastusannuse ja MTX ravita mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi haigetel, kellel ravivastus varasemale MTX ravile oli ebapiisav. Uuringus SC-III hinnati subkutaanselt manustatava abatsepti kasutamist kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) või monoterapiiana ning seda võrreldi MTX monoterapiaga remissiooni saavutamiseks pärast 12 kuud kestnud ravi ja ravimivaba remissiooni võimalikku säilimist pärast ravimi täielikku ärajätmist varem MTX-ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel, kellel oli väga aktiivne varane reumatoidartriit (keskmine DAS28-CRP-CRP 5,4; keskmine sümptomite kestus alla 6,7 kuu) ning halvad kiiresti progresseeruvat haigust prognoosivad tegurid (nt tsitrulliinitud valgu vastased antikehad [ACPA+], mida määrati anti-CCP2 analüüsiga, ja/või RF+, erosiionide olemasolu liigestes).

Uuringus I randomiseeriti patsiendid saama 12 kuu vältel 2 mg/kg või 10 mg/kg abatasepti või platseebot. Uuringutes II, III, IV ja VI randomiseeriti patsiendid saama abatasepti fikseeritud annuses, mis oli ümmardatud 10 mg/kg või platseebot 12 kuu (uuringud II, IV ja VI) või 6 kuu (uuring III) vältel. Abatasepti annus oli 500 mg alla 60 kg kaaluvatele patsientidele, 750 mg patsientidele kehakaaluga 60...100 kg ja 1000 mg üle 100 kg kaaluvatele patsientidele. Uuringus V randomiseeriti patsiendid saama kas sama fikseeritud abatasepti annuse või 3 mg/kg infliksimabi või platseebot 6 kuu jooksul. Ainult abatasepti ja infliksimabi rühmadele jätkus uuring V veel täiendavad 6 kuud.

Uuringutes I, II, III, IV, V, VI, SC-II ja SC-III osales vastavalt 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 646 ja 351 täiskasvanud patsienti.

Kliinilised tulemused

Ravitulemus ACR järgi

Abataseptiga ravitud patsientide osakaal uuringus II (patsiendid, kellel metotreksaadi raviefekt oli ebapiisav), uuringus III (patsiendid, kellel TNF inhibiitori raviefekt oli ebapiisav) ja uuringus VI (metotreksaati mittesaanud patsiendid), kellel saavutati ACR 20, 50 ja 70 ravivastus on esitatud tabelis 3.

Abataseptiga ravitud patsientidel täheldati uuringutes II ja III platseeboga võrreldes statistiliselt olulist paranemist ACR 20 skaalal pärast esimest infusiooni (15. päev) ning see paranemine püsis olulisena kogu uuringu vältel. Uuringus VI täheldati 29. päeval statistiliselt olulist paranemist ACR 20 skaalal patsientidel, kes said abatasepti koos metotreksaadiga võrrelduna patsientidega, kes said metotreksaati koos platseeboga ning see püsis kogu uuringu vältel. Uuringus II saavutas ACR 20 vastuse 12. kuuks 43% patsientidest, kellel ei olnud 6. kuuks saadud ACR 20 vastust.

Tabel 3: Kliiniline ravivastus kontrolliga uuringutes

	Patsientide osakaal					
	MTX-mittesaanud		MTX raviefekt ebapiisav		TNF inhibiitori raviefekt ebapiisav	
	Uuring VI		Uuring II		Uuring III	
Ravivastuse määr	abatasept ^a +MTX n = 256	platseebo +MTX n = 253	abatasept ^a +MTX n = 424	platseebo +MTX n = 214	abatasept ^a + HMARR ^b n = 256	platseebo + HMARR ^b n = 133
ACR 20						
15. päev	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%
3. kuu	64% ^{††}	53%	62%***	37%	46%***	18%
6. kuu	75% [†]	62%	68%***	40%	50%***	20%
12. kuu	76% [‡]	62%	73%***	40%	NA ^d	NA ^d
ACR 50						
3. kuu	40% [‡]	23%	32%***	8%	18%**	6%
6. kuu	53% [‡]	38%	40%***	17%	20%***	4%
12. kuu	57% [‡]	42%	48%***	18%	NA ^d	NA ^d
ACR 70						
3. kuu	19% [†]	10%	13%***	3%	6% ^{††}	1%
6. kuu	32% [†]	20%	20%***	7%	10%**	2%
12. kuu	43% [‡]	27%	29%***	6%	NA ^d	NA ^d

Patsientide osakaal						
	MTX-mittesaanud		MTX raviefekt ebapiisav		TNF inhibiitori raviefekt ebapiisav	
	Uuring VI		Uuring II		Uuring III	
Ravivastuse määr	abatatsept ^a +MTX n = 256	platseebo +MTX n = 253	abatatsept ^a +MTX n = 424	platseebo +MTX n = 214	abatatsept ^a + HMARR ^b n = 256	platseebo + HMARR ^b n = 133
Oluline kliiniline ravivastus^c	27% [‡]	12%	14% ^{***}	2%	NA ^d	NA ^d
DAS28-CRP remissioon^e						
6. kuu	28% [‡]	15%	NA	NA	NA	NA
12. kuu	41% [‡]	23%	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatatsept võrreldes platseeboga.

** p < 0,01, abatatsept võrreldes platseeboga.

*** p < 0,001, abatatsept võrreldes platseeboga.

† p < 0,01, abatatsept koos MTX võrreldes MTX koos platseeboga

‡ p < 0,001, abatatsept koos MTX võrreldes MTX koos platseeboga

†† p < 0,05, abatatsept ja MTX vs. MTX ja platseebo

^a Fikseeritud annus ümmardatult kuni 10 mg/kg (vt lõik 4.2).

^b Samaaegselt kasutatud HMARR hulgas oli vähemalt üks järgmistest: metotreksaat, klorokviin/hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin, leflunomiid, asatiopriin, kuld ja anakinra.

^c Oluline ravivastus oli defineeritud kui ACR 70 alusel saavutatud ja järgnevad 6 kuud püsinud raviefekt.

^d 6 kuu möödudes oli patsientidel võimalus jätkata ravi mitte-pimendatud uuringus.

^e DAS28-CRP remissioon on määratletud kui DAS28-CRP skoor < 2,6

Uuringute I, II, III ja VI avatud jätkus täheldati abatatseptil ACR 20, 50 ja 70 alusel kestvat ja püsivat ravivastust vastavalt 7 aasta, 5 aasta, 5 aasta ja 2 aasta jooksul. Uuringus I hinnati ACR alusel ravivastust seitsmendal aastal 43 patsiendil ACR 20 alusel 72%, ACR 50 alusel 58% ja ACR 70 alusel 44%. Uuringus II hinnati ACR alusel ravivastust viiendal aastal 270 patsiendil ACR 20 alusel 84%, ACR 50 alusel 61% ja ACR 70 alusel 40%. Uuringus III hinnati ACR alusel ravivastust viiendal aastal 91 patsiendil ACR 20 alusel 74%, ACR 50 alusel 51% ja ACR 70 alusel 23%. Uuringus VI hinnati ACR alusel ravivastust teisel aastal 232 patsiendil ACR 20 alusel 85%, ACR 50 alusel 74% ja ACR 70 alusel 54%.

Abatatseptiga täheldati platseeboga võrreldes suuremat paranemist ka ACR mitte arvesse võetud reumatoidartriidi aktiivsuse näitajates nagu näiteks hommikune liigesjäikus.

DAS28 ravitulemus

Haiguse aktiivsust hinnati samuti ka haiguse aktiivsuse skaalal (*Disease Activity Score 28, DAS28 ESR*). Uuringutes II, III, V ja VI täheldati DAS'i olulist paranemist võrreldes platseebo või võrdlusravimiga.

Uuringus VI, milles osalesid ainult täiskasvanud, saavutas esimesel aastal oluliselt suurem hulk abatatsepti koos metotreksaadiga saanud patsiente (41%) vastavalt DAS28 (CRP) määratlusele remissiooni (skoor < 2,6) võrreldes metotreksaati koos platseeboga saanutega (23%). Abatatsepti rühmas esimesel aastal saavutatud ravivastus püsis ka teise aasta jooksul.

Uuringu VI alamuuringus osalesid patsiendid, kes saavutasid remissiooni teisel aastal (DAS 28 ESR < 2,6) pärast vähemalt 1 aastast ravi abatatseptiga uuringus VI ning olid sobivad osalemaks alamuuringus. Alamuuringus randomiseeriti 108 patsienti suhtega 1:1 saama topeltpimedalt abatatsepti ligikaudses annuses kas 10 mg/kg (ABA 10) või 5 mg/kg (ABA 5). Pärast üheaastast ravi hinnati remissiooni püsivust haiguse relapsi esinemise kaudu. Relapsini kulunud aeg ning relapsi saanud patsientide osakaal olid mõlemas grupis sarnased.

Uuring V: abatasept või infliksimab võrreldes platseeboga

Patsientidel, kellel metotreksaadi raviefekt oli ebapiisav, teostati randomiseeritud topeltpime uuring hindamiseks abatasepti või infliksimabi ohutust ja efektiivsust platseeboga võrreldes (uuring V). Esmaseks tulemusnäitajaks oli abataseptiga ravitud patsientide haiguse aktiivsuse keskmine muutus 6. kuul võrreldes platseeboga, järgnes topeltpime abatasepti ja infliksimabi ohutuse ja efektiivsuse hindamine 12. kuul. Abatasepti ja infliksimabiga täheldati kuuendal kuul platseeboga võrreldes suuremat paranemist DAS28 järgi ($p < 0,001$) uuringu platseebokontrollitud osas, abatasepti ja infliksimabi rühma tulemused olid sarnased. ACR ravivastus uuringus V oli vastavuses DAS28 hinnanguga. Abataseptiga täheldati ravitulemuse täiendavat paranemist 12. kuuks. Kõrvalnähtuna registreeritud infektsioonide sagedus oli 6. ravikuul 48,1% (75), 52,1% (86) ja 51,8% (57) ning tõsiste kõrvalnähtudena registreeritud infektsioonide sagedus vastavalt 1,3% (2) abatasepti, 4,2% (7) infliksimabi ja 2,7% (3) platseebo rühmas. 12. ravikuul oli kõrvalnähtuna registreeritud infektsioonide sagedus 59,6% (93) ja 69,5% (113) ning tõsiste kõrvalnähtudena registreeritud infektsioonide sagedus vastavalt 1,9% (3) abatasepti ja 8,5% (14) infliksimabi rühmas. Uuringu avatud perioodil hinnati abatasepti võimet säilitada efektiivsust haigetel, kes algselt randomiseeriti saama abatasepti ning ravivastust nendel, kes hakkasid saama abatasepti pärast esialgset ravi infliksimabiga. Abataseptiga jätkanud patsientidel oli DAS28 skoori vähenemine päeval 365 võrreldes ravi algusega (-3,06) püsiv kuni 729. päevani (-3,34). Patsientidel, kes algselt said infliksimabi ja seejärel hakkasid saama abatasepti, oli DAS28 skoori vähenemine ravi algusega võrreldes 729. päeval 3,29 ja 365. päeval 2,48.

Uuring SC-II: abatasept versus adalimumab

Randomiseeritud, ühekordselt pime (uurija), mitte-inferioorne uuring viidi läbi, et hinnata kord nädalas subkutaanselt (SC) manustatava abatasepti ohutust ja tõhusust ilma abatasepti intravenoosse (IV) küllastusannuseta võrreldes kord nädalas nahaaluse adalimumabiga, mõlemad koos metotreksaadiga, patsientidel kellel metotreksaadi raviefekt oli ebapiisav (uuring SC II). Esmase tulemusnäitaja näitas mitteinferioorset (eelnevalt määratletud eristumisvahemik 12%) ja ACR 20 ravivastust pärast 12 kuulist ravi, 64,8% (206/318) kohta abatasepti SC rühmas ja 63,4% (208/328) adalimumabi SC rühmas; erinevus ravis oli 1,8% [95% usaldusvahemik (CI): 5,6; 9,2] kogu 24-kuulise perioodi jooksul. Vastavad ACR 20 väärtused olid 24. kuul 59,7% (190/318) abatasepti SC rühmas ja 60,1% (197/328) adalimumabi SC rühmas. Vastavad ACR 50 ja ACR 70 väärtused 12. ja 24. kuul olid püsivad ning sarnased nii abataseptil kui ka adalimumabil. Kohandatud keskmine muutus (standardviga, SE) algtaasemest DAS28-CRP oli 24. kuul vastavalt -2,35 (SE 0,08) [95% CI: 2,51, 2,19] ja -2,33 (SE 0,08) [95% CI: 2,50, 2,17] SC abatasepti ja adalimumabi rühmas sarnaste muutustega uuringu kestel. 24 kuul olid DAS 28 < 2,6 saavutatud 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] patsientidest abatasepti ja 53,3% (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] patsientidest adalimumabi rühmas. Paranemine ravi algusest mõõdetuna HAQ-DI oli 24 kuul abataseptil SC ja adalimumabil SC aja jooksul sarnane.

Ohutust ja struktuurseid kahjustusi hinnati esimesel ja teisel aastal. Üldine ohutusprofiil kõrvaltoimete esinemissageduse suhtes oli kahes rühmas sarnane 24-kuulise perioodi jooksul. Pärast 24 kuud esines kõrvaltoimeid 41,5% (132/318) abatasepti ja 50% (164/328) adalimumabi saanud patsientidest. Tõsiseid kõrvaltoimeid täheldati vastavalt 3,5% (11/318) ja 6,1% (20/328). 24 kuu järel oli 20,8% (66/318) abatasepti ja 25,3% (83/328) adalimumabi patsientidest ravi katkestanud.

Uuringus SC-II kirjeldati tõsiseid infektsioone 3,8% (12/318) patsientidest, kes said abatasepti SC kord nädalas, mis ei põhjustanud ravi katkestamist ja 5,8% (19/328) patsientidest, kes said adalimumabi SC igal teisel nädalal põhjustades 9 katkestamist 24-kuulise perioodi jooksul.

Süstekoha reaktsioonide sagedus oli 12 kuu jooksul vastavalt abatasepti SC ja adalimumabi SC rühmades 3,8% (12/318) ning 9,1% (30/328) ($p = 0,006$) ja 24 kuu jooksul 4,1% (13/318) ning 10,4% (34/328). Kerge kuni keskmise raskusastmega autoimmuunhaigusi (nt psoriaas, Raynaud' sündroom, nodoosne erüteem) esines uuringu kahe aasta jooksul 3,8% (12/318) abatasepti SC ja 1,5% (5/328) adalimumabi SC saanud patsientidest.

Uuring SC-III: Remissiooni induktsioon varem metotreksaati mittesaanud RA patsientidel
 Randomiseeritud topeltpimedas uuringus hinnati abatasepti s.c. kasutamist kombinatsioonis metotreksaadiga (abatasept + MTX), abatasepti s.c. kasutamist monoterapiapiana või metotreksaadi kasutamist monoterapiapiana (MTX-ravi rühm) remissiooni saavutamiseks pärast 12 kuud kestnud ravi ja ravimivaba remissiooni säilimisel pärast ravimi täielikku ärajätmist varem MTX-ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel, kellel oli väga aktiivne varane reumatoidartriit halbade prognoosiliste teguritega. Ravimi täielik ärajätmine viis enamikel patsientidel kõigis kolmes ravirühmas (abatasept + metotreksaat, abatasepti või metotreksaadi monoterapia) remissiooni kadumiseni (haiguse aktiivsuse taastumiseni) (tabel 4).

Tabel 4: Remissiooni määrad ravi lõppedes ja ravimi ärajätmise faasides uuringus SC-III

Patsientide arv	Abatasept s.c. + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatasept s.c. n = 116
Randomiseeritud patsientide osakaal, kellel saavutati remissioon pärast 12 kuud kestnud ravi			
DAS28 remissioon ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Šansisuhe (95% CI) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
P-väärtus	0,010	N/A	N/A
SDAI kliiniline remissioon ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Erinevuse näitaja (95% CI) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boole'i kliiniline remissioon	37,0%	22,4%	26,7%
Erinevuse näitaja (95% CI) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Randomiseeritud patsientide osakaal, kes olid remissioonis 12. kuul ja 18. kuul (6 kuud pärast ravimi täielikku ärajätmist)			
DAS28 remissioon ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Šansisuhe (95% CI) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
P-väärtus	0,045	N/A	N/A

^a DAS28 alusel määratletud remissioon (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI kriteerium (SDAI ≤ 3.3)

Uuringus SC-III oli ohutusprofiil kolmes ravirühmas (abatasept + MTX, abatasepti monoterapia, MTX-ravi rühm) üldiselt sarnane. 12-kuulise raviperioodi jooksul teatati kõrvaltoimetest 44,5%-l (53/119), 41,4%-l (48/116) ja 44,0%-l (51/116) ning tõsistest kõrvaltoimetest 2,5%-l (3/119), 2,6%-l (3/116) ja 0,9%-l (1/116) patsientidest vastavalt kolmes ravirühmas. Tõsistest infektsioonidest teatati 0,8%-l (1/119), 3,4%-l (4/116) ja 0%-l (0/116) patsientidest.

Radiograafiline ravivastus

Uuringutes II ja VI hinnati radiograafiliselt liigese struktuuri kahjustusi enam kui kahe aasta vältel. Tulemusi hinnati kasutades Genant'i modifitseeritud Sharp'i üldskoori (total Sharp score, TSS) ning selle komponente: erosioonide skoori ja liigespilu ahenemise skoori (joint space narrowing, JSN).

Uuringus II oli ravieelne keskmine TSS 31,7 abataseptiga ravitud ja 33,4 platseebot saanud patsientide rühmas. Abatasept/metotreksaat vähendas struktuurikahjustuse progresseerumise määra platseebo/metotreksaadiga võrreldes pärast 12-kuulist ravi nagu on esitatud tabelis 5. Randomiseeritud abatasepti saanud haigetel oli struktuurikahjustuste progresseerumise määr teisel aastal oluliselt väiksem ($p < 0,0001$) võrreldes esimese aastaga. Pärast 1 aastast osalemist topeltpimedas faasis jätkasid patsiendid pikaajases jätkufaasis ja said raviks abatasepti ning 5 aasta jooksul hinnati progressiooni radiograafiliselt. Andmete analüüsil võeti aluseks muutust skooris võrrelduna eelmise aasta visiidiga. Keskmine muutus oli patsientidel, kes olid algselt randomiseeritud saama abatasepti ja MTX või platseebot ja MTX vastavalt 0,41 ja 0,74 aastast 1 kuni aastani 2 ($n=290, 130$), 0,37 ja 0,68 aastast 2 kuni aastani 3 ($n=293, 130$), 0,34 ja 0,43 aastast 3 kuni aastani 4 ($n=290, 128$) ning muutus oli 0,26 ja 0,29 ($n=233, 114$) aastast 4 kuni aastani 5.

Tabel 5: Keskmine radiograafiline muutus 12 kuu jooksul uuringus II

Parameeter	abatsept/MTX n = 391	platseebo/MTX n = 195	P-väärtus ^a
Sharp'i üldskoor	1,21	2,32	0,012
Erosioonide skoor	0,63	1,14	0,029
JSN skoor	0,58	1,18	0,009

^a Põhinevalt mitte-parameetrilisel analüüsil.

Uuringus VI oli TSS keskmine muutus 12. kuul oluliselt väiksem patsientidel, kes said raviks abatsepti koos metotreksaadiga võrreldes nendega, kes said metotreksaati koos platseeboga. 12 kuud olid progressioonivabad (TSS ≤ 0) 61% (148/242) patsientidest, kes said ravi abatsepti ja metotreksaadiga ning 53% (128/242) patsientidest, kes said raviks metotreksaati koos platseeboga. Struktuursete kahjustuste progressioon oli väiksem patsientidel, kes said pidevalt abatsepti koos metotreksaadiga (24 kuud) võrreldes patsientidega, kes algselt said metotreksaati koos platseeboga (12 kuud) ning kes seejärel viidi järgmiseks 12 kuuks üle ravile abatsepti ja metotreksaadiga. Uuringu 12 kuulises avatud perioodis osalenud patsientidest ei esinenud progressiooni 59% (125/213) patsientidest, kes said pidevalt ravi abatsepti ja metotreksaadiga ning 48% (92/192) patsientidest, kes algselt said metotreksaati ning kes viidi üle kombinatsioonile koos abatseptiga.

Uuringus SC-III hinnati struktuurset liigesekahjustust magnetresonantstomograafia (MRI) põhjal. Abatsept + MTX rühmas esines vähem struktuurset liigesekahjustuse progresseerumist kui MTX-ravi rühmas, mida näitas keskmine ravierinevus abatsept + MTX rühma ja MTX-ravi rühma vahel (tabel 6).

Tabel 6: Struktuursete ja põletikulise liigesekahjustuse hindamine MRI põhjal uuringus SC-III

Keskmine ravierinevus abatsept s.c. + MTX vs. MTX 12. kuul (95% CI)*

MRI erosioonide skoor	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI osteiidi/luuödeemi skoor	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI sünoviidi skoor	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 abatsept s.c. + MTX puhul; n = 116 MTX puhul

Mõju füüsilisele toimetulekule

Uuringutes II, III, IV, V ja VI hinnati füüsilise toimetuleku paranemist tervise hindamise küsimustiku puude indeksiga (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) ja uuringus I modifitseeritud HAQ-DI. Uuringu II, III ja VI tulemused on esitatud tabelis 7.

Tabel 7: Füüsilise toimetuleku paranemine kontrolliga uuringutes

	Metotreksaati mittesaanud		Ebapiisav vastus metotreksaadile		Ebapiisav vastus TNF inhibiitorile	
	Uuring VI		Uuring II		Uuring III	
	abatatsept ^a +MTX	platseebo +MTX	abatatsept ^a +MTX	platseebo +MTX	abatatsept ^a + HMARR ^b	platseebo + HMARR ^b
HAQ ^c Puude indeks						
Ravieelne (keskmine)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Keskmine paranemine ravieelsest						
6. kuu	0,85 (n=250)	0,68 (n=249)	0,59*** (n=420)	0,40 (n=211)	0,45*** (n=249)	0,11 (n=130)
12. kuu	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	NA ^e	NA ^e
Kliiniliselt märkimisväärse paranemisega patsientide osakaal ^d						
6. kuu	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
12. kuu	72% [†]	62%	64%***	39%	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatatsept võrreldes platseeboga.

[†] p < 0,05, abatatsept koos MTX vs MTX koos platseeboga

^a Fikseeritud annus ümmardatult kuni 10 mg/kg (vt lõik 4.2).

^b Samaaegselt kasutatud HMARR hulgas oli vähemalt üks järgmistest: metotreksaat, klorokviin/hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin, leflunomiid, asatiopriin, kuld ja anakinra.

^c Tervise hindamise küsimustik (HAQ); 0 = parim, 3 = halvim; 20 küsimust; 8 kategoorias: rõivastumine ja korrastamine, ärkamine, söömine, käimine, hügieen, sirutus, käepigistus ja aktiivsus.

^d HAQ-DI vähenemine ≥ 0,3 ühiku ravieelsest.

^e Pärast 6 kuud oli patsientidel võimalus jätkata avatud uuringus.

Uuringus II püsis 88% patsientidest 12. kuul saavutatud oluline paranemine ka 18. kuul ning 85% püsis toime 24. kuul. Füüsilise toimetuleku paranemine uuringute I, II, III ja VI avatud perioodis püsis vastavalt 7 aastat, 5 aastat, 5 aastat ja 2 aastat.

Uuringus SC-III oli uuritavate osakaal, kes saavutasid HAQ ravivastuse kui füüsilise toimetuleku kliiniliselt olulise paranemise näitaja (HAQ-DI skoori vähenemine võrreldes ravieelsega ≥ 0,3), 12. kuul suurem abatatsept + MTX rühmas kui MTX-ravi rühmas (vastavalt 65,5% vs. 44,0%; ravierinevus võrreldes MTX-ravi rühmaga 21,6% [95% CI: 8,3; 34,9]).

Tervisega seotud tulemused ja elukvaliteet

Tervisega seotud elukvaliteeti hinnati SF-36 küsimustiku abil 6. kuul uuringus I, II ja III ning 12. kuul uuringus I ja II. Nendes uuringutes täheldati abatatsepti rühmas kliiniliselt ja statistiliselt olulist paranemist platseebo rühmaga võrreldes SF-36 kõigis 8. domeenis (4 füüsilise tervise domeeni: kehalised tegevused (physical function), füüsiline toimetulek (role physical), kehaline valu (bodily pain), üldine tervis (general health); ning 4 vaimse tervise domeeni: vitaalsus (vitality), sotsiaalsed tegevused (social function), emotsionaalne toimetulek (role emotional), vaimne tervis (mental health)) nagu ka Füüsiliste komponentide kokkuvõttes (Physical Component Summary, PCS) ja vaimsete komponentide kokkuvõttes (Mental Component Summary, MCS). Uuringus VI täheldati 12. kuul paremat tulemust abatatsepti koos metotreksaadiga grupis võrrelduna metotreksaati koos platseeboga saanutega nii PCS kui MCS osas ning see püsis ka teise aasta jooksul.

Uuring VII: abatasepti ohutus vahetel või ravivaba perioodiga üleminekul varasemalt TNF inhibiitori ravilt

Abatasepti avatud uuring mittebioloogilise HMARR taustal viidi läbi aktiivse RA patsientidel, kelle ravivastus oli olnud ebapiisav varasemale (ravivaba periood vähemalt 2 kuud; n=449) või jätkuval (ilma ravivaba perioodita; n=597) TNF inhibiitori ravile (uuring VII). Esmane tulemusnäitaja, kõrvaltoimete ja tõsiste kõrvaltoimete juhud või uuringu lõpetamine kõrvaltoime tõttu 6 kuulise ravi jooksul olid sarnased sellele, mis oli saadud TNF inhibiitorite varasemate ja praeguste kasutajate uuringusse võtmisel, nagu ka tõsiste infektsioonide esinemissagedus.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus psoriaatilise artriidiga täiskasvanutel

Abatasepti efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuringud PsA-I ja PsA-II) täiskasvanud patsientidel vanuses 18 aastat ja enam. Patsientidel oli aktiivne PsA (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 valulikke liigest) hoolimata eelnevast HMARR-ravist ja üks sobiv psoriaatiline nahakolle läbimõõduga vähemalt 2 cm.

Uuringus PsA-I said 170 patsienti platseebot või abatasepti intravenoosselt päevadel 1, 15 ja 29 ning seejärel iga 28 päeva järel topeltpimemenetluse teel 24 nädala jooksul, millele järgnes avatud ravi abataseptiga annuses 10 mg/kg intravenoosselt iga 28 päeva järel. Patsiendid randomiseeriti saama platseebot või abatasepti 3 mg/kg, 10 mg/kg või kaks 30 mg/kg annust + järgnevalt 10 mg/kg ilma ravivahetuseta 24 nädala jooksul, millele järgnes avatud ravi abataseptiga 10 mg/kg intravenoosselt üks kord kuus. Uuringu jooksul oli lubatud samaaegne ravi püsiannuses metotreksaadiga, väikeses annuses kortikosteroididega (ekvivalentne ≤ 10 mg prednisolooniga) ja/või MSPVA-dega.

Uuringus PsA-II randomiseeriti 424 patsienti vahekorras 1:1 saama topeltpimemenetluse teel platseebo või abatasepti 125 mg subkutaanseid annuseid üks kord nädalas ilma küllastusannuse manustamiseta 24 nädala jooksul, millele järgnes avatud ravi abataseptiga 125 mg subkutaanselt üks kord nädalas. Uuringu jooksul oli lubatud samaaegne ravi püsiannuses metotreksaadi, sulfasalasiini, leflunomiidi, hüdroksüklorokviini, väikeses annuses kortikosteroidide (ekvivalentne ≤ 10 mg prednisolooniga) ja/või MSPVA-dega. Patsiendid, kes ei olnud 16. nädalaks saavutanud turses ja valulike liigeste arvu vähemalt 20% paranemist võrreldes algväärtusega, läksid üle avatud ravile abataseptiga 125 mg subkutaanselt üks kord nädalas.

Uuringute PsA-I ja PsA-II esmane tulemusnäitaja oli 24. nädalaks (169. päevaks) ACR 20 ravivastuse saavutanud patsientide protsent.

Kliiniline ravivastus

Nähud ja sümptomid

Tabelis 8 on toodud abatasepti soovitatava annuse kasutamisel uuringutes PsA-I (10 mg/kg intravenoosselt) ja PsA-II (125 mg subkutaanselt) ACR 20, 50 või 70 ravivastuse saavutanud patsientide protsendid.

Tabel 8: 24. nädalal ACR ravivastustega patsientide protsent uuringutes PsA-I ja PsA-II

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

* p < 0,05 vs platseebo, ACR 50 ja ACR 70 puhul p-väärtusi ei hinnatud.

^a 37% patsientidest olid eelnevalt saanud ravi TNF inhibiitoriga.

^b 61% patsientidest olid eelnevalt saanud ravi TNF inhibiitoriga.

^c Patsiendid, kellel oli 16. nädalaks valulike või turses liigeste arv paranenud vähem kui 20%, vastasid ravivahetuse kriteeriumidele ja nad loeti ravile mittereageerinuteks.

Uuringute kogupopulatsioonides saavutas 24. nädalaks ACR 20 ravivastuse platseeboga võrreldes oluliselt suurem protsent uuringus PsA-I 10 mg/kg intravenooset abatatsepti või uuringus PsA-II 125 mg subkutaanset abatatsepti saanud patsiente. Mõlemas uuringus täheldati suuremaid ACR 20 ravivastuse määrasid abatatsepti kui platseebo puhul hoolimata eelnevast ravist TNF inhibiitoriga. Väiksemas uuringus PsA-I olid ACR 20 ravivastuse määrad 10 mg/kg intravenoosse abatatsepti ja platseebo puhul eelnevalt TNF inhibiitorit mittesaanud patsientidel vastavalt 55,6% ja 20,0% ning eelnevalt TNF inhibiitorit saanud patsientidel vastavalt 30,8% ja 16,7%. Uuringus PsA-II olid ACR 20 ravivastuse määrad 125 mg subkutaanse abatatsepti ja platseebo puhul eelnevalt TNF inhibiitorit mittesaanud patsientidel vastavalt 44,0% ja 22,2% (21,9 [8,3; 35,6], erinevuse hinnang [95% CI]) ning eelnevalt TNF inhibiitorit saanud patsientidel vastavalt 36,4% ja 22,3% (14,0 [3,3; 24,8], erinevuse hinnang [95% CI]).

Uuringus PsA-II täheldati suuremaid ACR 20 ravivastuse määrasid 125 mg subkutaanse abatatsepti kui platseebo puhul hoolimata samaaegsest mittebioloogilisest HMARR-ravist. ACR 20 ravivastuse määrad 125 mg subkutaanse abatatsepti vs. platseebo puhul mittebioloogilist HMARR-ravi mittesaanud patsientidel olid vastavalt 27,3% vs. 12,1% (15,15 [1,83; 28,47], erinevuse hinnang [95% CI]) ning mittebioloogilist HMARR-ravi saanud patsientidel vastavalt 44,9% vs. 26,9% (18,00 [7,20; 28,81], erinevuse hinnang [95% CI]). Uuringutes PsA-I ja PsA-II kliinilised ravivastused püsisid või paranesid jätkuvalt kuni ühe aasta jooksul.

Struktuuriline ravivastus

Uuringus PsA-II oli 24. nädalal patsientide protsent, kellel puudus PsA-modifitseeritud SHS üldskoori radioloogiline progresseerumine röntgenülesvõtetel (muutus ≤ 0 võrreldes algväärtusega), suurem 125 mg subkutaanse abatatsepti (42,7%) kui platseebo puhul (32,7%) (10,0 [1,0; 19,1] erinevuse hinnang [95% CI]).

Füüsilise funktsiooni ravivastus

Uuringus PsA-I oli 24. nädalal patsientide osakaal, kellel esines HAQ-DI skoori vähenemine ≥ 0,30 võrreldes algväärtusega, intravenoosse abatatsepti puhul 45,0% ja platseebo puhul 19,0% (26,1 [6,8; 45,5], erinevuse hinnang [95% CI]). Uuringus PsA-II oli patsientide osakaal, kellel esines HAQ-DI skoori vähenemine vähemalt ≥ 0,35 võrreldes algväärtusega, abatatsepti puhul 31,0% ja platseebo puhul 23,7% (7,2 [-1,1; 15,6], erinevuse hinnang [95% CI]). HAQ-DI skooride paranemine püsis või jätkus kuni 1 aasta jooksul abatatsept-ravi jätkamisel nii uuringus PsA-I kui PsA-II.

24-nädalase topeltpimedada perioodi jooksul ei täheldatud abatatsept-ravi puhul PASI skooride olulisi muutusi. Kahe PsA uuringuga liitunud patsientidel oli kerge kuni mõõdukas psoriaas; uuringus PsA-I oli PASI skoori mediaan 8,6 ja uuringus PsA-II 4,5. Uuringus PsA-I oli PASI 50 ravivastuse

saavutanud patsientide protsent abatasepti puhul 28,6% ja platseebo puhul 14,3% (14,3 [-15,3; 43,9], erinevuse hinnang [95% CI]) ning PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide protsent abatasepti puhul 14,3% ja platseebo puhul 4,8% (9,5 [-13,0; 32,0], erinevuse hinnang [95% CI]). Uuringus PsA-II oli PASI 50 ravivastuse saavutanud patsientide protsent abatasepti puhul 26,7% ja platseebo puhul 19,6% (7,3 [-2,2; 16,7], erinevuse hinnang [95% CI]) ning PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide protsent abatasepti puhul 16,4% ja platseebo puhul 10,1% (6,4 [-1,3; 14,1], erinevuse hinnang [95% CI]).

Polüartikulaarse juveniilise idiopaatilise artriidiga pediaatriline populatsioon

Uuringusse värvati mõõduka kuni raske pJIA-ga lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat kas ebapiisava ravivastusega või talumatusega vähemalt ühe HMARR suhtes, milleks võis olla ka bioloogiline ravim. Intravenoosse abatasepti efektiivsust ja ohutust hinnati kolmeetapilises uuringus. Periood A oli 4-kuuline avatud sissejuhatus saavutamaks ACR Pedi 30 ravivastust. Patsiendid, kes saavutasid periood A lõpuks vähemalt ACR Pedi 30 ravivastuse, randomiseeriti topeltpimedasse ravi katkestuse faasi (periood B) ning nad said vastavalt uuringu protokollile määratlusele kas abatasepti või platseebot 6 kuu jooksul või kuni pJIA nähtude ägenemiseni. Kõigile patsientidele, kes ei katkestanud ravi kõrvaltoimete tõttu ning lõpetasid või kellel esines ägenemine periood B jooksul või kellel ei saavutatud ravivastust perioodil A, pakuti võimalust jätkata avatud jätkufaasis periood C, milles hinnati pikaajase kasutamise ohutust ja efektiivsust.

Perioodil A said kõik patsiendid 10 mg/kg abatasepti päevadel 1, 15, 29, 57 ja 85 ning tulemust hinnati päeval 113. Periood A jooksul sai 74% patsientidest metotreksaati (keskmine annus uuringu alustamisel 13,2 mg/m²/nädalas), 26% patsientidest sai perioodil A abatasepti monoterapiana. Uuringu alustanud 190 patsiendist 57 (30%) olid saanud varasemalt TNF inhibiitori ravi.

Periood A lõpuks ACR Pedi 30 ravivastuse saavutanud patsiendid randomiseeriti perioodi B, topeltpimedasse katkestusfaasi, mille jooksul manustati kas abatasepti või platseebot 6 kuu jooksul või kuni JIA ägenemiseni.

Ägenemine defineeriti:

- $\geq 30\%$ halvenemine vähemalt kolmes kuuest pJIA põhikriteeriumist;
- $\geq 30\%$ paranemine ainult ühes kuuest pJIA põhikriteeriumist;
- ≥ 2 cm (võimalik kuni 10 cm) halvenemine pidi esinema kui ägenemise määratlemiseks kasutati raviarsti või vanema üldhinnangut (*Physician or Parent Global Assessment*);
- halvenemine ≥ 2 liigeses, kui hinnanguks kasutati põletikuliste või piiratud liikuvusega liigeste arvu.

Uuringuga liitunud patsientide vanus oli keskmiselt 12,4 aastat ning nende haigus oli kestnud keskmiselt 4,4 aastat. Nende haigus oli aktiivne, ravi alguses oli keskmiselt 16 liigest põletikulised ning keskmiselt 16 liigese liikuvus oli vähenenud; suurenenud C-reaktiivse valgu (CRP) tase (keskmine 3,2 mg/dl) ja erütrotsüütide settimiskiirus (keskmine 32 mm/h). Haiguse alguses olid diagnoositud järgmised pJIA alatüübid: oligoartikulaarne (16%), polüartikulaarne (64%; koguhulgast 20% oli reumatoidfaktor positiivne) ja süsteemne (20%).

Uuringusse värvatud 190 patsiendist lõpetas perioodi A 170, 65% (123/90) saavutas ACR Pedi 30 ravivastuse ning 122 randomiseeriti perioodi B. Ravivastused olid sarnased kõigis uuritud pJIA alatüüpides nii metotreksaati kasutanud kui mitte kasutanud patsientidel. Varasemat TNF inhibiitori ravi mittedaanud 133 (70%) patsiendist 101 (76%) saavutasid vähemalt ACR Pedi 30 ravivastuse; varasemat TNF-inhibiitori ravi saanud 57 patsiendist saavutasid ACR Pedi 30 ravivastuse 22 (39%).

Periood B jooksul oli patsientidel, kes olid randomiseeritud saama platseebot aeg haiguse ägenemiseni tunduvalt lühem kui abatasepti saanud patsientidel (esmane tulemusnäitaja, $p=0,0002$; logaritmiline astaktest). Perioodil B tekkis ägenemine oluliselt sagedamini platseebot saanutel (33/62; 53%) võrrelduna nendega, kes said abatasepti (12/60; 20%; hii-ruut $p<0,001$). Haiguse halvenemise risk oli abatasepti saanud patsientidel ühe kolmandiku võrra väikesem võrrelduna platseebot saanud patsientidega (hinnanguline riskitiheduste suhe=0,31; 95% CI 0,16, 0,59).

Enamus perioodi B randomiseeritud patsientidest jätkas perioodil C (58/60 perioodil B abatasepti saanud; 59/62 perioodil B platseebot saanud), samuti ka 36 patsienti neist 47-st, kellel ei saanud perioodil A ravivastust (patsientide koguarv n=153).

Ravivastuste määrad perioodi A lõpus, perioodi B lõpus ning pärast 5 aastast ekspositsiooni perioodil C on kokku võetud tabelis 9:

Tabel 9: ACR ravivastuse või inaktiivse haigusega poliartikulaarse JIA patsientide osakaal (%).

	Periood A lõpp (päev 113)	Periood B ^a lõpp (päev 169)		Periood C ^b (päev 1765)		
	abatasept	abatasept	platseebo	abatasepti grupp periood B	platseebo grupp periood B	ravivastuseta periood A
	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
Inaktiivne haigus	Ei hinnatud	31	10	52	33	31

^a päev 169 viimane edasikantud väärtus (*Last Observation Carried Forward*) (LOCF) perioodil C ravitud patsiendid

^b hinnanguliselt

Periood C päeval 1765 osales uuringus 33 patsienti neist 58-st, kes perioodil B said abatasepti, 30 neist 59-st, kes said perioodil B platseebot ja 13 patsienti neist 36-st, kes ei saanud perioodil A ravivastust. Abatasepti ravi keskmine kestvus perioodil C oli 1815 päeva (vahemik 57...2415 päeva; ligikaudu 61 kuud). Perioodil C said ükssada kaks patsienti (67%) abatasepti ravi vähemalt 1080 päeva (ligikaudu 36 kuud). Kõik patsiendid said vähemalt 4 kuud ravi abataseptiga uuringu avatud sissejuhataval perioodil A.

Abatasepti on pJIA patsientidel uuritud ka subkutaanse ravimvormina mõõduka kuni raske pJIA-ga lastel ja noorukitel vanuses 2...17 aastat kas ebapiisava ravivastusega või talumatusega vähemalt ühe HMARR suhtes, milleks võis olla ka bioloogiline ravim. Abatasepti ohutus ja efektiivsus käimasolevas SC uuringus oli kooskõlas abatasepti IV uuringus täheldatud tulemustega (põhjalik uuringu kirjeldus ja tulemused: vt lõik 5.1 ORENCIA süstelahus süstlis ravimi omaduste kokkuvõttes).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Reumatoidartriit täiskasvanutel

Farmakokineetika uurimisel reumatoidartriidi patsientidel abatasepti korduva intravenoosse manustamise järel (1. 15. 30 päeval ning seejärel 4 nädalase intervalli järel) täheldati annusest sõltuvat C_{max} ja AUC proportsionaalset suurenemist annusevahemikus 2...10 mg/kg. Keskmine lõplik poolväärtusaeg oli annuse 10 mg/kg korral 13,1 päeva vahemikus 8...25 päeva. Keskmine jaotusruumala (V_{ss}) oli 0,07 l/kg vahemikus 0,02...0,13 l/kg. Süsteemne kliirens oli ligikaudu 0,22 ml/t/kg. keskmine tasakaalustunud miinimumkontsentratsioon oli ligikaudu 290 µg/ml ja keskmine maksimumkontsentratsioon ligikaudu 290 µg/ml. Reumatoidartriidi patsientidel ei täheldatud ravi jätkamisel annuses 10 mg/kg intervalliga kord kuus abatasepti süsteemset akumulatsiooni.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid osutasid kliirensi suurenemise trendile kehakaalu suurenedes. Vanus ja sugu (kui arvestati kehakaalust tuleneva parandusega) ei mõjutanud kliirensit. Metotreksaadil, MSPVR'el, glükokortikosteroididel ja TNF inhibiitoritel ei leitud olevat mõju abatasepti kliirensile. Abatasepti farmakokineetika uuringuid neeru- ja maksakahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

Psoriaatiline artriit täiskasvanutel

Uuringus PsA-I randomiseeriti patsiendid saama intravenooset platseebot või abatasepti 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) või kaks 30 mg/kg annust + järgnevalt 10 mg/kg (30/10 mg/kg) päevadel 1, 15 ja 29 ning seejärel iga 28 päeva järel. Selles uuringus olid abatasepti tasakaalukontsentratsiooni seisundi kontsentratsioonid seotud annusega. Geomeetiline keskmine (CV%) C_{\min} 169. päeval oli 7,8 µg/ml (56,3%) 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8%) 10/10 mg/kg ja 26,6 µg/ml (39,0%) 30/10 mg/kg raviskeemi puhul.

Uuringus PsA-II saavutati pärast 125 mg abatasepti üks kord nädalas subkutaanset manustamist tasakaalukontsentratsiooni seisund 57. päeval; geomeetiline keskmine (CV%) C_{\min} jäi vahemikku 22,3 (54,2%) kuni 25,6 (47,7%) µg/ml vastavalt päevadel 57 kuni 169.

Kooskõlas varem RA patsientidel täheldatud tulemustega näitasid populatsiooni farmakokineetilised analüüsid PsA patsientidel, et suurema kehakaalu puhul esines abatasepti suurema kliirensi (l/h) tendents.

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetika analüüsil pJIA patsientidel vanuses 6...17 aastat pärast abatasepti intravenooset manustamist 10 mg/kg näitas abatasepti kontsentratsioon seerumis, et abatasepti hinnanguline kliirens oli pärast korrigeerimist kehakaalule uuringu alustamisel pJIA patsientidel suurem (0,4 ml/h/kg lapsel kehakaaluga 40 kg) kui reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel. Jaotusruumala ja eliminatsiooni poolväärtusaeg olid 40 kg kaaluval lapsel hinnanguliselt vastavalt 0,12 l/kg ja 11,4 päeva. Tingituna suuremast kehakaalule kohandatud kliirensist ja jaotusruumalast pJIA patsientidel oli abatasepti eeldatav ja tegelik süsteemne ekspositsioon madalam võrreldes täiskasvanutel täheldatuga, näiteks keskmine maksimumkontsentratsioon (vahemik) ja miinimumkontsentratsioon olid vastavalt 204 (66 kuni 595) µg/ml ja 10,6 (0,15 kuni 44,2) µg/ml patsientidel kehakaaluga alla 40 kg ning vastavalt 229 (58 kuni 700) µg/ml ja 13,1 (0,34 kuni 44,6) µg/ml patsientidel kehakaaluga üle 40 kg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitmetes erinevates *in vitro* uuringutes ei ole täheldatud abataseptil mutageensust ega klastogeensust. Hiirtel täheldati kartsinogeensuse uuringus pahaloomulise lümfoomi ja rinnanäärme (emastel) tuumorite sageduse suurenemist. Abatasepti saanud hiirtel täheldatud lümfoomide ja rinnanäärme tuumorite sageduse suurenemine võib olla seoses vastavalt hiirlaste leukeemia viiruse ja hiire rinnanäärme viiruse üle kontrolli vähenemisega pikaajalise immunomodulatsiooni korral. Toksilisuse uuringus makaakidel (*Macaca fascicularis*) ei seostunud abatasept 1 aasta jooksul mingi olulise toksilisusega. Pöörduvad farmakoloogilised toimed olid vähene mööduv seerumi IgG vähenemine ning põrna ja/või lümfisõlmede germinaaltsentri minimaalne kuni raske lümfoidne kahanemine (*minimal to severe lymphoid depletion of germinal centres in the spleen and/or lymph nodes*). Selle uuringu kestel ei leitud tõendeid lümfoomidest ega preneoplastilistest morfoloogilistest muutustest vaatamata lümfokrüptoviiruse olemasolule, mida teatakse põhjustavat immunosupressioonis ahvidel selliseid kahjustusi. Selle leiu tähendus abatasepti kliinilisele kasutamisele on teadmata.

Abatatseptil ei olnud ebasoovitavaid toimeid isaste ega emaste rottide fertiilsusele. Abatatseptiga teostati kuni 20...30 korda inimesel kasutatava 10 mg/kg annust ületavates annustes embrüo- ja lootearengu uuringud hiirtel, rottidel ja küülikutel ega täheldatud ebasoovitavaid toimeid järglastel. Abatatsepti ekspositsioon rottidel ja küülikutel ületas 29 korda AUC alusel leitud ekspositsiooni inimesel 10 mg/kg annuse korral. Abatatsept läbis rottidel ja küülikutel platsenta. Abatatseptiga teostatud pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei täheldatud ebasoovitavaid toimeid emaste järglastel, kellele abatatsepti manustati annuses kuni 45 mg/kg, mis vastab 3-kordsele AUC põhisele ekspositsioonile inimesel 10 mg/kg annuse korral. Immuunfunktsiooni (keskmise T-rakkudest sõltuva antikehade 9-kordne suurenemine emastel järglastel ning kilpnäärmepõletik ühel emasel järglasel 10'st emasest ja 10'st isasest) väheseid muutusi täheldati annuse 200 mg/kg manustamisel, mis vastab 11-kordsele AUC põhisele ekspositsioonile inimesel 10 mg/kg annuse manustamisel.

Mittekliinilised uuringud, mis on olulised ravimi kasutamisel pediaatrilisel populatsioonil

Abatatsepti saanud rottidel täheldati uuringus hälbeid immuunsüsteemis, sealhulgas madala sagedusega surmaga lõppenud infektsioonid (juveniilsetel rottidel). Lisaks sellele täheldati nii juveniilsetel kui ka täiskasvanud rottidel abatatsepti ekspositsioonil kilpnäärme ja pankrease põletikku. Juveniilsed rotid on ilmselt tundlikumad lümfotsütaarse kilpnäärmepõletiku suhtes. Uuringutes täiskasvanud hiirtel ja makaakidel selliseid nähte ei täheldatud. Võimalik et juveniilsete rottide juures täheldatud suurenenud tundlikkus oportunistlike infektsioonide suhtes on seotud abatatsepti ekspositsiooniga enne immuunmälu väljakujunemist. Nende tulemuste tähendus inimesele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

maltoos
naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
naatriumkloriid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada. ORENCIA't ei tohi manustada samast infusioonisüsteemist üheaegselt teiste ravimitega.

ORENCIA't ei tohi käsitleda silikooni sisaldavate süstaldegaga (vt lõik 6.6).

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Pärast lahustamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahustatud ravim kohe ära kasutada.

Pärast lahjendamist

Kui lahustatud lahus lahjendatakse kohe, on saadud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaal (15 ml tüüp 1 klaasist) on suletud korgiga (halobutüülkummi) ja tõmmatava (alumiinium) kapsliga.

Pakendis on 1 viaal ja 1 silikoonivaba (polüetüleenist) süstal ning mitmikpakendis on 2 või 3 viaali ja 2 või 3 silikoonivaba süstalt (2 või 3 üksikpakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahustamine ja lahjendamine peab toimuma vastavalt headele töötavade eeskirjadele, pidades erilist silmas aseptikat.

Lahustamine

1. Arvutage annus ja vajalik ORENCIA viaalide arv (vt lõik 4.2).
2. Aseptilistes tingimustes lahustage viaali sisu 10 ml süsteveega kasutades **silikoonivaba ühekordselt kasutatavat süstalt, mis on iga viaaliga kaasas** (vt lõik 6.2) ja 18...21 mõõduga nõela.
 - Tõmmake ära kate viaali korgi pealt ja puhastage kork alkoholisisaldatud tupsuga.
 - Lükake süstlanõel kummikorgi keskkohast viaali ja suunake süstevee juga klaasviaali seinale.
 - Ärge kasutage viaali, kui selles pole alarõhku.
 - Eemaldage nõel koos süstlaga, kui viaali on süstitud 10 ml süsteveet.
 - Vähendamaks vahu tekkimist ORENCIA lahustamisel, tuleb viaali ettevaatlikult keerutada kuni selle sisu on täielikult lahustunud. **Ärge raputage.** Hoiduge kehvast ja jõulisest liigutamisest.
 - Kui pulber on täielikult lahustunud, tuleb nõelaga siseneda viaali hajutades võimaliku tekkinud vahu.
 - Lahus peab olema pärast lahustamist selge ja värvitu kuni kahvatukollane. Ärge kasutage kui selles esineb läbipaistmatuid osakesi, värvus on muutunud või selles esineb muid võõraid osakesi.

Lahjendamine

3. Koheselt pärast lahustamist tuleb saadud kontsentratsioon lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega kuni mahuni 100 ml.
 - Eemaldage 100 ml infusioonikotist või -pudelist 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuse maht, mis on võrdne lisatava lahustatud ravimi mahuga.
 - Lisage aeglaselt igast viaalist lahustatud ORENCIA infusioonikotti või -pudelisse, kasutades selleks sama **silikoonivaba ühekordselt kasutatavat süstalt, mis on kaasas iga viaaliga.**
 - Segage ettevaatlikult. Abatsepti lõplik kontsentratsioon kotis või pudelis sõltub lisatud toimeaine hulgast, kuid mitte rohkem kui 10 mg/ml.
 - Mistahes viaali jäänud kasutamata osa ravimist tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

4. Kui lahustamine ja lahjendamine on teostatud aseptilistes tingimustes, võib ORENCIA lahust kasutada kohekselt või 24 tunni jooksul, kui säilitada külmkapis temperatuuril 2°C...8°C. ORENCIA lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste või värvuse muutumise suhtes. Hävitage lahus kui selles esineb tahkeid osakesi või märkate muutunud värvust.
- Ärge säilitage kasutamata jäänud infusioonilahust ega kasutage seda uuesti.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/07/389/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. mai 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. mai 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 50 mg süstelahus süstlis
ORENCIA 87,5 mg süstelahus süstlis
ORENCIA 125 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ORENCIA 50 mg süstelahus süstlis

Iga süstel sisaldab 50 mg abatasepti 0,4 ml-s.

ORENCIA 87,5 mg süstelahus süstlis

Iga süstel sisaldab 87,5 mg abatasepti 0,7 ml-s.

ORENCIA 125 mg süstelahus süstlis

Iga süstel sisaldab 125 mg abatasepti ühes milliliitris.

Abatasept on rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstrite munasarja rakkude poolt toodetud fusioonproteiin.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu kuni kollakas lahus mille pH on 6,8...7,4.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

ORENCIA kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanutele, kellel varasem ravivastus ühe või mitme haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (HMARR), sealhulgas metotreksaadi (MTX) või tuumori nekroosi faktori (TNF)-alfa inhibiitoriga on olnud ebapiisav.
- väga aktiivse ja progresseeruva haiguse raviks reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele, keda ei ole varem metotreksaadiga ravitud.

Abatasepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi ajal on näidatud liigeskahjustuste süvenemise vähenemist ning füüsilise funktsiooni paranemist.

Psoriaatiline artriit

ORENCIA üksinda või kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi (PsA) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ravivastus eelneva HMARR-ravi, sealhulgas MTX-i, kasutamisel on olnud ebapiisav ning kes ei vaja psoriaatiliste nahakahjustuste tõttu täiendavat süsteemset ravi.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

ORENCIA kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi (pJIA) raviks lastele alates 2 aasta vanusest, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust eelneva HMARR-raviga.

ORENCIA't võib manustada monoteraapiana, kui esineb talumatus metotreksaadi suhtes või kui ravi metotreksaadiga on sobimatu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima reumatoidartriidi diagnostikas ja ravis kogenud reumatoloog.

Kui pärast kuuekuulist kasutamist ei ole täheldatud abatatsepti ravivastust, tuleb ravi jätkamine uuesti läbi vaadata (vt lõik 5.1).

Annustamine

Reumatoidartriit

Täiskasvanud

ORENCIA subkutaanset (SC) ravi võib alustada kas koos või ilma intravenoosse (IV) küllastusannuseta. ORENCIA SC tuleb manustada kord nädalas annuses 125 mg abatatsepti subkutaanselt sõltumata kehakaalust (vt lõik 5.1). Kui ravi alustatakse IV infusiooni manustamisega (IV küllastusannus enne SC manustamist), tuleb esimene 125 mg abatatsepti SC manustada samal päeval IV infusiooniga, sellele järgneb iga nädal 125 mg abatatsepti SC (intravenoosse küllastusannuse annustamist vaadake palun ORENCIA 250 mg infusioonilahuse pulbri lõik 4.2).

Üleminekul abatatsepti intravenooselt ravilt subkutaansele manustamisele tuleb patsiendile manustada esimene subkutaanne annus järgmise plaanilise intravenoosse annuse asemel.

Annuse kohandamine ei ole vajalik kui manustatakse koos teiste HMARR, glükokortikosteroidide, salitsülaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVR) või analgeetikumidega.

Psoriaatiline artriit

Täiskasvanud

ORENCIA't manustatakse üks kord nädalas annuses 125 mg subkutaanse (s.c.) süstina ilma vajaduseta intravenoosse (i.v.) küllastusannuse manustamise järele.

Üleminekul ORENCIA intravenooselt ravilt subkutaansele manustamisele tuleb patsiendile manustada esimene subkutaanne annus järgmise plaanilise intravenoosse annuse asemel.

Lapsed

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Ravi ORENCIA süstelahus süstlis soovitatava nädalaannusega tuleb 2...17-aastastel polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel alustada ilma intravenoosse küllastusannuse manustamiseta ja kasutada kehakaaluvahemikul põhinevat annustamist, nagu on näidatud allolevas tabelis:

Tabel 1: ORENCIA nädalaannus

Patsiendi kehakaal	Annus
10 kg kuni alla 25 kg	50 mg
25 kg kuni alla 50 kg	87,5 mg
50 kg või rohkem	125 mg

Üleminekul abatatsepti intravenoosselt ravilt subkutaansele manustamisele tuleb patsiendile manustada esimene subkutaanne annus järgmise plaanilise intravenoosse annuse asemel.

ORENCIA infusioonilahuse kontsentradi pulber intravenoosseks manustamiseks on saadaval lastele alates 6 aasta vanusest pJIA raviks (vt ORENCIA infusioonilahuse kontsentradi pulbri ravimi omaduste kokkuvõtte).

Unustatud annus

Kui patsient unustab abatatsepti manustamise ning ette nähtud manustamisajast ei ole möödunud üle kolme päeva, tuleb talle soovitada manustada ununenud annus koheselt ning jätkata edasist manustamist varasema nädalase ajakavaga. Kui unustatud annuse manustamise tähtajast on möödunud üle kolme päeva, tuleb patsiendile selgitada järgmise annuse manustamise tähtaega vastavalt arsti otsusele (lähtuvalt patsiendi seisukorrast, haiguse aktiivsusest jne).

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

Neeru- ja maksakahjustus

ORENCIA kasutamist sellisel populatsioonil ei ole uuritud. Soovitusi annustamiseks ei ole võimalik anda.

Lapsed

ORENCIA ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Puudub ORENCIA asjakohane kasutus lastel vanuses alla kahe aasta.

Manustamisviis

Subkutaanseks manustamiseks.

ORENCIA on mõeldud kasutamiseks tervishoiutöötaja juhendamisel. Pärast asjakohast subkutaanse manustamise tehnika treeningut võib patsient või hooldaja ORENCIA't manustada juhul, kui arst/tervishoiutöötaja peab seda otstarbekaks.

Süstlis olev kogus tuleb manustada ainult subkutaanselt. Süstekohtasid tuleb vahetada ning kunagi ei tohi süstida sinna, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav või kõvenenud.

ORENCIA süstli ettevalmistamise ning manustamise täpne juhend on toodud pakendi infolehes ja lõigus „Olulised kasutamishüpsid“.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske või ravile mittealluv infektsioon, näiteks sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kombineerimine TNF inhibiitoritega

Kogemusi abatasepti kombineerimisest TNF inhibiitoritega on piiratult (vt lõik 5.1). Võrdlevates uuringutes platseeboga täheldati TNF inhibiitoreid koos abataseptiga saanud patsientidel üldist infektsioonide ja raskete infektsioonide sagenemist võrreldes TNF inhibiitoreid ja platseebot saanud patsientidega (vt lõik 4.5). Abatasepti kombineerimine TNF inhibiitoritega ei ole soovitatav.

Kui minnakse üle ravilt TNF inhibiitoritega ravile ORENCIA'ga, tuleb patsienti jälgida infektsiooni nähtude suhtes (vt lõik 5.1, uuring VII).

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes abataseptiga, kus ei kasutatud allergia vastast premedikatsiooni, on aeg-ajalt kirjeldatud allergilisi reaktsioone (vt lõik 4.8). Anafülaksia või anafülaktoidsed reaktsioonid võivad tekkida pärast esimest infusiooni ning see võib olla eluohtlik. Turuletulekujärgselt on teatatud ORENCIA esimesele infusioonile järgnenud fataalsest anafülaksiast. Tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni ilmnemisel tuleb ORENCIA intravenoosne või subkutaanne manustamine koheselt katkestada ning määrata asjakohane ravi ja lõpetada alatiseks ORENCIA kasutamine (vt lõik 4.8).

Toimed immuunsüsteemile

Immuunsüsteemi mõjutavad ravimid, sealhulgas ka ORENCIA, võivad nõrgendada organismi vastust infektsioonile ja kasvajatele ning kahjustada vastust vaktsinatsioonile.

ORENCIA manustamine koos bioloogiliste immunosupressantide või immunomoduleerivate ravimitega võib potentseerida abatasepti toimet immuunsüsteemile (vt lõik 4.5).

Infektsioonid

Abataseptiga on teatatud tõsiste infektsioonide, sealhulgas sepsis ja pneumoonia, esinemisest (vt lõik 4.8). Mõned neist infektsioonidest on olnud fataalsed. Paljud neist tõsistest infektsioonidest on esinenud patsientidel, kes said samaaegselt immunosupressiivset ravi ning koos kaasneva haigusega teeb see need patsiendid infektsioonidele vastuvõtlikumaks. Aktiivse infektsiooniga patsientidel ei tohi ravi ORENCIA'ga alustada enne kui infektsioon on kontrolli all. Arst peab olema ettevaatlik, kui kavandab ravi ORENCIA'ga korduva infektsiooniga või kaasneva infektsioonile predisponeeriva seisundiga patsiendil. Patsienti, kellel ravi ajal ORENCIA'ga tekib uus infektsioon, tuleb pidevalt jälgida. ORENCIA manustamine patsiendile tuleb tõsise infektsiooni tekkimisel lõpetada.

Teostatud platseebokontrolliga kesketes uuringutes ei täheldatud tuberkuloosi sagenemist; vaatamata sellele skriiniti kõiki ORENCIA patsiente tuberkuloosi suhtes. ORENCIA ohutus latentse tuberkuloosiga isikutel ei ole teada. Tuberkuloosist on teatatud ORENCIA't saanud patsientidel (vt lõik 4.8). Patsiente tuleks enne ORENCIA ravi alustamist kontrollida latentse tuberkuloosi suhtes. Arvestama peab ka olemasolevates ravijuhistes antud soovitusetega.

Antireumaatiline ravi on seostatav B-hepatiidi reaktivatsiooniga. Seega tuleb vastavalt publitseeritud juhistele enne ravi alustamist ORENCIA'ga kontrollida patsienti viirushepatiidi suhtes.

Immunosupressiivne ravi, nagu ka ORENCIA, võib olla seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatiaga (PML). Kui neuroloogilised sümptomid viitavad PML võimalikule esinemisele ORENCIA ravi ajal, tuleb ORENCIA ravi katkestada ning alustada asjakohaste diagnostiliste protseduuridega.

Pahaloomulised kasvajad

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli abatasepti ja platseebo rühmas maligniteedi esinemus patsientidel vastavalt 1,2% ja 0,9% (vt lõik 4.8). Patsiente teadaoleva maligniteediga nendes

uuringutesse ei kaasatud. Hiirtel teostatud kantserogeensuse uuringutes täheldati lümfoomide ja rinnanäärme tuumorite sagenemist. Selle tähelepaneku kliiniline tähendus ei ole selge (vt lõik 5.3). Abatsepti võimalik roll maligniteedi, sealhulgas lümfoomi tekkimises inimesel ei ole teada. ORENCIA't saanud patsientidel on teatatud mittemelanoomse nahakasvaja esinemisest (vt lõik 4.8). Perioodiliselt tuleks nahka kontrollida kõigil patsientidel, eriti nahavähi riskifaktorite esinemisel.

Vaktsineerimised

ORENCIA'ga ravitavaid patsiente võib ravi ajal vaktsineerida, välja arvatud elusvaktsiinidega. Ravi ajal abatseptiga ja 3 kuu jooksul selle lõpetamisest ei tohi manustada elusvaktsiine. Immuunsüsteemi mõjutavad ravimid, sealhulgas abatsept, võivad vähendada mõne immuniseerimise efektiivsust (vt lõik 4.5).

Eakad patsiendid

Kokku on platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes intravenoosselt abatsepti saanud 404 üle 65-aastast patsienti, sealhulgas ka 67 üle 75-aastast patsienti. Kokku on kontrolliga kliinilistes uuringutes subkutaanselt abatsepti saanud 270 üle 65-aastast patsienti, sealhulgas ka 46 üle 75-aastast patsienti. Abatsepti intravenoosselt saanud üle 65-aastastel patsientidel esines platseeboga võrreldes sagedamini infektsioone ja maligniteeti kui alla 65-aastastel. Sarnaselt oli ka abatsepti subkutaanselt saanud üle 65-aastastel patsientidel sagedamini infektsioone ja maligniteeti kui alla 65-aastastel. Eakate ravimisel tuleb olla ettevaatlik, kuna infektsioonide ja maligniteedi esinemus on eakatel üldiselt suurem (vt lõik 4.8).

Autoimmuunprotsessid

Teoreetiliselt on olemas võimalus, et ravi abatseptiga võib täiskasvanutel tõsta autoimmuunprotsesside riski, näiteks *sclerosis multiplex*'i kulu halvenemist. Ravi abatseptiga ei viinud platseeboga võrreldes suuremale autoantikehade, nagu näiteks tuuma- ja anti-dsDNA antikehade moodustumisele platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Kontrollitud naatriumisaldusega dieeti vajavad patsiendid

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi süstlis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsioonid TNF inhibiitoritega

Kogemusi abatsepti kasutamisest kombineeritult TNF inhibiitoritega on piiratult (vt lõik 5.1). Kuigi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ei mõjutanud TNF inhibiitorid abatsepti kliirensit, oli abatsepti ja TNF inhibiitorite koos saanud patsientidel rohkem infektsioone ja raskeid infektsioone kui ainult TNF inhibiitoreid saanud patsientidel. Seetõttu ei ole abatsepti ja TNF inhibiitorite samaaegne kasutamine soovitatav.

Kombineerimine teiste ravimitega

Populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsil ei täheldatud metotreksaadil, MSPVR-1 ja glükokortikosteroididel mingit mõju abatsepti kliirensile (vt lõik 5.2).

Olulisi ohutusprobleeme ei täheldatud kui abatsepti on kasutatud koos sulfasalasiini, hüdroksüklorokviini või leflunomiidiga.

Kombineerimine teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite ja vaksineerimisega.

Abatsepti samaaegne manustamine koos bioloogiliste immunosupressantide või immuunomoduleerivate ainetega võib potentseerida abatsepti toimeid immuunsüsteemile. Ei ole piisavalt andmeid, et hinnata abatsepti efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis koos anakinra või rituksimabiga (vt lõik 4.4).

Vaksinatsoonid

Abatsepti kasutamise ajal ning 3 kuu jooksul pärast selle lõpetamist ei tohi kasutada elusvaktsiine. Puuduvad andmed teisest nakkuse ülekandumisest elusvaktsiini saanud isikult abatsepti saanud patsiendile. Ravimid, mis mõjutavad immuunsüsteemi, sealhulgas abatsept, võivad nõrgendada mõne immuniseerimise efektiivsust (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Ettevalmistavad uuringud tervetel isikutel abatsepti mõju hindamiseks antikehade tekkele vaksineerimise järgselt, samuti ka antikehade tekkele reumatoidartriidi patsientidel vastusena gripi- ja pneumokokivaktsiinile osutavad, et abatsept võib nõrgendada immuunvastuse efektiivsust, kuid ei pärsi märkimisväärselt võimet kliiniliselt olulise või positiivse immuunvastuse tekkeks.

Abatsepti hinnati avatud uuringus reumatoidartriidiga patsientidel, kellele manustati 23-valentset pneumokokivaktsiini. Pärast vaksineerimist pneumokoki vaktsiiniga oli 62 abatseptiga ravitavat patsienti 112-st võimelised saavutama adekvaatse immuunvastuse tõstes pneumokoki polüsahhariidvaktsiini vastaste antikehade tiitri vähemalt kahekordseks.

Abatsepti hinnati ka avatud uuringus reumatoidartriidiga patsientidel, kellele manustati hooajalist kolmevalentset gripivaktsiini. Pärast vaksineerimist gripivaktsiiniga oli 73 abatseptiga ravitavat patsienti 119-st, kellel kaitsvate antikehade lähtetase oli ebapiisav, võimelised saavutama adekvaatse immuunvastuse tõstes kolmevalentse gripivaktsiini vastaste antikehade tiitri vähemalt neljakordseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus ja raseduda võivad naised

Abatsepti kasutamisest rasedatel adekvaatseid andmeid ei ole. Ebasoovitavaid toimeid ei täheldatud prekliinilistes embrüo- ja loote arengu uuringutes, kus abatsepti manustati AUC põhjal kuni 29 korda inimesel kasutatavat 10 mg/kg annust ületavas annuses. Mõõdukaid immuunfunktsiooni muutusi täheldati pre- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel annustega, mis AUC põhjal ületavad enam kui 11 kordselt inimesel kasutatavat 10 mg/kg annust (vt lõik 5.3).

ORENCIA't ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi abatseptiga. Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusat kontratseptsiooni ravi ajal ja kuni 14 nädalat pärast viimast abatsepti annust.

Raseduse ajal abatseptravi saanud naistel võib abatsept läbida platsentat ning jõuda loote vereseerumisse. Seetõttu võib vastsündinutel olla kõrgem nakkuse tekkerisk. Elusvaktsiinide manustamise ohutus imikutele, kes on abatseptile emakasisese enne sündi eksponeeritud, on teadmata. Elusvaktsiinide manustamist ei soovitata neile imikutele 14 nädala jooksul pärast viimast emale raseduse ajal manustatud abatsepti annust

Imetamine

Näidatud on, et abatsept esineb rotipiimas.

On teadmata, kas abatsept eritub rinnapiima inimestel.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Imetamine tuleb lõpetada ravi ajaks ORENCIA'ga ja kuni 14 nädalat pärast viimast abatatsepti annust.

Fertiilsus

Uuringuid abatatsepti võimalikust mõjust inimese fertiilsusele teostatud ei ole. Rottidel ei täheldatud abatatseptil olevat ebasoovitavaid toimeid ei isas- ega emaslooma fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Arvestades toimemehhanismi ei ole abatatseptil eeldatavasti arvestatavat mõju autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele. Kuna ORENCIA't saanud patsientidel on sagedaseks ja aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimeks olnud vastavalt pearinglus ja nägemisteravuse langus, tuleks nende nähtude esinemisel autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte reumatoidartriidi korral

Abatatseptiga on teostatud platseebokontrolliga kliinilised uuringud aktiivse reumatoidartriidiga patsientidel (2653 patsienti sai abatatsepti ja 1485 platseebot).

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes abatatseptiga teatati kõrvaltoimetest (KT) 49,4% patsientidest abatatsepti ja 45,8% platseebo harus. Kõige sagedasemaks ravimi kõrvaltoimeks ($\geq 5\%$) abatatsepti saanud patsientide seas oli peavalu, iiveldus ja ülemiste hingamisteede infektsioonid (sh sinusiit). Patsientide osakaal, kes KT tõttu katkestasid ravi oli 3,0% abatatsepti ja 2,0% platseebot saanute rühmas.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 2 on kliinilistes uuringutes ning turuletuleku järgselt teatatud ravimi kõrvaltoimed esitatud organsüsteemide kaupa vastavalt sagedusele kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2: Kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid (sealhulgas trahheiit, nasofarüngiit ja sinusiit)
	Sage	Alumiste hingamisteede infektsioonid (sealhulgas bronhiit), kuseteede infektsioonid, herpes nakkused (sealhulgas <i>herpes simplex</i> , herpes suus, <i>herpes zoster</i>) pneumoonia, influentsa
	Aeg-ajalt	Hambapõletik, onühhomükoos, sepsis, lihas-skeleti infektsioon, naha abstsess, põelonefriit, riniit, kõrvapõletik
	Harv	Tuberkuloos, baktereemia, gastrointestinaalne infektsioon, vaagna põletikuline haigus
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	Basaalrakuline kartsinoom, naha papilloom
	Harv	Lümfoom, kopsu pahaloomuline kasvaja, lamerakk-kartsinoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia, leukopeenia

Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Depressioon, ärevus, unehäire (sealhulgas unetus)
Närvisüsteemi häired	Sage Aeg-ajalt	Peavalu, pearinglus Migreen, paresteesia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Konjunktiviit, silmade kuivus, nägemisteravuse vähenemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Vertiigo
Südame häired	Aeg-ajalt	Südame kloppimine, tahhükardia, bradükardia
Vaskulaarsed häired	Sage Aeg-ajalt	Hüpertensioon, vererõhu kõrgenemine Hüpotensioon, kuumad hood, õhetus, vaskuliit, vererõhu alanemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage Aeg-ajalt	Köha Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemine, bronhospasm, hingeldus, düspnoe, pigistustunne kurgus
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt	Kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, düspepsia, suuhaavand, aftoosne stomatiit, oksendamine Gastriit
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded (sealhulgas transaminaaside aktiivsuse suurenemine)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Aeg-ajalt	Nahalööve (sealhulgas dermatiit) Suurenenud tendents nahaaluste hematoomide tekkeks, nahakuivus, alopeetsia, <i>pruritus</i> , urtikaaria, psoriaas, akne, erüteem, hüperhidroos
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Artralgia, valu jäsemetes
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Amenorröa, menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage Aeg-ajalt	Väsimus, asteenia, paikne reaktsioon süstekohal, süsteemne süstejärgne reaktsioon* Gripilaadsed haigused, kehakaalu suurenemine

*(nt *pruritus*, pigistustunne kurgus, düspnoe)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes abataseptiga teatati infektsioonidest, mille seos raviga oli vähemalt võimalik 22,7%-l abatasepti ja 20,5%-l platseebot saanud patsientidest.

Tõsistest infektsioonidest, mille seos raviga oli vähemalt võimalik teatati 1,5% abatasepti ja 1,1% platseebot saanud patsientidest. Tõsised infektsioonid olid tüübilt sarnased abatasepti ja platseebo ravirühmades (vt lõik 4.4).

Topeltpimedates uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissageduse määr (95% CI) 3,0 juhtu (2,3; 3,8) 100 patsiendiaasta kohta abataseptiga ravitud patsientidel ja 2,3 juhtu (1,5; 3,3) 100 patsiendiaasta kohta platseebot saanud patsientidel.

Kliiniliste uuringute kumulatiivse perioodi jooksul raviti abataseptiga 7044 patsienti, kokku 20 510 patsiendiaastat, tõsiste infektsioonide määr 100 patsiendiaasta kohta oli 2,4 ning see püsis aastate lõikes stabiilne.

Pahaloomulised kasvaja

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes teatati pahaloomulistest kasvajatest 1,2%-l (31/2653) abataseptiga ravitud patsientidest ning 0,9%-l (14/1485) platseebot saanud patsientidest. Pahaloomuliste kasvajate esinemissageduse määr oli 1,3 juhtu (0,9; 1,9) 100 patsiendiaasta kohta abataseptiga ravitud patsientidel ja 1,1 juhtu (0,6; 1,9) 100 patsiendiaasta kohta platseebot saanud patsientidel.

Kumulatiivse uuringuperioodi jooksul abataseptiga ravitud 7044 patsiendil, mis vastab 21 011 patsiendiaastale (neist rohkem kui 1000 olid saanud ravi abataseptiga üle 5 aasta), oli maliigsuse esinemise määr 100 patsiendiaasta kohta 1,2 (1,1; 1,4) ning see püsis aastate lõikes stabiilne.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud pahaloomuline kasvaja oli mittemelanoomne nahavähk, mille esinemissageduse määr oli 0,6 juhtu (0,3; 1,0) 100 patsiendiaasta kohta abataseptiga ravitud patsientidel ja 0,4 juhtu (0,1; 0,9) 100 patsiendiaasta kohta platseebot saanud patsientidel ning 0,5 juhtu (0,4; 0,6) 100 patsiendiaasta kohta kumulatiivse perioodi jooksul.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud organi vähiks oli kopsuvähk, mille esinemissageduse määr 100 patsiendiaasta kohta oli 0,17 juhtu (0,05; 0,43) abataseptiga ravitud patsientidel, 0 juhtu platseebot saanud patsientidel ja 0,12 juhtu (0,08; 0,17) 100 patsiendiaasta kohta kumulatiivse perioodi jooksul. Kõige sagedasem hematoloogiline kasvaja oli lümfoom 0,04 juhuga (0; 0,24) 100 patsiendiaasta kohta abataseptiga ravitud patsientidel, 0 juhuga platseebot saanud patsientidel ja 0,06 juhuga (0,03; 0,1) 100 patsiendiaasta kohta kumulatiivse perioodi jooksul.

Kõrvaltoimed kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOKH) patsientidel

Uuringus IV sai 37 KOKH patsienti raviks intravenoosselt abatasepti ja 17 platseebot. Abataseptiga ravitud KOKH patsientidel tekkis kõrvaltoimeid sagedamini kui platseebot saanutel (vastavalt 51,4% ja 47,1%). Respiratoorsed häired, mille hulka kuulusid KOKH ägenemine ja hingeldus, esinesid sagedamini abataseptiga ravitud haigetel võrreldes platseebot saanutega (vastavalt 10,8% ja 5,9%). Tõsiste kõrvaltoimete ilmnemise osakaal oli suurem abataseptiga ravitud patsientidel platseebot saanutega võrreldes (5,4% versus 0%), sealhulgas KOKH ägenemine (1 patsient 37-st [2,7%]) ja bronhiit (1 patsient 37-st [2,7%]).

Autoimmuunprotsess

Autoantikehade, nt tuumavastaste ja anti-dsDNA antikehade moodustumine ei suurenenud ravil abataseptiga platseeboga võrreldes.

Autoimmuunhäirete esinemissageduse määr abataseptiga ravitud patsientidel topeltpimeda perioodi jooksul oli 8,8 juhtu (7,6; 10,1) 100 kokkupuute isikuaasta kohta ja platseebot saanud patsientidel

9,6 juhtu (7,9; 11,5) 100 kokkupuute isikuaasta kohta. Kumulatiivse perioodi jooksul oli esinemissageduse määr abataseptiga ravitud patsientidel 3,8 juhtu 100 isikuaasta kohta. Kõige sagedamini teatatud autoimmuunsusega seotud häired (muud kui uuritav näidustus) kumulatiivse perioodi jooksul olid psoriaas, reumatoidsõlm ja Sjogren'i sündroom.

Immunogeensus intravenoosse abataseptiga ravitud täiskasvanutel

ELISA meetodil on hinnatud abatasepti molekuli vastaste antikehade olemasolu 3985 reumatoidartriidi patsiendil, keda on abataseptiga ravitud kuni 8 aastat. Ravi jooksul tekkisid abatasepti vastased antikehad 187 patsiendil 3877-st (4,8%). Abatasepti vastaste antikehade määramisel pärast abatasepti ravi lõpetamist (> 42 päeva pärast viimast annust) olid seroposiitvused 103 patsienti 1888-st (5,5%).

Proovides, milles kinnitus seondumine CTLA-4 hinnati neutraliseerivate antikehade olemasolu. Olulist neutraliseerivat aktiivsust esines 22 patsiendil 48-st. Neutraliseerivate antikehade tekkimise võimalik kliiniline tähendus ei ole teada.

Üldiselt siiski selget korrelatsiooni antikehade tekke ja kliinilise vastuse või kõrvalnähtude vahel ei täheldatud. Lõplike järelduste tegemiseks oli patsientide arv, kellel tekkisid antikehad, siiski liiga väike. Kuna immunogeensusu analüüsid on ravimspetsiifilised, ei ole võrdlemine teiste ravimite antikehade tasemega asjakohane.

Immunogeensus subkutaanse abataseptiga ravitud täiskasvanutel

Uuringus SC-I võrreldi immunogeensusust abatasepti subkutaanse või intravenoosse manustamise järgselt ning seda hinnati ELISA meetodil. Esialgse topeltpimeda 6 kuud kestnud perioodi jooksul (lühiajaline periood) oli abatasepti üldise immunogeensusu sagedus 1,1% (8/725) subkutaanse ja 2,3% (16/710) intravenoosse ravi rühmas. See sagedus on vastavuses varasema kogemusega ning immunogeensusel ei olnud mõju farmakokineetikale, ohutusele ja efektiivsusele.

Abatasepti immunogeensusust pikaajasel subkutaansel manustamisel hinnati uuel elektrokemiluminesents- (*electrochemiluminescence*, ECL) meetodil. Erinevate meetodite juhtude määra võrdlemine ei ole asjakohane, sest ECL meetod on palju tundlikum ning ravimile tolerantsem kui varasemalt kasutatud ELISA meetod. Abatasepti kumulatiivse immunogeensusu määr kombineeritud lühiajalisel ja pikaajalisel perioodil vähemalt ühe positiivse tulemusega oli ECL meetodil 15,7% (215/1369) abatasepti kasutamisel keskmiselt 48,8 kuud ning 17,3% (194/1121) pärast lõpetamist (> 21 päeva kuni 168 päeva pärast viimast annust). Manustamisele kohandatud esinemissagedus (väljendatud 100 patsiendiaasta kohta) jäi kogu ravi kestuse ajaks stabiilseks.

Sarnaselt varasemale kogemusele olid tiitrid ja püsiv antikehade vastus üldiselt madalad ning ei ei suurenenud manustamise jätkamisel (6,8% patsientidest olid seroposiitvused kahel järjestikusel visiidil) kuid puudus selge korrelatsioon antikehade tekke ja kliinilise ravivastuse, kõrvaltoimete või farmakokineetika vahel.

Uuringus SC-III oli immunogeensusu määr 12-kuulise topeltpimeda perioodi jooksul sarnane abatasepti + MTX rühmas ja abatasepti monoterapia rühmas (vastavalt 2,9% (3/103) ja 5,0% (5/101)). Nagu ka uuringus SC-I, immunogeensus ei mõjutanud ohutust või efektiivsust.

Abatasepti immunogeensus ja ohutus katkestamisel ning ravi taasalustamisel

Subkutaanse manustamise programmis viidi läbi uuring, milles hinnati subkutaanse ravi toimet immunogeensusule ravi katkestamisel (kolm kuud) ning taasalustamisel. Kuni abatasepti subkutaanse ravi katkestamiseni oli immunogeensusu suurenemise määr sarnane sellega, mida täheldati intravenoosse ravi katkestamisel. Pärast ravi taasalustamist ei olnud süstekoha reaktsioone ning muid ohutusprobleeme neil patsientidel, kes katkestasid ravi kuni kolmeks kuuks võrreldes nendega, kes jäid saama subkutaanset ravi, sõltumata sellest kas ravi taasalustati intravenoosse küllastusannusega või ilma selleta. Ilma intravenoosse küllastusannuseta ravi taasalustanutele oli ohutus vastavuses sellega, mida täheldati teistes uuringutes.

Uuringus SC-III täheldati suuremat immunogeensuse määra vastusena üldiselt madalas tiitris antikehadena uuritavatel, keda hinnati 6 kuu jooksul pärast ravimi täielikku ärajätmist abatasept + MTX rühmas ja abatasepti monoterapia rühmas (37,7% [29/77] ja 44,1% [27/59]). Nendel vastusena ilmnunud antikehadel kliinilist mõju ei leitud ning abatasept-ravi taaslustamisel ohutusprobleeme ei ilmnunud.

Süstereaktsioonid subkutaanse abataseptiga ravitud täiskasvanutel

Uuringus SC-I võrreldi abatasepti ohutust, sealhulgas ka süstekoha reaktsiooni subkutaanse ning intravenoosse manustamise korral. Süstekoha reaktsiooni esinemissagedus oli subkutaanse abatasepti rühmas 2,6% (19/736) ja subkutaanse manustamise platseeborühmas (intravenoosne abatasept) 2,5% (18/721). Kõik süstekoha reaktsioonid olid kerged kuni mõõdukad (hematoom, pruritus, erüteem) ja üldjuhul ei nõudnud ravi katkestamist. Kumulatiivse uuringuperioodi jooksul (hõlmab kõiki patsiente, kes said ravi abataseptiga seitsmes subkutaanse ravi uuringus) oli süstekoha reaktsioonide sagedus 4,6% (116/2538) esinemissageduse määraga 1,32 juhtu 100 isikuaasta kohta.

Turuletulekujärgselt on teatatud ORENCIA subkutaanse süste järgest süsteemisest reaktsioonist (nt *pruritus*, pigistustunne kurgus, düspnoe).

Ravimiklassiga seotud ohutusteave

Abatasept on esimene selektiivne ko-stimulatsiooni modulaator. Lõigus 5.1 on kokkuvõtte suhtelisest ohutusest infliksimabiga teostatud võrdlevast kliinilisest uuringust.

Ohutusprofiili kokkuvõtte psoriaatilise artriidi korral

Abatasepti on aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel uuritud kahes platseebokontrolliga kliinilises uuringus (341 patsienti said abatasepti, 253 patsienti said platseebot) (vt lõik 5.1). Suurema uuringu PsA-II 24-nädalase platseebokontrolliga perioodi jooksul oli kõrvaltoimetega patsientide osakaal sarnane abatasepti ja platseebo ravirühmades (vastavalt 15,5% ja 11,4%). 24-nädalase platseebokontrolliga perioodi jooksul ei olnud kummaski ravirühmas ühegi kõrvaltoime esinemissagedus $\geq 2\%$. Üldine ohutusprofiil oli võrreldav uuringute PsA-I ja PsA-II vahel ning kooskõlas reumatoidartriidi korral täheldatud ohutusprofiiliga (tabel 2).

Lapsed

Abatasepti on pJIA patsientidel uuritud 2 kliinilises uuringus (pJIA SC uuring ja pJIA IV uuring). pJIA SC uuring hõlmas 46 patsienti 2...5-aastaste vanusekohordis ja 173 patsienti 6...17-aastaste vanusekohordis. pJIA IV uuring hõlmas 190 patsienti 6...17-aastaste vanusekohordis. Esimese 4-kuulise avatud perioodi jooksul oli üldine ohutusprofiil nendel 409-l pJIA patsiendil sarnane RA populatsioonis täheldatuga järgmiste eranditega pJIA patsientidel:

- Sageli esinenud kõrvaltoimed: pürektsia
- Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed: hematuuria, otiit (kesk- ja väliskõrva).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

pJIA patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid infektsioonid. Esinenud infektsioonide tüübid olid sarnased ambulatoorsel pediatrilisel populatsioonis tavaliselt esinevatega. Esimese 4-kuulise raviperioodi jooksul intravenoosse ja subkutaanse abataseptiga 409-l pJIA patsiendil olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed nasofarüingiit (3,7% patsientidest) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (2,9% patsientidest). Abataseptiga ravi esimese 4 kuu jooksul teatati kahest tõsisest infektsioonist (tuulerõuged ja sepsis).

Süstimisega seotud reaktsioonid

219 pJIA patsiendi seas, kes said subkutaanselt abatasepti ravi esimese 4 kuu jooksul, oli lokaalsete süstimisega seotud reaktsioonide esinemissagedus 4,6% (10/219); kõige sagedamini kirjeldatud

lokaalsed süstimisega seotud reaktsioonid olid süstekoha valu ja süstekoha punetus. Süsteemsetest ülitundlikkusreaktsioonidest ei teatud.

Immunogeensus subkutaanse abataseptiga ravitud pJIA patsientidel

pJIA patsientidel hinnati pärast abatasepti korduvat subkutaanset manustamist ECL meetodil abatasepti terve molekuli või selle CTLA-4 osa vastaste antikehade olemasolu. Kokku 6,9%-l uuritavatest (15/218) (ühendatud kohordid) ilmses kumulatiivse uuringuperioodi (sealhulgas 4-kuulise lühiajalise raviperioodi, 20-kuulise jätkuravi perioodi ja 6-kuulise abatasept-ravi järgse järelkontrolli perioodi) jooksul positiivne immuunvastus võrreldes ravieelsega. 6...17-aastaste vanusekohordis oli üldine seropositiivsuse määr kumulatiivse perioodi, sealhulgas abatasept-ravi järgse järelkontrolli jooksul 4,7% (8/172): 2,3% (4/172) ravi ajal ja 13,6% (6/44) abataseptiga ravi lõpetamise järgselt (≥ 28 päeva pärast viimast annust). 2...5-aastaste vanusekohordis oli üldine seropositiivsuse määr kumulatiivse perioodi, sealhulgas abatasept-ravi järgse järelkontrolli jooksul 15,2% (7/46): 10,9% (5/46) ravi ajal ja 37,5% (3/8) abataseptiga ravi lõpetamise järgselt (≥ 28 päeva pärast viimast annust).

Abatasepti vastased antikehad esinesid üldiselt lühiaegselt ja nende tiiter oli madal. Samaaegselt manustatava metotreksaadi puudumine ei olnud seotud suurema seropositiivsuse määraga. Võttes arvesse valimi suuruse erinevust, on 2...5-aastaste vanusekohordis täheldatud suurema esinemissageduse tähtsus teadmata. Antikehade esinemine ei olnud kummaski kohordis seotud kõrvaltoimete või muutustega efektiivsuses või abatasepti kontsentratsiooniga seerumis.

Pikaajaline jätkuperiood

pJIA uuringute jätkuperioodi jooksul (20 kuud käimasolevas pJIA SC uuringus ja 5 aastat pJIA IV uuringus) oli ohutusprofiil 6...17-aastastel pJIA patsientidel võrreldav täiskasvanud patsientidel täheldatuga. pJIA IV uuringu jätkuperioodi käigus sai üks patsient sclerosi multiplex'i diagnoosi. pJIA SC uuringu 20-kuulise jätkuperioodi jooksul teatati ühest tõsisest kõrvaltoimena tekkinud infektsioonist (jäseme abstsess) 2...5-aastaste vanusekohordis.

2...5-aastaste pJIA patsientide vanusekohordist saadud pikaajalisi ohutusandmeid on piiratud hulgal, kuid olemasolevad andmed ei näita ühtegi uut ohutusosalast probleemi noorematel lastel. pJIA SC uuringu 24-kuulise kumulatiivse perioodi jooksul (4-kuuline lühiajaline periood pluss 20-kuuline jätkuperiood) oli infektsioonide teatatud esinemissagedus suurem 2...5-aastaste vanusekohordis (87,0%) kui 6...17-aastaste vanusekohordis (68,2%). See oli peamiselt tingitud mittetõsisest ülemiste hingamisteede infektsioonidest 2...5-aastaste vanusekohordis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ilmselget toksilisust ei ole täheldatud kuni intravenoosse annuse 50 mg/kg manustamiseni. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti tähelepanelikult jälgida mistahes kõrvaltoime nähtude või sümptomite suhtes ja määrata asjakohane sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA24

Abatasept on fusioonproteiin, mis koosneb inimese tsütotoksilise T-lümfotsüüdiga assotsieerunud antigeen-4 (CTLA-4) ekstratsellulaarsest domeenist ja sellega seondunud inimese modifitseeritud

immunoglobuliini G1 (IgG1) Fc osast. Abatsepti produtseerivad rekombinantse DNA-ga hiina hamstri munasarjarakud.

Toimemehhanism

Abatsept moduleerib selektiivselt kostimuleerivat võtmesignaali, mis on vajalik CD28 ekspresseerivate T-lümfotsüütide täielikuks aktivatsiooniks. T-lümfotsüüdid vajavad täielikuks aktivatsiooniks kahte signaali antigeeni esitlevalt rakult: spetsiifilise antigeeni äratundmine T-raku retseptorite poolt (signaal 1) ja teiseks, kostimuleerivat signaali. Peamine kostimuleeriv mõju ilmneb antigeeni esitleva raku pinnal olevate CD80 ja CD86 molekulide seondumisel T-lümfotsüüdi CD28 retseptoriga (signaal 2). Seondudes spetsiifiliselt CD80 ja CD86 inhibeerib abatsept selektiivselt selle kostimuleeriva signaali. Uuringud näitavad, et naiivsete T-lümfotsüütide vastus on abatseptist rohkem mõjutatud kui mälu T-lümfotsüütide vastus.

In vitro ja loomudelitel uuringud näitavad, et abatsept moduleerib T-lümfotsüüdist sõltuva antikeha vastust ja põletikku. Abatsept nõrgendab *in vitro* inimese T-lümfotsüütide aktivatsiooni, mis avaldub vähenenud proliferatsioonis ja tsütokiinide produktsioonis. Abatsept vähendab antigeen-spetsiifilise TNF α , γ -interferooni ja interleukiin-2 produktsiooni T-lümfotsüütides.

Farmakodünaamilised toimed

Täheldatud on abatsepti annusest sõltuvat lahustuva interleukiin-2 retseptori, mis on T-lümfotsüütide aktivatsiooni markeriks, seerumi interleukiin-6, mis on reumatoidartriidi korral aktiveeritud sünoviaalmakrofaagide ja fibroblasti laadsete sünoviotsüütide produktiks, reumatoidfaktori, mis on plasmarakkude produtseeritud autoantikeha, ja C-reaktiivse valguga, mis on põletiku aktiivse faasi reaktandiks, seerumisisalduse vähenemist. Lisaks vähenes ka maatriksmetalloproteiin-3 seerumisisaldus, mis põhjustab kõhre destruktsiooni ja koe remodelleerumist. Tähelepanu ka seerumi TNF α vähenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus täiskasvanutel reumatoidartriidi korral

Intravenoosse abatsepti kliinilist toimet ja ohutust on hinnatud randomiseeritud topeltpimedates platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täiskasvanud aktiivse reumatoidartriidiga patsientidel, mis oli diagnoositud vastavalt Ameerika Reumatoloogiakolledži (ACR) kriteeriumitele. Uuringutes I, II, III, V ja VI pidi patsiendil randomiseerimisel olema vähemalt 12 valulikku ja 10 turses liigest. Uuringus IV ei nõutud konkreetset valulike või turses liigeste arvu. Randomiseeritud topeltpimedas topeltmaskeeritud mitte-halvemuse uuringus SC-I võrreldi abatsepti efektiivsust ja ohutust subkutaansel ja intravenoosel manustamisel vastavalt kehakaalule stratifitseeritud (< 60 kg, 60...100 kg, > 100 kg) reumatoidartriidiga patsientidele, kes said baasraviks metotreksaati (MTX) ja kellel ravivastus kasutatud metotreksaadile MTX oli ebapiisav (MTX-IR).

Uuringutes I, II ja V võrreldi abatsepti efektiivsust ja ohutust platseeboga patsientidel, kellel metotreksaadi raviefekt oli ebapiisav ning kes jätkasid metotreksaadi püsivuse kasutamist. Lisaks selgitati uuringus V abatsepti või infliksimabi ohutust ja efektiivsust platseeboga võrreldes. Uuringus III hinnati abatsepti efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellel TNF inhibiitori ravitoime oli ebapiisav ning mille kasutamine katkestati enne randomiseerimist, kuid lubati kasutada muid HMARR. Uuringus IV hinnati esmaselt ohutust aktiivse reumatoidartriidiga patsientidel, kes vajasid täiendavat interventsiooni lisaks käesolevale ravile mitte-bioloogiliste ja/või bioloogiliste HMARR-tega, mis jätkus sellisena ka pärast värbamist. Uuringus VI hinnati abatsepti efektiivsust ja ohutust metotreksaati mittesaanud, positiivse reaktsiooniga reumatoidfaktorile (RF) ja/või tsükliilise tsitrulliinitud peptiid 2 vastastele antikehadele (Anti-CCP2), varase erosiivse reumatoidartriidiga (haigus kestusega \leq 2 aastat) patsientidel, kes randomiseeriti saama abatsepti koos metotreksaadiga või metotreksaati koos platseeboga. Uuringus SC-I oli eesmärgiks näidata abatsepti subkutaanse manustamise mitte-halvemust efektiivsuses ja võrreldavust ohutuses intravenoosse manustamisega keskmise kuni raske aktiivse RA ja ebapiisava MTX ravivastusega haigetel. Uuringus SC-II hinnati abatsepti ja adalimumabi suhtelist efektiivsust ning ohutust subkutaansel manustamisel ilma intravenoosse küllastusannuse ja MTX ravita mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi haigetel,

kellel ravivastus varasemale MTX ravile oli ebapiisav. Uuringus SC-III hinnati subkutaanselt manustatava abatasepti kasutamist kombinatsioonis metotreksadiga (MTX) või monoterapiiana ning seda võrreldi MTX monoterapiaga remissiooni saavutamiseks pärast 12 kuud kestnud ravi ja ravimivaba remissiooni võimalikku säilimist pärast ravimi täielikku ärajätmist varem MTX-ravi mittedaanud täiskasvanud patsientidel, kellel oli väga aktiivne varane reumatoidartriit (keskmine DAS28-CRP-CRP 5,4; keskmine sümptomite kestus alla 6,7 kuu) ning halvad kiiresti progresseeruvad haigust prognoosivad tegurid (nt tsitrulliinitud valgu vastased antikehad [ACPA+], mida määrati anti-CCP2 analüüsiga, ja/või RF+, erosioonide olemasolu liigestes).

Uuringus I randomiseeriti patsiendid saama 12 kuu vältel 2 mg/kg või 10 mg/kg abatasepti või platseebot. Uuringutes II, III, IV ja VI randomiseeriti patsiendid saama abatasepti fikseeritud annuses, mis oli ümmardatud 10 mg/kg või platseebot 12 kuu (uuringud II, IV ja VI) või 6 kuu (uuring III) vältel. Abatasepti annus oli 500 mg alla 60 kg kaaluvatele patsientidele, 750 mg patsientidele kehakaaluga 60...100 kg ja 1000 mg üle 100 kg kaaluvatele patsientidele. Uuringus SC-I manustati abatasepti subkutaanselt üks kord nädalas pärast ühekordset intravenoosselt manustatavat küllastusannust. Alates randomiseerimise päevast jätkasid patsiendid määratud MTX annuse võtmist. Uuringus V randomiseeriti patsiendid saama kas sama fikseeritud abatasepti annuse või 3 mg/kg infliksimabi või platseebot 6 kuu jooksul. Ainult abatasepti ja infliksimabi rühmadele jätkus uuring V veel täiendavad 6 kuud.

Uuringutes I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II ja SC-III osales vastavalt 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 ja 351 täiskasvanud patsienti.

Kliinilised tulemused

Ravitulemus ACR järgi

Abataseptiga ravitud patsientide osakaal uuringus II (patsiendid, kellel metotreksaadi raviefekt oli ebapiisav), uuringus III (patsiendid, kellel TNF inhibiitori raviefekt oli ebapiisav), uuringus VI (metotreksaati mittedaanud patsiendid) ja uuringus SC-I (subkutaanne abatasept) kellel saavutati ACR 20, 50 ja 70 ravivastus on esitatud tabelis 3.

Abataseptiga ravitud patsientidel täheldati uuringutes II ja III platseeboga võrreldes statistiliselt olulist paranemist ACR 20 skaalal pärast esimest infusiooni (15. päev) ning see paranemine püsis olulisena kogu uuringu vältel. Uuringus VI täheldati 29. päeval statistiliselt olulist paranemist ACR 20 skaalal patsientidel, kes said abatasepti koos metotreksadiga võrrelduna patsientidega, kes said metotreksaati koos platseeboga ning see püsis kogu uuringu vältel. Uuringus II saavutas ACR 20 vastuse 12. kuuks 43% patsientidest, kellel ei olnud 6. kuuks saadud ACR 20 vastust.

Uuringus SC-I subkutaanselt (SC) manustatav abatasept näitas mitte-halvemust võrreldes intravenoosse (IV) abataseptiga ACR 20 ravivastuses kuni 6 kuulisel ravil. Subkutaanse abataseptiga ravitud patsiendid saavutasid sarnase ACR 50 ja 70 ravivastuse nagu patsiendid, kes said 6 kuud abatasepti intravenoosselt.

Kliinilises ravivastuses ei olnud erinevusi abatasepti subkutaanse ja intravenoosse manustamise vahel ka kolmes kaalugrupis. Uuringus SC-I oli ACR 20 ravivastuse määr 169. päeval abatasepti subkutaanselt ja intravenoosselt manustamisel vastavalt 78,3% (472/603 SC) ja 76,0% (456/600 IV) patsientidel vanuses < 65 aastat, võrreldes 61,1% (55/90 SC) ja 74,4% (58/78 IV) patsientidel vanuses ≥ 65 aastat.

Tabel 3: Kliiniline ravivastus kontrolliga uuringutes

	Patsientide osakaal							
	Intravenoosne manustamine						Subkutaanne manustamine	
	MTX-mittesaanud		MTX raviefekt ebapiisav		TNF inhibiitori raviefekt ebapiisav		MTX raviefekt ebapiisav	
	Uuring VI		Uuring II		Uuring III		Uuring SC-I	
Ravivastuse määr	abatatsept ^a +MTX n = 256	platseebo +MTX n = 253	abatatsept ^a +MTX n = 424	platseebo +MTX n = 214	abatatsept ^a + HMARR ^b n = 256	platseebo + HMARR ^b n = 133	abatatsept ^f SC +MTX n=693	abatatsept ^f IV +MTX n=678
ACR 20								
15. päev	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
3. kuu	64% ^{††}	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
6. kuu	75% [†]	62%	68%***	40%	50%***	20%	76% [§]	76%
12. kuu	76% [‡]	62%	73%***	40%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
3. kuu	40% [‡]	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
6. kuu	53% [‡]	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
12. kuu	57% [‡]	42%	48%***	18%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
3. kuu	19% [†]	10%	13%***	3%	6% ^{††}	1%	13%	16%
6. kuu	32% [†]	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
12. kuu	43% [‡]	27%	29%***	6%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Oluline kliiniline ravivastus^c	27% [‡]	12%	14%***	2%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP remissioon^e								
6. kuu	28% [‡]	15%	NA	NA	NA	NA	24% ^{§§}	25%
12. kuu	41% [‡]	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatatsept vs. platseebo.

** p < 0,01, abatatsept vs platseebo.

*** p < 0,001, abatatsept vs. platseebo.

† p < 0,01, abatatsept koos MTX võrreldes MTX koos platseeboga

‡ p < 0,001, abatatsept koos MTX võrreldes MTX koos platseeboga

†† p < 0,05, abatatsept ja MTX vs. MTX ja platseebo

§ 95% CI: -4.2, 4.8 (vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud mitte-halvemuse määrale -7.5%)

§§ITT andmed on toodud tabelis

^a Fikseeritud annus ümmardatult kuni 10 mg/kg (vt lõik 4.2).

^b Samaaegselt kasutatud HMARR hulgas oli vähemalt üks järgmistest: metotreksaat, klorokviin/hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin, leflunomiid, asatiopriin, kuld ja anakinra.

^c Oluline ravivastus oli defineeritud kui ACR 70 alusel saavutatud ja järgnevad 6 kuud püsinud raviefekt.

^d 6 kuu möödudes oli patsientidel võimalus jätkata ravi mitte-pimendatud uuringus.

^e DAS28-CRP remissioon on määratletud kui DAS28-CRP skoor < 2.6

^f Protokollkohased andmed on toodud tabelis. ITT; n=736, 721 vastavalt subkutaanne (SC) ja intravenoosne (IV) abatatsept

Uuringute I, II, III, VI ja SC-I avatud jätkus täheldati abatatseptil ACR 20, 50 ja 70 alusel kestva ja püsivat ravivastust vastavalt 7 aasta, 5 aasta, 5 aasta, 2 aasta ja 5 aasta jooksul. Uuringus I hinnati ACR alusel ravivastust seitsmendal aastal 43 patsiendil ACR 20 alusel 72%, ACR 50 alusel 58% ja ACR 70 alusel 44%. Uuringus II hinnati ACR alusel ravivastust viiendal aastal 270 patsiendil ACR 20 alusel 84%, ACR 50 alusel 61% ja ACR 70 alusel 40%. Uuringus III hinnati ACR alusel ravivastust viiendal aastal 91 patsiendil ACR 20 alusel 74%, ACR 50 alusel 51% ja ACR 70 alusel 23%. Uuringus VI hinnati ACR alusel ravivastust teisel aastal 232 patsiendil ACR 20 alusel 85%, ACR 50

alusel 74% ja ACR 70 alusel 54%. Uuringus SC-I hinnati ACR alusel ravivastust 5-ndal aastal 85% (356/421), ACR 20 alusel, 66% (277/423) ACR 50 alusel ja 45% (191/425) ACR 70 alusel.

Abatseptiga täheldati platseeboga võrreldes suuremat paranemist ka ACR mitte arvesse võetud reumatoidartriidi aktiivsuse näitajates nagu näiteks hommikune liigesjäikus.

DAS28 ravitulemus

Haiguse aktiivsust hinnati samuti ka haiguse aktiivsuse skaalal (*Disease Activity Score 28, DAS28 ESR*). Uuringutes II, III, V ja VI täheldati DAS'i olulist paranemist võrreldes platseebo või võrdlusravimiga.

Uuringus VI, milles osalesid ainult täiskasvanud, saavutas esimesel aastal oluliselt suurem hulk abatsepti koos metotreksaadiga saanud patsiente (41%) vastavalt DAS28 (CRP) määratlusele remissiooni (skoor < 2,6) võrreldes metotreksaati koos platseeboga saanutega (23%). Abatsepti rühmas esimesel aastal saavutatud ravivastus püsis ka teise aasta jooksul.

Uuring V: abatsept või infliximab võrreldes platseeboga

Patsientidel, kellel metotreksaadi raviefekt oli ebapiisav, teostati randomiseeritud topeltpime uuring hindamiseks intravenoosse abatsepti või infliksimabi ohutust ja efektiivsust platseeboga võrreldes (uuring V). Esmaseks tulemusnäitajaks oli abatseptiga ravitud patsientide haiguse aktiivsuse keskmine muutus 6. kuul võrreldes platseeboga, järgnes topeltpime abatsepti ja infliksimabi ohutuse ja efektiivsuse hindamine 12. kuul. Abatsepti ja infliksimabiga täheldati kuuendal kuul platseeboga võrreldes suuremat paranemist DAS28 järgi ($p < 0,001$) uuringu platseebokontrollitud osas, abatsepti ja infliksimabi rühma tulemused olid sarnased. ACR ravivastus uuringus V oli vastavuses DAS28 hinnanguga. Abatseptiga täheldati ravitulemuse täiendavat paranemist 12. kuuks. Kõrvalnähtuna registreeritud infektsioonide sagedus oli 6. ravikuul 48,1% (75), 52,1% (86) ja 51,8% (57) ning tõsiste kõrvalnähtudena registreeritud infektsioonide sagedus vastavalt 1,3% (2) abatsepti, 4,2% (7) infliksimabi ja 2,7% (3) platseebo rühmas. 12. ravikuul oli kõrvalnähtuna registreeritud infektsioonide sagedus 59,6% (93) ja 69,5% (113) ning tõsiste kõrvalnähtudena registreeritud infektsioonide sagedus vastavalt 1,9% (3) abatsepti ja 8,5% (14) infliksimabi rühmas. Uuringu avatud perioodil hinnati abatsepti võimet säilitada efektiivsust haigetel, kes algselt randomiseeriti saama abatsepti ning ravivastust nendel, kes hakkasid saama abatsepti pärast esialgset ravi infliksimabiga. Abatseptiga jätkanud patsientidel oli DAS28 skoori vähenemine päeval 365 võrreldes ravi algusega (-3,06) püsiv kuni 729. päevani (-3,34). Patsientidel, kes algselt said infliksimabi ja seejärel hakkasid saama abatsepti, oli DAS28 skoori vähenemine ravi algusega võrreldes 729. päeval 3,29 ja 365. päeval 2,48.

Uuring SC-II: abatsept versus adalimumab

Randomiseeritud, ühekordselt pime (uurija), mitte-inferioorne uuring viidi läbi, et hinnata kord nädalas subkutaanselt (SC) manustatava abatsepti ohutust ja tõhusust ilma abatsepti intravenoosse (IV) küllastusannuseta võrreldes kord nädalas nahaaluse adalimumabiga, mõlemad koos metotreksaadiga, patsientidel kellel metotreksaadi raviefekt oli ebapiisav (uuring SC II). Esmase tulemusnäitaja näitas mitteinferioorse (eelnevalt määratletud eristumisvahemik 12%) ja ACR 20 ravivastust pärast 12 kuulist ravi, 64,8% (206/318) kohta abatsepti SC rühmas ja 63,4% (208/328) adalimumabi SC rühmas; erinevus ravis oli 1,8% [95% usaldusvahemik (CI): 5,6; 9,2] kogu 24-kuulise perioodi jooksul. Vastavad ACR 20 väärtused olid 24. kuul 59,7% (190/318) abatsepti SC rühmas ja 60,1% (197/328) adalimumabi SC rühmas. Vastavad ACR 50 ja ACR 70 väärtused 12. ja 24. kuul olid püsivad ning sarnased nii abatseptil kui ka adalimumabil. Kohandatud keskmine muutus (standardviga, SE) algtaasemest DAS28-CRP oli 24. kuul vastavalt -2,35 (SE 0,08) [95% CI: 2,51, 2,19] ja -2,33 (SE 0,08) [95% CI: 2,50, 2,17] SC abatsepti ja adalimumabi rühmas sarnaste muutustega uuringu kestel. 24 kuul olid DAS 28 < 2,6 saavutatud 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] patsientidest abatsepti ja 53,3% (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] patsientidest adalimumab rühmas. Paranemine ravi algusest mõõdetuna HAQ-DI oli 24 kuul abatseptil SC ja adalimumabil SC aja jooksul sarnane.

Ohutust ja struktuurseid kahjustusi hinnati esimesel ja teisel aastal. Üldine ohutusprofiil kõrvaltoimete esinemissageduse suhtes oli kahes rühmas sarnane 24-kuulise perioodi jooksul. Pärast 24 kuud esines

kõrvaltoimeid 41,5% (132/318) abatasepti ja 50% (164/328) adalimumabi saanud patsientidest. Tõsiseid kõrvaltoimeid täheldati vastavalt 3,5% (11/318) ja 6,1% (20/328). 24 kuu järel oli 20,8% (66/318) abatasepti ja 25,3% (83/328) adalimumabi patsientidest ravi katkestanud. Uuringus SC-II kirjeldati tõsiseid infektsioone 3,8% (12/318) patsientidest, kes said abatasepti SC kord nädalas, mis ei põhjustanud ravi katkestamist ja 5,8% (19/328) patsientidest, kes said adalimumabi SC igal teisel nädalal põhjustades 9 katkestamist 24-kuulise perioodi jooksul.

Süstekohta reaktsioonide sagedus oli 12 kuu jooksul vastavalt abatasepti SC ja adalimumabi SC rühmades 3,8% (12/318) ning 9,1% (30/328) ($p = 0,006$) ja 24 kuu jooksul 4,1% (13/318) ning 10,4% (34/328). Kerge kuni keskmise raskusastmega autoimmuunhaigusi (nt psoriaas, Raynaud' sündroom, nodoosne erüteem) esines uuringu kahe aasta jooksul 3,8% (12/318) abatasepti SC ja 1,5% (5/328) adalimumabi SC saanud patsientidest.

Uuring SC-III: Remissiooni induktsioon varem metotreksaati mittesaanud RA patsientidel

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus hinnati abatasepti s.c. kasutamist kombinatsioonis metotreksaadiga (abatasept + MTX), abatasepti s.c. kasutamist monoterapiana või metotreksaadi kasutamist monoterapiana (MTX-ravi rühm) remissiooni saavutamiseks pärast 12 kuud kestnud ravi ja ravimivaba remissiooni säilimisel pärast ravimi täielikku ärajätmist varem MTX-ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel, kellel oli väga aktiivne varane reumatoidartriit halbade prognoosiliste teguritega. Ravimi täielik ärajätmine viis enamikel patsientidel kõigis kolmes ravirühmas (abatasept + metotreksaat, abatasepti või metotreksaadi monoterapia) remissiooni kadumiseni (haiguse aktiivsuse taastumiseni) (tabel 4).

Tabel 4: Remissiooni määrad ravi lõppedes ja ravimi ärajätmise faasides uuringus SC-III

Patsientide arv	Abatasept s.c. + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatasept s.c. n = 116
	Randomiseeritud patsientide osakaal, kellel saavutati remissioon pärast 12 kuud kestnud ravi		
DAS28 remissioon ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Šansisuhe (95% CI) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
P-väärtus	0,010	N/A	N/A
SDAI kliiniline remissioon ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Erinevuse näitaja (95% CI) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boole'i kliiniline remissioon	37,0%	22,4%	26,7%
Erinevuse näitaja (95% CI) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Randomiseeritud patsientide osakaal, kes olid remissioonis 12. kuul ja 18. kuul (6 kuud pärast ravimi täielikku ärajätmist)			
DAS28 remissioon ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Šansisuhe (95% CI) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
P-väärtus	0,045	N/A	N/A

^a DAS28 alusel määratletud remissioon (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI kriteerium (SDAI ≤ 3.3)

Uuringus SC-III oli ohutusprofiil kolmes ravirühmas (abatasept + MTX, abatasepti monoterapia, MTX-ravi rühm) üldiselt sarnane. 12-kuulise raviperioodi jooksul teatati kõrvaltoimetest 44,5%-l (53/119), 41,4%-l (48/116) ja 44,0%-l (51/116) ning tõsistest kõrvaltoimetest 2,5%-l (3/119), 2,6%-l (3/116) ja 0,9%-l (1/116) patsientidest vastavalt kolmes ravirühmas. Tõsistest infektsioonidest teatati 0,8%-l (1/119), 3,4%-l (4/116) ja 0%-l (0/116) patsientidest.

Radiograafiline ravivastus

Uuringutes II, VI ja SC-II hinnati radiograafiliselt liigese struktuuri kahjustusi enam kui kahe aasta vältel. Tulemusi hinnati kasutades Genant'i modifitseeritud Sharp'i üldskoori (total Sharp score, TSS) ning selle komponente: erosioonide skoori ja liigespilu ahenemise skoori (joint space narrowing, JSN).

Uuringus II oli ravieelne keskmine TSS 31,7 abatatseptiga ravitud ja 33,4 platseebot saanud patsientide rühmas. Abatatsept/metotreksaat vähendas struktuurikahjustuse progresseerumise määra platseebo/metotreksaadiga võrreldes pärast 12-kuulist ravi nagu on esitatud tabelis 5. Randomiseeritud abatatsepti saanud haigetel oli struktuurikahjustuste progresseerumise määr teisel aastal oluliselt väiksem ($p < 0,0001$) võrreldes esimese aastaga. Pärast 1 aastast osalemist topeltpimedas faasis jätkasid patsiendid pikaajases jätkufaasis ja said raviks abatatsepti ning 5 aasta jooksul hinnati progressiooni radiograafiliselt. Andmete analüüsil võeti aluseks muutust skooris võrrelduna eelmise aasta visiidiga. Keskmine muutus oli patsientidel, kes olid algselt randomiseeritud saama abatatsepti ja MTX või platseebot ja MTX vastavalt 0,41 ja 0,74 aastast 1 kuni aastani 2 ($n=290, 130$), 0,37 ja 0,68 aastast 2 kuni aastani 3 ($n=293, 130$), 0,34 ja 0,43 aastast 3 kuni aastani 4 ($n=290, 128$) ning muutus oli 0,26 ja 0,29 ($n=233, 114$) aastast 4 kuni aastani 5.

Tabel 5: Keskmine radiograafiline muutus 12 kuu jooksul uuringus II

Parameeter	abatatsept/MTX n = 391	platseebo/MTX n = 195	P-väärtus ^a
Sharp'i üldskoor	1,21	2,32	0,012
Erosioonide skoor	0,63	1,14	0,029
JSN skoor	0,58	1,18	0,009

^a Põhinevalt mitte-parameetrisel analüüsil.

Uuringus VI oli TSS keskmine muutus 12. kuul oluliselt väiksem patsientidel, kes said raviks abatatsepti koos metotreksaadiga võrreldes nendega, kes said metotreksaati koos platseeboga. 12 kuud olid progressioonivabad ($TSS \leq 0$) 61% (148/242) patsientidest, kes said ravi abatatsepti ja metotreksaadiga ning 53% (128/242) patsientidest, kes said raviks metotreksaati koos platseeboga. Struktuursete kahjustuste progressioon oli väiksem patsientidel, kes said pidevalt abatatsepti koos metotreksaadiga (24 kuud) võrreldes patsientidega, kes algselt said metotreksaati koos platseeboga (12 kuud) ning kes seejärel viidi järgmiseks 12 kuuks üle ravile abatatsepti ja metotreksaadiga. Uuringu 12 kuulises avatud perioodis osalenud patsientidest ei esinenud progressiooni 59% (125/213) patsientidest, kes said pidevalt ravi abatatsepti ja metotreksaadiga ning 48% (92/192) patsientidest, kes algselt said metotreksaati ning kes viidi üle kombinatsioonile koos abatatseptiga.

Uuringus SC-II hinnati radiograafiliselt liigese struktuurseid kahjustusi, mida väljendati muutusena algtasemest van der Heijde modifitseeritud Sharp'i üldkooris (mTSS) ning selle komponentides. Sarnast pärssimist täheldati mõlemas ravigrupis kuni 24 kuud (mTSS (keskmine \pm standardhälve [SH]) = $0,89 \pm 4,13$ vs $1,13 \pm 8,66$), erosioonide skoor ($0,41 \pm 2,57$ vs $0,41 \pm 5,04$) ja JSN skoor ($0,48 \pm 2,18$ vs $0,72 \pm 3,81$) abatatseptil ($n=257$) ja adalimumabil ($n=260$)).

Uuringus SC-III hinnati struktuurset liigeskahjustust magnetresonantstomograafia (MRI) põhjal. Abatatsept + MTX rühmas esines vähem struktuurset liigeskahjustuse progresseerumist kui MTX-ravi rühmas, mida näitas keskmine ravierinevus abatatsept + MTX rühma ja MTX-ravi rühma vahel (tabel 6).

Tabel 6: Struktuurse ja põletikulise liigeskahjustuse hindamine MRI põhjal uuringus SC-III

Keskmine ravierinevus abatatsept s.c. + MTX vs. MTX 12. kuul (95% CI)*

MRI erosioonide skoor	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI osteiidi/luuõdeemi skoor	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI sünoviidi skoor	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 abatatsept s.c. + MTX puhul; n = 116 MTX puhul

Mõju füüsilisele toimetulekule

Uuringutes II, III, IV, V ja VI hinnati füüsilise toimetuleku paranemist tervise hindamise küsimustiku puude indeksiga (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) ja uuringus I modifitseeritud HAQ-DI. Uuringus SC-I hinnati paranemist võrreldes ravieelsega HAQ-DI indeksiga 6. kuul ning see ei erinenud subkutaanse ning intravenoosse manustamise korral. Uuringu II, III ja VI tulemused on esitatud tabelis 7.

Tabel 7: Füüsilise toimetuleku paranemine kontrolliga uuringutes

	Metotreksaati mittesaanud		Metotreksaadi raviefekt ebapiisav		TNF inhibiitori raviefekt ebapiisav	
	Uuring VI		Uuring II		Uuring III	
HAQ ^c Puude indeks	abatatsept ^a +MTX	platseebo +MTX	abatatsept ^a +MTX	platseebo +MTX	abatatsept ^a +HMARR ^b	platseebo +HMARR ^b
Ravieelne (keskmine)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Keskmine paranemine ravieelsest						
6. kuu	0,85 (n=250)	0,68 (n=249)	0,59*** (n=420)	0,40 (n=211)	0,45*** (n=249)	0,11 (n=130)
12. kuu	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	NA ^e	NA ^e
Kliiniliselt märkimisväärse paranemisega patsientide osakaal ^d						
6. kuu	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
12. kuu	72% [†]	62%	64%***	39%	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatatsept võrreldes platseeboga.

† p < 0,05, abatatsept koos MTX vs MTX koos platseeboga

^a Fikseeritud annus ümmardatult kuni 10 mg/kg (vt lõik 4.2).

^b Samaaegselt kasutatud HMARR hulgas oli vähemalt üks järgmistest: metotreksaat, klorokviin/hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin, leflunomiid, asatiopriin, kuld ja anakinra.

^c Tervise hindamise küsimustik (HAQ); 0 = parim, 3 = halvim; 20 küsimust; 8 kategoorias: rõivastumine ja korrastamine, ärkamine, söömine, käimine, hügieen, sirutus, käepigistus ja aktiivsus.

^d HAQ-DI vähenemine ≥ 0,3 ühiku ravieelsest.

^e Pärast 6 kuud oli patsientidel võimalus jätkata avatud uuringus.

Uuringus II püsis 88% patsientidest 12. kuul saavutatud oluline paranemine ka 18. kuul ning 85% püsis toime 24. kuul. Füüsilise toimetuleku paranemine uuringute I, II, III ja VI avatud perioodis püsis vastavalt 7 aastat, 5 aastat, 5 aastat ja 2 aastat.

Uuringus SC-III oli uuritavate osakaal, kes saavutasid HAQ ravivastuse kui füüsilise toimetuleku kliiniliselt olulise paranemise näitaja (HAQ-DI skoori vähenemine võrreldes ravieelsega ≥ 0,3),

12. kuul suurem abatasept + MTX rühmas kui MTX-ravi rühmas (vastavalt 65,5% vs. 44,0%; ravierinevus võrreldes MTX-ravi rühmaga 21,6% [95% CI: 8,3; 34,9]).

Tervisega seotud tulemused ja elukvaliteet

Tervisega seotud elukvaliteeti hinnati SF-36 küsimustiku abil 6. kuul uuringus I, II ja III ning 12. kuul uuringus I ja II. Nendes uuringutes täheldati abatasepti rühmas kliiniliselt ja statistiliselt olulist paranemist platseebo rühmaga võrreldes SF-36 kõigis 8. domeenis (4 füüsilise tervise domeeni: kehalised tegevused (physical function), füüsiline toimetulek (role physical), kehaline valu (bodily pain), üldine tervis (general health); ning 4 vaimse tervise domeeni: vitaalsus (vitality), sotsiaalsed tegevused (social function), emotsionaalne toimetulek (role emotional), vaimne tervis (mental health)) nagu ka Füüsiliste komponentide kokkuvõttes (Physical Component Summary, PCS) ja vaimsete komponentide kokkuvõttes (Mental Component Summary, MCS). Uuringus VI täheldati 12. kuul paremat tulemust abatasepti koos metotreksaadiga grupis võrrelduna metotreksaati koos platseeboga saanutega nii PCS kui MCS osas ning see püsis ka teise aasta jooksul.

Uuring VII: abatasepti ohutus vahetel või ravivaba perioodiga üleminekul varasemalt TNF inhibiitori ravilt

Intravenoosse abatasepti avatud uuring mittebioloogilise HMARR taustal viidi läbi aktiivse RA patsientidel, kelle ravivastus oli olnud ebapiisav varasemale (ravivaba periood vähemalt 2 kuud; n=449) või jätkuvalle (ilma ravivaba perioodita; n=597) TNF inhibiitori ravile (uuring VII). Esmane tulemusnäitaja, kõrvaltoimete ja tõsiste kõrvaltoimete juhud või uuringu lõpetamine kõrvaltoime tõttu 6 kuulise ravi jooksul olid sarnased sellele, mis oli saadud TNF inhibiitorite varasemate ja praeguste kasutajate uuringusse võtmisel, nagu ka tõsiste infektsioonide esinemissagedus.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus psoriaatilise artriidiga täiskasvanutel

Abatasepti efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuringud PsA-I ja PsA-II) täiskasvanud patsientidel vanuses 18 aastat ja enam. Patsientidel oli aktiivne PsA (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 valulikke liigest) hoolimata eelnevast HMARR-ravist ja üks sobiv psoriaatiline nahakolle läbimõõduga vähemalt 2 cm.

Uuringus PsA-I said 170 patsienti platseebot või abatasepti intravenoosselt päevadel 1, 15 ja 29 ning seejärel iga 28 päeva järel topeltpimemenetluse teel 24 nädala jooksul, millele järgnes avatud ravi abataseptiga annuses 10 mg/kg intravenoosselt iga 28 päeva järel. Patsiendid randomiseeriti saama platseebot või abatasepti 3 mg/kg, 10 mg/kg või kaks 30 mg/kg annust + järgnevalt 10 mg/kg ilma ravivahetuseta 24 nädala jooksul, millele järgnes avatud ravi abataseptiga 10 mg/kg intravenoosselt üks kord kuus. Uuringu jooksul oli lubatud samaaegne ravi püsiannuses metotreksaadiga, väikeses annuses kortikosteroididega (ekvivalentne ≤ 10 mg prednisolooniga) ja/või MSPVA-dega.

Uuringus PsA-II randomiseeriti 424 patsienti vahekorras 1:1 saama topeltpimemenetluse teel platseebo või abatasepti 125 mg subkutaanseid annuseid üks kord nädalas ilma küllastusannuse manustamiseta 24 nädala jooksul, millele järgnes avatud ravi abataseptiga 125 mg subkutaanselt üks kord nädalas. Uuringu jooksul oli lubatud samaaegne ravi püsiannuses metotreksaadi, sulfasalasiini, leflunomiidi, hüdroksüklorokviini, väikeses annuses kortikosteroidide (ekvivalentne ≤ 10 mg prednisolooniga) ja/või MSPVA-dega. Patsiendid, kes ei olnud 16. nädalaks saavutanud turses ja valulike liigeste arvu vähemalt 20% paranemist võrreldes algväärtusega, läksid üle avatud ravile abataseptiga 125 mg subkutaanselt üks kord nädalas.

Uuringute PsA-I ja PsA-II esmane tulemusnäitaja oli 24. nädalaks (169. päevaks) ACR 20 ravivastuse saavutanud patsientide protsent.

Kliiniline ravivastus

Nähud ja sümptomid

Tabelis 8 on toodud abatatsepti soovitatava annuse kasutamisel uuringutes PsA-I (10 mg/kg intravenoosselt) ja PsA-II (125 mg subkutaanselt) ACR 20, 50 või 70 ravivastuse saavutanud patsientide protsendid.

Tabel 8: 24. nädalal ACR ravivastustega patsientide protsent uuringutes PsA-I ja PsA-II

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

* p < 0,05 vs platseebo, ACR 50 ja ACR 70 puhul p-väärtusi ei hinnatud.

^a 37% patsientidest olid eelnevalt saanud ravi TNF inhibiitoriga.

^b 61% patsientidest olid eelnevalt saanud ravi TNF inhibiitoriga.

^c Patsiendid, kellel oli 16. nädalaks valulike või turses liigeste arv paranenud vähem kui 20%, vastasid ravivahetuse kriteeriumidele ja nad loeti ravile mittereageerinuteks.

Uuringute kogupopulatsioonides saavutas 24. nädalaks ACR 20 ravivastuse platseeboga võrreldes oluliselt suurem protsent uuringus PsA-I 10 mg/kg intravenoosset abatatsepti või uuringus PsA-II 125 mg subkutaanset abatatsepti saanud patsiente. Mõlemas uuringus täheldati suuremaid ACR 20 ravivastuse määrasid abatatsepti kui platseebo puhul hoolimata eelnevast ravist TNF inhibiitoriga. Väiksemas uuringus PsA-I olid ACR 20 ravivastuse määrad 10 mg/kg intravenoosse abatatsepti ja platseebo puhul eelnevalt TNF inhibiitorit mittesaanud patsientidel vastavalt 55,6% ja 20,0% ning eelnevalt TNF inhibiitorit saanud patsientidel vastavalt 30,8% ja 16,7%. Uuringus PsA-II olid ACR 20 ravivastuse määrad 125 mg subkutaanse abatatsepti ja platseebo puhul eelnevalt TNF inhibiitorit mittesaanud patsientidel vastavalt 44,0% ja 22,2% (21,9 [8,3; 35,6], erinevuse hinnang [95% CI]) ning eelnevalt TNF inhibiitorit saanud patsientidel vastavalt 36,4% ja 22,3% (14,0 [3,3; 24,8], erinevuse hinnang [95% CI]).

Uuringus PsA-II täheldati suuremaid ACR 20 ravivastuse määrasid 125 mg subkutaanse abatatsepti kui platseebo puhul hoolimata samaaegsest mittebioloogilisest HMARR-ravist. ACR 20 ravivastuse määrad 125 mg subkutaanse abatatsepti vs. platseebo puhul mittebioloogilist HMARR-ravi mittesaanud patsientidel olid vastavalt 27,3% vs. 12,1% (15,15 [1,83; 28,47], erinevuse hinnang [95% CI]) ning mittebioloogilist HMARR-ravi saanud patsientidel vastavalt 44,9% vs. 26,9% (18,00 [7,20; 28,81], erinevuse hinnang [95% CI]). Uuringutes PsA-I ja PsA-II kliinilised ravivastused püsisid või paranesid jätkuvalt kuni ühe aasta jooksul.

Struktuuriline ravivastus

Uuringus PsA-II oli 24. nädalal patsientide protsent, kellel puudus PsA-modifitseeritud SHS üldskoori radioloogiline progresseerumine röntgenülevõtetel (muutus ≤ 0 võrreldes algväärtusega), suurem 125 mg subkutaanse abatatsepti (42,7%) kui platseebo puhul (32,7%) (10,0 [1,0; 19,1] erinevuse hinnang [95% CI]).

Füüsilise funktsiooni ravivastus

Uuringus PsA-I oli 24. nädalal patsientide osakaal, kellel esines HAQ-DI skoori vähenemine ≥ 0,30 võrreldes algväärtusega, intravenoosse abatatsepti puhul 45,0% ja platseebo puhul 19,0% (26,1 [6,8; 45,5], erinevuse hinnang [95% CI]). Uuringus PsA-II oli patsientide osakaal, kellel esines HAQ-DI skoori vähenemine vähemalt ≥ 0,35 võrreldes algväärtusega, abatatsepti puhul 31,0% ja platseebo

puhul 23,7% (7,2 [-1,1; 15,6], erinevuse hinnang [95% CI]). HAQ-DI skooride paranemine püsis või jätkus kuni 1 aasta jooksul abatasept-ravi jätkamisel nii uuringus PsA-I kui PsA-II.

24-nädalase topeltpimedada perioodi jooksul ei täheldatud abatasept-ravi puhul PASI skooride olulisi muutusi. Kahe PsA uuringuga liitunud patsientidel oli kerge kuni mõõdukas psoriaas; uuringus PsA-I oli PASI skoori mediaan 8,6 ja uuringus PsA-II 4,5. Uuringus PsA-I oli PASI 50 ravivastuse saavutanud patsientide protsent abatasepti puhul 28,6% ja platseebo puhul 14,3% (14,3 [-15,3; 43,9], erinevuse hinnang [95% CI]) ning PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide protsent abatasepti puhul 14,3% ja platseebo puhul 4,8% (9,5 [-13,0; 32,0], erinevuse hinnang [95% CI]). Uuringus PsA-II oli PASI 50 ravivastuse saavutanud patsientide protsent abatasepti puhul 26,7% ja platseebo puhul 19,6% (7,3 [-2,2; 16,7], erinevuse hinnang [95% CI]) ning PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide protsent abatasepti puhul 16,4% ja platseebo puhul 10,1% (6,4 [-1,3; 14,1], erinevuse hinnang [95% CI]).

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatriline populatsioon

Subkutaanne

Subkutaanse abatasepti efektiivsus 2...17-aastastel lastel põhineb farmakokineetilisel ekspositsioonil ning pJIA patsientidele intravenoosse abatasepti ja täiskasvanud RA patsientidele subkutaanse abatasepti manustamisel saadud efektiivsusandmete ülekandmisel ning seda toetavad käimasolevast kliinilisest uuringust saadud andmed. Selles uuringus said ravi mõõduka kuni raske aktiivse pJIA-ga lapsed ja noorukid vanuses 2...17 aastat (46 patsienti 2- kuni 5-aastaste vanusekohordis ja 173 patsienti 6- kuni 17-aastaste vanusekohordis), kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust või esines talumatus vähemalt ühe HMARR-i kasutamisel, mis võis olla bioloogiline ravim. Subkutaanse abatasepti ohutust ja efektiivsust hinnati ühe uuringurühmaga avatud uuringus, kus esmane tulemusnäitaja oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi minimaalne kontsentratsioon (c_{min}) 4. kuul (lühiajaline periood) 6...17-aastaste vanusekohordis. Patsiendid jätkasid ravi abataseptiga käimasolevas avatud jätku-uuringus, mis hindas pikaajalist ohutust ja efektiivsust täiendava 20 kuu jooksul.

Uuringu alguses kasutas 79% 219-st uuringusse kaasatud ja uuringus ravitud patsiendist metotreksaati (keskmine annus uuringuga liitumisel 12,3 mg/m² nädalas) ja 21% patsientidest sai abatasepti monoterapiat. 219-st uuringuga liitunud patsiendist 56 (25,6%) olid eelnevalt saanud bioloogilist HMARR-ravi (kaasa arvatud TNF inhibiitoreid ja tosilizumabi).

Uuringuga liitunud patsientide keskmine vanus oli 10,6 aastat ning nende haigus oli kestnud keskmiselt 2,4 aastat. Nende haigus oli aktiivne, neil oli keskmiselt 11,8 liigest põletikulised ja keskmiselt 10,3 liigese liikuvus vähenenud ning suurenenud C-reaktiivse valgu (CRV) keskmine tase uuringu alguses oli 1,24 mg/dl.

219-st ravi saanud patsiendist 205 lõpetasid lühiajalise perioodi ja 200 liitusid käimasoleva pikaajalise jätkuperioodiga. 2...5-aastaste vanusekohordis osales 39 patsienti (84,8%) uuringus 2 aastat. 6...17-aastaste vanusekohordis osales 132 patsienti (76,3%) uuringus 2 aastat.

Ravivastuse määrad lühiajalise perioodi lõpus on kokku võetud tabelis 9:

Tabel 9: Polüartikulaarse JIA-ga patsientide protsent (%), kes olid lühiajalise perioodi (4 kuud) lõpuks saavutanud ACRP ravivastuse või inaktiivse haiguse

	2...17-aastased
	n=219
ACRP30	84,5%
ACRP50	75,3%
ACRP70	57,1%
ACRP90	34,7%
ACRP100	20,1%
Inaktiivne haigus*	34,2%

* Puuduvad põletikulised liigesed, arsti üldhinnang haiguse raskusele on ≤ 10 mm ja CRV $\leq 0,6$ mg/dl.

ACRP ravivastused ja inaktiivse haiguse tulemused püsisid 2 aasta jooksul.

Intravenoosne

Uuringusse värvati mõõduka kuni raske pJIA-ga lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat kas ebapiisava ravivastusega või talumatusega vähemalt ühe HMARR-i suhtes, milleks võis olla ka bioloogiline ravim. Intravenoosse abatasepti efektiivsust ja ohutust hinnati kolmeosalises uuringus. Periood A oli 4-kuuline avatud sissejuhatav periood, saavutamaks ACR Pedi 30 ravivastust. Patsiendid, kes saavutasid periood A lõpuks vähemalt ACR Pedi 30 ravivastuse, randomiseeriti topeltblindasse ravi katkestuse faasi (periood B) ning nad said vastavalt uuringu protokollile määratlusele kas abatasepti või platseebot 6 kuu jooksul või kuni pJIA nähtude ägenemiseni. Kõigile patsientidele, kes ei katkestanud ravi kõrvaltoimete tõttu ning lõpetasid või kellel tekkis ägenemine periood B jooksul või kes ei saavutanud ravivastust perioodil A, pakuti võimalust jätkata avatud jätkufaasis periood C, kus hinnati pikaajalist ohutust ja efektiivsust.

Perioodil A said kõik patsiendid 10 mg/kg abatasepti päevadel 1, 15, 29, 57 ja 85 ning tulemust hinnati 113. päeval. Periood A jooksul sai 74% patsientidest metotreksaati (keskmine annus uuringu alustamisel 13,2 mg/m² nädalas) ja 26% abatasepti monoterapiana. Uuringuga liitunud 190 patsiendist 57 (30%) olid eelnevalt saanud ravi TNF inhibiitoriga.

Periood A lõpuks ACR Pedi 30 ravivastuse saavutanud patsiendid randomiseeriti perioodi B, topeltblindasse katkestusfaasi, mille jooksul manustati kas abatasepti või platseebot 6 kuu jooksul või kuni JIA ägenemiseni.

Ägenemist defineeriti järgmiselt:

- $\geq 30\%$ halvenemine vähemalt kolmes kuuest pJIA põhikriteeriumist;
- $\geq 30\%$ paranemine ainult ühes kuuest pJIA põhikriteeriumist;
- ≥ 2 cm (võimalik kuni 10 cm) halvenemine, kui ägenemise määratlemiseks kasutati raviarsti või lapsevanema üldhinnangut (*Physician or Parent Global Assessment*);
- halvenemine ≥ 2 liigeses, kui ägenemise määratlemiseks kasutati põletikuliste või piiratud liikuvusega liigeste arvu.

Uuringuga liitunud patsientide keskmine vanus oli 12,4 aastat ning nende haigus oli kestnud keskmiselt 4,4 aastat. Nende haigus oli aktiivne, uuringu alguses olid keskmiselt 16 liigest põletikulised ning keskmiselt 16 liigese liikuvus oli vähenenud; suurenenud oli C-reaktiivse valguga (CRV) tase (keskmine 3,2 mg/dl) ja erütrotsüütide settekiirus (keskmine 32 mm/h). Haiguse alguses olid diagnoositud järgmised JIA alatüübid: oligoartikulaarne (16%), polüartikulaarne (64%; koguhulgast 20% oli reumatoidfaktor positiivne) ja süsteemne (20%).

Uuringusse värvatud 190 patsiendist lõpetas perioodi A 170, 65% (123/90) saavutas ACR Pedi 30 ravivastuse ning 122 randomiseeriti perioodi B. Ravivastused olid sarnased kõigi uuritud pJIA alatüüpide puhul nii metotreksaati kasutanud kui mitte kasutanud patsientidel. Varasemat TNF inhibiitori ravi mittesaanud 133 (70%) patsiendist 101 (76%) saavutasid vähemalt ACR Pedi 30

ravivastuse; varasemat TNF inhibiitori ravi saanud 57 patsiendist 22 (39%) saavutasid vähemalt ACR Pedi 30 ravivastuse.

Periood B jooksul oli patsientidel, kes olid randomiseeritud saama platseebot, aeg haiguse ägenemiseni tunduvalt lühem kui abatasepti saanud patsientidel (esmane tulemusnäitaja, $p=0,0002$; logaritmiline astaktest). Perioodil B tekkis ägenemine oluliselt sagedamini platseebot saanutel (33/62; 53%) võrreldes nendega, kes said abatasepti (12/60; 20%; hii-ruut $p<0,001$). Haiguse ägenemise risk oli abatasepti saanud patsientidel vähem kui ühe kolmandiku võrra väikesem võrreldes platseebot saanud patsientidega (hinnanguline riskitiheduste suhe= $0,31$; 95% CI 0,16; 0,59).

Enamus perioodi B randomiseeritud patsientidest alustas perioodi C (58/60 perioodil B abatasepti saanutest; 59/62 perioodil B platseebot saanutest), samuti 36 patsienti nendest 47-st, kes ei saavutanud perioodil A ravivastust (patsientide koguarv $n=153$).

Ravivastuse määrad perioodi A lõpus, perioodi B lõpus ning pärast 5-aastast ravi perioodil C on kokku võetud tabelis 10:

Tabel 10: ACR ravivastuse või inaktiivse haigusega poliartikulaarse JIA patsientide osakaal (%).

	Periood A lõpp (113. päev)	Periood B ^a lõpp (169. päev)		Periood C ^b (1765. päev)		
	Abatasept	Abatasept	Platseebo	Abatasepti rühm perioodil B	Platseebo-rühm perioodil B	Ravivastuseta perioodil A
	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
Inaktiivne haigus	Ei hinnatud	31	10	52	33	31

^a 169. päeva viimane edasikantud väärtus (*Last Observation Carried Forward, LOCF*) perioodil C ravitud patsientide puhul

^b hinnanguliselt

Periood C 1765. päeval osales uuringus 33 patsienti 58-st, kes said perioodil B abatasepti, 30 patsienti 59-st, kes said perioodil B platseebot ja 13 patsienti 36-st, kes ei saavutanud perioodil A ravivastust. Abataseptiga ravi kestuse mediaan perioodil C oli 1815 päeva (vahemik 57...2415 päeva; ligikaudu 61 kuud). Perioodil C said 102 patsienti (67%) abataseptiga ravi vähemalt 1080 päeva (ligikaudu 36 kuud). Kõik patsiendid said vähemalt 4 kuud ravi abataseptiga uuringu avatud sissejuhataval perioodil A.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Reumatoidartriit täiskasvanutel

Abatasepti biosaadavuse hinnangu geomeetriline keskmine (90% usaldusvahemik) subkutaanse manustamise järgselt oli võrreldes intravenoosse manustamisega 78,6% (64,7%, 95,6%). Keskmine (vahemik) C_{min} ja C_{max} püsikontsentratsiooni tingimustes pärast 85 päevast ravi olid vastavalt 32,5 mikrogrammi/ml (6,6...113,8 mikrogrammi/ml) ja 48,1 mikrogrammi/ml (9,8...132,4 mikrogrammi/ml). Üldkliirensi (0,28 ml/h/kg), jaotusruumala (0,11 l/kg) ja poolväärtusaja (14,3 päeva) keskmised hinnangulised väärtused olid võrreldavad nii subkutaanse kui ka intravenoosse manustamise korral.

Üks uuring viidi läbi abatasepti monoterapia mõju hindamiseks immunogeensusele subkutaansel manustamisel ilma eelneva intravenoosse küllastusannuseta. Kui intravenooset küllastusannust ei manustatud, saavutati keskmine minimaalne kontsentratsioon 12.6 mikrogrammi/ml pärast kahe nädalast manustamist. Ravitulemuse ajaline efektiivsus oli selles uuringus vastavuses nende uuringute tulemustega, kus kasutati intravenooset küllastusannust, efektiivsust ilma intravenoosse küllastusannuseta ei ole uuritud.

Kooskõlas intravenoosse manustamise andmetega osutas populatsiooni farmakokineetika analüüs subkutaanse abatasepti kasutamisel RA patsientidel kliirensi suurenemise trendile kehakaalu suurenedes. Vanus ja sugu (kui arvestati kehakaalust tuleneva parandusega) ilmselt ei mõjutanud kliirensit. Samaaegselt kasutatavad MTX, MSPVR, glükokortikosteroidid ja TNF inhibiitorid ei mõjutanud abatasepti kliirensit.

Psoriaatiline artriit täiskasvanutel

Uuringus PsA-I randomiseeriti patsiendid saama intravenooset platseebot või abatasepti 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) või kaks 30 mg/kg annust + järgnevalt 10 mg/kg (30/10 mg/kg) päevadel 1, 15 ja 29 ning seejärel iga 28 päeva järel. Selles uuringus olid abatasepti tasakaalukontsentratsiooni seisundi kontsentratsioonid seotud annusega. Geomeetriline keskmine (CV%) C_{min} 169. päeval oli 7,8 µg/ml (56,3%) 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8%) 10/10 mg/kg ja 26,6 µg/ml (39,0%) 30/10 mg/kg raviskeemi puhul.

Uuringus PsA-II saavutati pärast 125 mg abatasepti üks kord nädalas subkutaanset manustamist tasakaalukontsentratsiooni seisund 57. päeval; geomeetriline keskmine (CV%) C_{min} jäi vahemikku 22,3 (54,2%) kuni 25,6 (47,7%) µg/ml vastavalt päevadel 57 kuni 169.

Kooskõlas varem RA patsientidel täheldatud tulemustega näitasid populatsiooni farmakokineetilised analüüsid PsA patsientidel, et suurema kehakaalu puhul esines abatasepti suurema kliirensi (l/h) tendents.

pJIA-ga lapsed

Subkutaanselt süstitava abatasepti farmakokineetikat on uuritud 2...17-aastastel patsientidel.

Abatasepti tasakaalukontsentratsiooni seisund saavutati 85. päevaks pärast ravimi kehakaalul põhineva annuse subkutaanset manustamist üks kord nädalas. Kehakaalul põhineva annuse subkutaansel manustamisel saavutati võrreldavad minimaalse kontsentratsiooni väärtused kehakaalu vahemike ja vanuserühmade lõikes. Abatasepti keskmine (vahemik) minimaalne kontsentratsioon 113. päeval oli 46,2 µg/ml (13,4...96,2 µg/ml), 48,0 µg/ml (22,4...122,1 µg/ml) ja 38,5 µg/ml (9,3...73,2 µg/ml) vastavalt 10...<25 kg, 25...<50 kg ja ≥50 kg kaaluvatel pJIA/ga lastel.

Abatasepti farmakokineetika RA-ga täiskasvanutel ja pJIA-ga lastel on sarnane, välja arvatud suurem subkutaanne imendumine pJIA patsientidel. Subkutaanne biosaadavus (F) suurenes 28% võrra ja imendumiskiiruse konstant (KA) oli suurem pJIA kui RA patsientidel.

Kooskõlas intravenoosse manustamise andmetega näitasid populatsiooni farmakokineetilised analüüsid subkutaanse abatasepti kasutamisel pJIA patsientidel kliirensi suurenemise trendi kehakaalu suurenedes. Vanus ja sugu (kui korrigeeriti kehakaalu järgi) ei mõjutanud näilist kliirensit. Samaaegselt kasutatavad ravimid, nagu metotreksaat, glükokortikosteroidid ja MSPVAd, ei mõjutanud abatasepti kliirensit.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitmetes erinevates *in vitro* uuringutes ei ole täheldatud abataseptil mutageensust ega klastogeensust. Hiirtel täheldati kartsinogeensuse uuringus pahaloomulise lümfoomi ja rinnanäärme (emastel) tuumorite sageduse suurenemist. Abatasepti saanud hiirtel täheldatud lümfoomide ja rinnanäärme tuumorite sageduse suurenemine võib olla seoses vastavalt hiirlaste leukeemia viiruse ja hiire

rinnanäärme viiruse üle kontrolli vähenemisega pikaajalise immunomodulatsiooni korral. Toksilisuse uuringus makaakidel (*Macaca fascicularis*) ei seostunud abatatsept 1 aasta jooksul mingi olulise toksilisusega. Pöörduvad farmakoloogilised toimed olid vähene möödud seerumi IgG vähenemine ning põrna ja/või lümfisõlmede germinaaltsentri minimaalne kuni raske lümfoidne kahanemine (*minimal to severe lymphoid depletion of germinal centres in the spleen and/or lymph nodes*). Selle uuringu kestel ei leitud tõendeid lümfoomidest ega preneoplastilistest morfoloogilistest muutustest vaatamata lümfokrüptoviiruse olemasolule, mida teatakse põhjustavat immunosupressioonis ahvidel selliseid kahjustusi. Selle leiu tähendus abatatsepti kliinilisele kasutamisele on teadmata.

Abatatseptil ei olnud ebasoovitavaid toimeid isaste ega emaste rottide fertiilsusele. Abatatseptiga teostati kuni 20...30 korda inimesel kasutatava 10 mg/kg annust ületavates annustes embrüo- ja lootearengu uuringud hiirtel, rottidel ja küülikutel ega täheldatud ebasoovitavaid toimeid järglastel. Abatatsepti ekspositsioon rottidel ja küülikutel ületas 29 korda AUC alusel leitud ekspositsiooni inimesel 10 mg/kg annuse korral. Abatatsept läbis rottidel ja küülikutel platsenta. Abatatseptiga teostatud pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei täheldatud ebasoovitavaid toimeid emaste järglastel, kellele abatatsepti manustati annuses kuni 45 mg/kg, mis vastab 3-kordsele AUC põhisele ekspositsioonile inimesel 10 mg/kg annuse korral. Immuunfunktsiooni (keskmise T-rakkudest sõltuva antikehade 9-kordne suurenemine emastel järglastel ning kilpnäärmepõletik ühel emasel järglasel 10'st emasest ja 10'st isasest) väheseid muutusi täheldati annuse 200 mg/kg manustamisel, mis vastab 11-kordsele AUC põhisele ekspositsioonile inimesel 10 mg/kg annuse manustamisel.

Mittekliinilised uuringud, mis on olulised ravimi kasutamisel pediaatrilisel populatsioonil

Abatatsepti saanud rottidel täheldati uuringus hälbeid immuunsüsteemis, sealhulgas madala sagedusega surmaga lõppenud infektsioonid (juveniilsetel rottidel). Lisaks sellele täheldati nii juveniilsetel kui ka täiskasvanud rottidel abatatsepti ekspositsioonil kilpnäärme ja pankrease põletikku. Juveniilsed rotid on ilmselt tundlikumad lümfotsütaarse kilpnäärmepõletiku suhtes. Uuringutes täiskasvanud hiirtel ja makaakidel selliseid nähte ei täheldatud. Võimalik et juveniilsete rottide juures täheldatud suurenenud tundlikkus oportunistlike infektsioonide suhtes on seotud abatatsepti ekspositsiooniga enne immuunmälu väljakujunemist. Nende tulemuste tähendus inimesele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

sahharoos
poloksameer 188
naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
veevaba dinaatriumfosfaat
süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

ORENCIA 50 mg süstelahus süstlis

0,4 ml süstel (I tüüpi klaasist) automaatse nõelakaitse ja ääriku laiendiga (valge kolb).
Pakendis on 4 nõelakaitsega süstlit.

ORENCIA 87,5 mg süstelahus süstlis

0,7 ml süstel (I tüüpi klaasist) automaatse nõelakaitse ja ääriku laiendiga (helesinine kolb).
Pakendis on 4 nõelakaitsega süstlit.

ORENCIA 125 mg süstelahus süstlis

1 ml süstel (I tüüpi klaasist) ääriku laiendiga või 1 ml süstel automaatse nõelakaitse ja ääriku laiendiga (oranž kolb).

Pakendis on 1, 3 või 4 süstlit ja mitmikpakendis on 12 süstlit (3 pakendit millest igas on 4).

Pakendis on 1 või 4 süstlit nõelakattega ning mitmikpakendis on 12 süstlit nõelakattega (3 pakendit millest igas on 4).

I tüüpi klaasist süstlil on kaetud bromobutüülist kork ning selle külge kinnitatud roostevabast terasest nõel on kaetud jäiga nõelakattega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravim on ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Pärast süstli võtmist külmkapist tuleb tal enne ORENCIA manustamist lasta seista toatemperatuuril 30 minutit. Süstalt ei tohi raputada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/07/389/004-010

EU/1/07/389/013-014

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. mai 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. mai 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 125 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga pen-süstel sisaldab 125 mg abatasepti ühes milliliitris.

Abatasept on rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstrite munasarja rakkude poolt toodetud fusioonproteiin.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis (ClickJect).

Selge värvitu kuni kollakas lahus, mille pH on 6,8...7,4.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

ORENCIA kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanutele, kellel varasem ravivastus ühe või mitme haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (HMARR), sealhulgas metotreksaadi (MTX) või tuumori nekroosi faktori (TNF)-alfa inhibiitoriga on olnud ebapiisav.
- väga aktiivse ja progresseeruva haiguse raviks reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele, keda ei ole varem metotreksaadiga ravitud.

Abatasepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi ajal on näidatud liigeskahjustuste süvenemise vähenemist ning füüsilise funktsiooni paranemist.

Psoriaatiline artriit

ORENCIA üksinda või kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi (PsA) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ravivastus eelneva HMARR-ravi, sealhulgas MTX-i kasutamisel on olnud ebapiisav ning kes ei vaja psoriaatiliste nahakahjustuste tõttu täiendavat süsteemset ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima reumatoidartriidi diagnostikas ja ravis kogenud reumatoloog.

Kui pärast kuuekuulist kasutamist ei ole täheldatud abatasepti ravivastust, tuleb ravi jätkamine uuesti läbi vaadata (vt lõik 5.1).

Annustamine

Reumatoidartriit

Täiskasvanud

ORENCIA subkutaanset (SC) ravi võib alustada kas koos või ilma intravenoosse (IV) küllastusannuseta. ORENCIA SC tuleb manustada kord nädalas annuses 125 mg subkutaanselt sõltumata kehakaalust (vt lõik 5.1). Kui ravi alustatakse IV infusiooni manustamisega (IV küllastusannus enne SC manustamist), tuleb esimene 125 mg abatasepti SC manustada samal päeval IV infusiooniga, sellele järgneb iga nädal 125 mg abatasepti SC (intravenoosse küllastusannuse annustamist vaadake palun ORENCIA 250 mg infusioonilahuse pulbri lõik 4.2).

Üleminekul ORENCIA intravenoosselt ravilt subkutaansele manustamisele tuleb patsiendile manustada esimene subkutaanne annus järgmise plaanilise intravenoosse annuse asemel.

Annuse kohandamine ei ole vajalik kui manustatakse koos teiste HMARR, glükokortikosteroidide, salitsülaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVR) või analgeetikumidega.

Psoriaatiline artriit

Täiskasvanud

ORENCIA't manustatakse üks kord nädalas annuses 125 mg subkutaanse (s.c.) süstina ilma vajaduseta intravenoosse (i.v.) küllastusannuse manustamise järele. Üleminekul ORENCIA intravenoosselt ravilt subkutaansele manustamisele tuleb patsiendile manustada esimene subkutaanne annus järgmise plaanilise intravenoosse annuse asemel.

Unustatud annus

Kui patsient unustab ORENCIA manustamise ning ette nähtud manustamisajast ei ole möödunud üle kolme päeva, tuleb talle soovitada manustada ununenud annus kohe ning jätkata edasist manustamist varasema nädalase ajakavaga. Kui unustatud annuse manustamise tähtajast on möödunud üle kolme päeva, tuleb patsiendile selgitada järgmise annuse manustamise tähtaega vastavalt arsti otsusele (lähtuvalt patsiendi seisukorrast, haiguse aktiivsusest jne).

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

Neeru- ja maksakahjustus

ORENCIA kasutamist sellisel populatsioonil ei ole uuritud. Soovitusi annustamiseks ei ole võimalik anda.

Lapsed

Pen-süstlis ORENCIA süstelahuse subkutaanse manustamise ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

ORENCIA infusioonilahuse kontsentradi pulber on saadaval lastele alates 6 aasta vanusest pJIA raviks (vt ORENCIA infusioonilahuse kontsentradi pulbri ravimi omaduste kokkuvõtte).

ORENCIA süstelahus süstlis subkutaaneks manustamiseks on saadaval lastele alates 2 aasta vanusest pJIA raviks (vt ORENCIA süstelahus süstlis ravimi omaduste kokkuvõtte).

Manustamisviis

Subkutaaneks manustamiseks.

ORENCIA on mõeldud kasutamiseks tervishoiutöötaja juhendamisel. Pärast asjakohast subkutaanse manustamise tehnikat treeningut võib patsient manustada ORENCIA't endale ise, kui arst/tervishoiutöötaja peab seda otstarbekaks.

Pen-süstlis olev kogus (1 ml) tuleb manustada ainult subkutaanselt. Süstekohtasid tuleb vahetada ning kunagi ei tohi süstida sinna, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav või kõvenenud.

ORENCIA pen-süstli ettevalmistamise ning manustamise täpne juhend on toodud pakendi infolehes ja lõigus "Olulised kasutusjuhised". Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske või ravile mittealluv infektsioon, näiteks sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kombineerimine TNF inhibiitoritega

Kogemusi abatasepti kombineerimisest TNF inhibiitoritega on piiratult (vt lõik 5.1). Võrdlevates uuringutes platseeboga täheldati TNF inhibiitoreid koos abataseptiga saanud patsientidel üldist infektsioonide ja raskete infektsioonide sagenemist võrreldes TNF inhibiitoreid ja platseebot saanud patsientidega (vt lõik 4.5). Abatasepti kombineerimine TNF inhibiitoritega ei ole soovitatav.

Kui minnakse üle ravilt TNF inhibiitoritega ravile ORENCIA'ga, tuleb patsienti jälgida infektsiooni nähtude suhtes (vt lõik 5.1, uuring VII).

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes abataseptiga, kus ei kasutatud allergia vastast premedikatsiooni, on aeg-ajalt kirjeldatud allergilisi reaktsioone (vt lõik 4.8). Anafülaksia või anafülaktoidsed reaktsioonid võivad tekkida pärast esimest infusiooni ning see võib olla eluohtlik. Turuletulekujärgselt on teatatud ORENCIA esimesele infusioonile järgnenud fataalsest anafülaksiast. Tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni ilmnemisel tuleb ORENCIA intravenoosne või subkutaanne manustamine koheselt katkestada ning määrata asjakohane ravi ja lõpetada alatiseks ORENCIA kasutamine (vt lõik 4.8).

Toimed immuunsüsteemile

Immuunsüsteemi mõjutavad ravimid, sealhulgas ka ORENCIA, võivad nõrgendada organismi vastust infektsioonile ja kasvajatele ning kahjustada vastust vaktsinatsioonile.

ORENCIA manustamine koos bioloogiliste immunosupressantide või immunomoduleerivate ravimitega võib potentseerida abatasepti toimet immuunsüsteemile (vt lõik 4.5).

Infektsioonid

Abataseptiga on teatatud tõsiste infektsioonide, sealhulgas sepsis ja pneumoonia, esinemisest (vt lõik 4.8). Mõned neist infektsioonidest on olnud fataalsed. Paljud neist tõsistest infektsioonidest on esinenud patsientidel, kes said samaaegselt immunosupressiivset ravi ning koos kaasneva haigusega teeb see need patsiendid infektsioonidele vastuvõtlikumaks. Aktiivse infektsiooniga patsientidel ei tohi ravi ORENCIA'ga alustada enne kui infektsioon on kontrolli all. Arst peab olema ettevaatlik, kui kavandab ravi ORENCIA'ga korduva infektsiooniga või kaasneva infektsioonile predisponeeriva seisundiga patsiendil. Patsienti, kellel ravi ajal ORENCIA'ga tekib uus infektsioon, tuleb pidevalt jälgida. ORENCIA manustamine patsiendile tuleb tõsise infektsiooni tekkimisel lõpetada.

Teostatud platseebokontrolliga keskses uuringutes ei täheldatud tuberkuloosi sagenemist; vaatamata sellele skriiniti kõiki ORENCIA patsiente tuberkuloosi suhtes. ORENCIA ohutus latentse tuberkuloosiga isikutel ei ole teada. Tuberkuloosist on teatatud ORENCIA't saanud patsientidel (vt lõik 4.8). Patsiente tuleks enne ORENCIA ravi alustamist kontrollida latentse tuberkuloosi suhtes. Arvestama peab ka olemasolevates ravijuhistes antud soovitusetega.

Antireumaatiline ravi on seostatav B-hepatiidi reaktivatsiooniga. Seega tuleb vastavalt publitseeritud juhistele enne ravi alustamist ORENCIA'ga kontrollida patsienti viirushepatiidi suhtes.

Immunosupressiivne ravi, nagu ka ORENCIA, võib olla seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatiaga (PML). Kui neuroloogilised sümptomid viitavad PML võimalikule esinemisele ORENCIA ravi ajal, tuleb ORENCIA ravi katkestada ning alustada asjakohaste diagnostiliste protseduuridega.

Pahaloomulised kasvaja

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli abatasepti ja platseebo rühmas maligniteedi esinemus patsientidel vastavalt 1,2% ja 0,9% (vt lõik 4.8). Patsiente teadaoleva maligniteediga nendes uuringutesse ei kaasatud. Hiirtel teostatud kantserogeensuse uuringutes täheldati lümfoomide ja rinnanäärme tuumorite sagenemist. Selle tähelepaneku kliiniline tähendus ei ole selge (vt lõik 5.3). Abatasepti võimalik roll maligniteedi, sealhulgas lümfoomi tekkimises inimesel ei ole teada. ORENCIA't saanud patsientidel on teatatud mittemelanoomse nahakasvaja esinemisest (vt lõik 4.8). Perioodiliselt tuleks nahka kontrollida kõigil patsientidel, eriti nahavähi riskifaktorite esinemisel.

Vaktsineerimised

ORENCIA'ga ravitavaid patsiente võib ravi ajal vaktsineerida, välja arvatud elusvaktsiinidega. Ravi ajal abataseptiga ja 3 kuu jooksul selle lõpetamisest ei tohi manustada elusvaktsiine. Immuunsüsteemi mõjutavad ravimid, sealhulgas abatasept, võivad vähendada mõne immuniseerimise efektiivsust (vt lõik 4.5).

Eakad patsiendid

Kokku on platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes intravenoosselt abatasepti saanud 404 üle 65-aastast patsienti, sealhulgas ka 67 üle 75-aastast patsienti. Kokku on kontrolliga kliinilistes uuringutes subkutaanselt abatasepti saanud 270 üle 65-aastast patsienti, sealhulgas ka 46 üle 75-aastast patsienti. Abatasepti intravenoosselt saanud üle 65-aastastel patsientidel esines platseeboga võrreldes sagedamini infektsioone ja maligniteeti kui alla 65-aastastel. Sarnaselt oli ka abatasepti subkutaanselt saanud üle 65-aastastel patsientidel sagedamini infektsioone ja maligniteeti kui alla 65-aastastel. Eakate ravimisel tuleb olla ettevaatlik, kuna infektsioonide ja maligniteedi esinemus on eakatel üldiselt suurem (vt lõik 4.8).

Autoimmuunprotsessid

Teoreetiliselt on olemas võimalus, et ravi abataseptiga võib täiskasvanutel tõsta autoimmuunprotsesside riski, näiteks *sclerosis multiplex*'i kulu halvenemist. Ravi abataseptiga ei viinud platseeboga võrreldes suuremale autoantikehade, nagu näiteks tuuma- ja anti-dsDNA antikehade moodustumisele platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Kontrollitud naatriumisisaldusega dieeti vajavad patsiendid

Ravim sisaldab 0,014 mmol (0,322 mg) naatriumi pen-süstlis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsioonid TNF inhibiitoritega

Kogemusi abatasepti kasutamisest kombineeritult TNF inhibiitoritega on piiratud (vt lõik 5.1). Kuigi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ei mõjutanud TNF inhibiitorid abatasepti kliirensit, oli abatasepti ja TNF inhibiitorite koos saanud patsientidel rohkem infektsioone ja raskeid infektsioone kui ainult TNF inhibiitoreid saanud patsientidel. Seetõttu ei ole abatasepti ja TNF inhibiitorite samaaegne kasutamine soovitatav.

Kombineerimine teiste ravimitega

Populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsil ei täheldatud metotreksaadil, MSPVR-1 ja glükokortikosteroididel mingit mõju abatasepti kliirensile (vt lõik 5.2).

Olulisi ohutusprobleeme ei täheldatud kui abatasepti on kasutatud koos sulfasalasiini, hüdroksüklorokviini või leflunomiidiga.

Kombineerimine teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite ja vaktsineerimisega.

Abatasepti samaaegne manustamine koos bioloogiliste immunosupressantide või immuunomoduleerivate ainetega võib potentseerida abatasepti toimeid immuunsüsteemile. Ei ole piisavalt andmeid, et hinnata abatasepti efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis koos anakinra või rituksimabiga (vt lõik 4.4).

Vaktsinatsioonid

Abatasepti kasutamise ajal ning 3 kuu jooksul pärast selle lõpetamist ei tohi kasutada elusvaktsiine. Puuduvad andmed teisest nakkuse ülekandumisest elusvaktsiini saanud isikult abatasepti saanud patsiendile. Ravimid, mis mõjutavad immuunsüsteemi, sealhulgas abatasept, võivad nõrgendada mõne immuniseerimise efektiivsust (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Ettevalmistavad uuringud tervetel isikutel abatasepti mõju hindamiseks antikehade tekkele vaktsineerimise järgselt, samuti ka antikehade tekkele reumatoidartriidi patsientidel vastusena gripi- ja pneumokokivaktsiinile osutavad, et abatasept võib nõrgendada immuunvastuse efektiivsust, kuid ei pärsi märkimisväärselt võimet kliiniliselt olulise või positiivse immuunvastuse tekkeks.

Abatasepti hinnati avatud uuringus reumatoidartriidiga patsientidel, kellele manustati 23-valentset pneumokokivaktsiini. Pärast vaktsineerimist pneumokoki vaktsiiniga oli 62 abataseptiga ravitavat patsienti 112-st võimelised saavutama adekvaatse immuunvastuse tõstes pneumokoki polüsahhariidvaktsiini vastaste antikehade tiitri vähemalt kahekordseks.

Abatasepti hinnati ka avatud uuringus reumatoidartriidiga patsientidel, kellele manustati hooajalist kolmevalentset gripivaktsiini. Pärast vaktsineerimist gripivaktsiiniga oli 73 abataseptiga ravitavat patsienti 119-st, kellel kaitsvate antikehade lähtetase oli ebapiisav, võimelised saavutama adekvaatse immuunvastuse tõstes kolmevalentse gripivaktsiini vastaste antikehade tiitri vähemalt neljakordseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus ja rasestuda võivad naised

Abatasepti kasutamisest rasedatel adekvaatseid andmeid ei ole. Ebasoovitavaid toimeid ei täheldatud prekliinilistes embrüo- ja loote arengu uuringutes, kus abatasepti manustati AUC põhjal kuni 29 korda inimesel kasutatavat 10 mg/kg annust ületavas annuses. Mõõdukaid immuunfunktsiooni muutusi täheldati pre- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel annustega, mis AUC põhjal ületavad enam kui 11 kordselt inimesel kasutatavat 10 mg/kg annust (vt lõik 5.3).

ORENCIA't ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi abataseptiga.

Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusat kontratseptsiooni ravi ajal ja kuni 14 nädalat pärast viimast abatasepti annust.

Raseduse ajal abataseptravi saanud naistel võib abatasept läbida platsentat ning jõuda loote vereseerumisse. Seetõttu võib vastsündinutel olla kõrgem nakkuse tekkerisk. Elusvaktsiinide manustamise ohutus imikutele, kes on abataseptile emakasisesi enne sündi eksponeeritud, on teadmata. Elusvaktsiinide manustamist ei soovitata neile imikutele 14 nädala jooksul pärast viimast emale raseduse ajal manustatud abatasepti annust

Imetamine

Näidatud on, et abatasept esineb rotipiimas.

On teadmata, kas abatasept eritub rinnapiima inimestel.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Imetamine tuleb lõpetada ravi ajaks ORENCIA'ga ja kuni 14 nädalat pärast viimast abatasepti annust.

Fertiilsus

Uuringuid abatasepti võimalikust mõjust inimese fertiilsusele teostatud ei ole. Rottidel ei täheldatud abataseptil olevat ebasoovitavaid toimeid ei isas- ega emaslooma fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Arvestades toimemehhanismi ei ole abataseptil eeldatavasti arvestatavat mõju autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele. Kuna ORENCIA't saanud patsientidel on sagedaseks ja aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimeks olnud vastavalt pearinglus ja nägemisteravuse langus, tuleks nende nähtude esinemisel autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte reumatoidartriidi korral

Abataseptiga on teostatud platseebokontrolliga kliinilised uuringud aktiivse reumatoidartriidiga patsientidel (2653 patsienti sai abatasepti ja 1485 platseebot).

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes abataseptiga teatati kõrvaltoimetest (KT) 49,4% patsientidest abatasepti ja 45,8% platseebo harus. Kõige sagedasemaks ravimi kõrvaltoimeks ($\geq 5\%$) abatasepti saanud patsientide seas oli peavalu, iiveldus ja ülemiste hingamisteede infektsioonid (sh sinusiit). Patsientide osakaal, kes KT tõttu katkestasid ravi oli 3,0% abatasepti ja 2,0% platseebot saanute rühmas.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on kliinilistes uuringutes ning turuletuleku järgselt teatatud ravimi kõrvaltoimed esitatud organsüsteemide kaupa vastavalt sagedusele kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid (sealhulgas trahheiid, nasofarüingiit ja sinusiit)
	Sage	Alumiste hingamisteede infektsioonid (sealhulgas bronhiit), kuseteede infektsioonid, herpes nakkused (sealhulgas <i>herpes simplex</i> , herpes suus, <i>herpes zoster</i>) pneumoonia, influentsa
	Aeg-ajalt	Hambapõletik, onühhomükoos, sepsis, lihas-skeleti infektsioon, naha abstsess, põelonefriit, riniit, kõrvapõletik
	Harv	Tuberkuloos, baktereemia, gastrointestinaalne infektsioon, vaagna põletikuline haigus
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakud (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	Basaarakuline kartsinoom, naha papilloom
	Harv	Lümfoom, kopsu pahaloomuline kasvaja, lamerakk-kartsinoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia, leukopeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Depressioon, ärevus, unehäire (sealhulgas unetus)
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, pearinglus
	Aeg-ajalt	Migreen, paresteesia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Konjunktiviit, silmade kuivus, nägemisteravuse vähenemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Vertiigo
Südame häired	Aeg-ajalt	Südame kloppimine, tahhükardia, bradükardia
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, vererõhu kõrgenemine
	Aeg-ajalt	Hüpotensioon, kuumad hood, õhetus, vaskuliit, vererõhu alanemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Köha
	Aeg-ajalt	Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemine, bronhospasm, hingeldus, düspnoe, kurgupitsitus
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, düspepsia, suuhaavand, afoosne stomatiit, oksendamine
	Aeg-ajalt	Gastriit
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded (sealhulgas transaminaaside aktiivsuse suurenemine)

Naha ja nahaaluskoeh kahjustused	Sage Aeg-ajalt	Nahalööve (sealhulgas dermatiit) Suurenenud tendents nahaaluste hematoomide tekkeks, nahakuivus, alopeetsia, <i>pruritus</i> , urtikaaria, psoriaas, akne, erüteem, hüperhidroos
Lihaste, luustiku ja sidekoeh kahjustused	Aeg-ajalt	Artralgia, valu jäsemetes
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Amenorröa, menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage Aeg-ajalt	Väsimus, asteenia, paikne reaktsioon süstekohal, süsteemne süstejärgne reaktsioon* Gripilaadsed haigused, kehakaalu suurenemine

*(nt *pruritus*, pigistustunne kurgus, düspnoe)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes abataseptiga teatati infektsioonidest, mille seos raviga oli vähemalt võimalik 22,7% abatasepti ja 20,5% platseebot saanud patsientidest.

Tõsistest infektsioonidest, mille seos raviga oli vähemalt võimalik teatati 1,5% abatasepti ja 1,1% platseebot saanud patsientidest. Tõsised infektsioonid olid tüübilt sarnased abatasepti ja platseebo ravirühmades (vt lõik 4.4).

Topeltpimedates uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissageduse määr (95% CI) 3,0 juhtu (2,3; 3,8) 100 patsiendiaasta kohta abataseptiga ravitud patsientidel ja 2,3 juhtu (1,5; 3,3) 100 patsiendiaasta kohta platseebot saanud patsientidel.

Kliiniliste uuringute kumulatiivse perioodi jooksul raviti abataseptiga 7044 patsienti, kokku 20 510 patsiendiaastat, tõsiste infektsioonide määr 100 patsiendiaasta kohta oli 2,4 ning see püsis aastate lõikes stabiilne.

Pahaloomulised kasvaja

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes teatati pahaloomulistest kasvajatest 1,2%-l (31/2653) abataseptiga ravitud patsientidest ning 0,9%-l (14/1485) platseebot saanud patsientidest. Pahaloomuliste kasvajate esinemissageduse määr oli 1,3 juhtu (0,9; 1,9) 100 patsiendiaasta kohta abataseptiga ravitud patsientidel ja 1,1 juhtu (0,6; 1,9) 100 patsiendiaasta kohta platseebot saanud patsientidel.

Kumulatiivse uuringuperioodi jooksul abataseptiga ravitud 7044 patsiendil, mis vastab 21 011 patsiendiaastale (neist rohkem kui 1000 olid saanud ravi abataseptiga üle 5 aasta), oli maliigsuse esinemise määr 100 patsiendiaasta kohta 1,2 (1,1; 1,4) ning see püsis aastate lõikes stabiilne.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud pahaloomuline kasvaja oli mittemelanoomne nahavähk, mille esinemissageduse määr oli 0,6 juhtu (0,3; 1,0) 100 patsiendiaasta kohta abataseptiga ravitud patsientidel ja 0,4 juhtu (0,1; 0,9) 100 patsiendiaasta kohta platseebot saanud patsientidel ning 0,5 juhtu (0,4; 0,6) 100 patsiendiaasta kohta kumulatiivse perioodi jooksul.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud organi vähiks oli kopsuvähk, mille esinemissageduse määr 100 patsiendiaasta kohta oli 0,17 juhtu (0,05; 0,43) abataseptiga ravitud patsientidel, 0 juhtu platseebot saanud patsientidel ja 0,12 juhtu (0,08; 0,17) 100 patsiendiaasta kohta kumulatiivse perioodi jooksul. Kõige sagedasem hematoloogiline kasvaja oli lümfoom 0,04 juhuga (0;

0,24) 100 patsiendiaasta kohta abataseptiga ravitud patsientidel, 0 juhuga platseebot saanud patsientidel ja 0,06 juhuga (0,03; 0,1) 100 patsiendiaasta kohta kumulatiivse perioodi jooksul.

Kõrvaltoimed kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOKH) patsientidel

Uuringus IV sai 37 KOKH patsienti raviks intravenoosselt abatasepti ja 17 platseebot. Abataseptiga ravitud KOKH patsientidel tekkis kõrvaltoimeid sagedamini kui platseebot saanutel (vastavalt 51,4% ja 47,1%). Respiratoorsed häired, mille hulka kuulusid KOKH ägenemine ja hingeldus, esinesid sagedamini abataseptiga ravitud haigetel võrreldes platseebot saanutega (vastavalt 10,8% ja 5,9%). Tõsiste kõrvaltoimete ilmnemise osakaal oli suurem abataseptiga ravitud patsientidel platseebot saanutega võrreldes (5,4% versus 0%), sealhulgas KOKH ägenemine (1 patsient 37-st [2,7%]) ja bronhiit (1 patsient 37-st [2,7%]).

Autoimmuunprotsess

Autoantikehade, nt tuumavastaste ja anti-dsDNA antikehade moodustumine ei suurenenud ravil abataseptiga platseeboga võrreldes.

Autoimmuunhäirete esinemissageduse määr abataseptiga ravitud patsientidel topeltpimedada perioodi jooksul oli 8,8 juhtu (7,6; 10,1) 100 kokkupuute isikuaasta kohta ja platseebot saanud patsientidel 9,6 juhtu (7,9; 11,5) 100 kokkupuute isikuaasta kohta. Kumulatiivse perioodi jooksul oli esinemissageduse määr abataseptiga ravitud patsientidel 3,8 juhtu 100 isikuaasta kohta. Kõige sagedamini teatatud autoimmuunsusega seotud häired (muud kui uuritav näidustus) kumulatiivse perioodi jooksul olid psoriaas, reumatoidsõlm ja Sjogren'i sündroom.

Immunogeensus intravenoosse abataseptiga ravitud täiskasvanutel

ELISA meetodil on hinnatud abatasepti molekuli vastaste antikehade olemasolu 3985 reumatoidartriidi patsiendil, keda on abataseptiga ravitud kuni 8 aastat. Ravi jooksul tekkisid abatasepti vastased antikehad 187 patsiendil 3877-st (4,8%). Abatasepti vastaste antikehade määramisel pärast abatasepti ravi lõpetamist (> 42 päeva pärast viimast annust) olid seroposiitvused 103 patsienti 1888-st (5,5%).

Proovides, milles kinnitus seondumine CTLA-4 hinnati neutraliseerivate antikehade olemasolu. Olulist neutraliseerivat aktiivsust esines 22 patsiendil 48-st. Neutraliseerivate antikehade tekkimise võimalik kliiniline tähendus ei ole teada.

Üldiselt siiski selget korrelatsiooni antikehade tekke ja kliinilise vastuse või kõrvalnähtude vahel ei täheldatud. Lõplike järelduste tegemiseks oli patsientide arv, kellel tekkisid antikehad, siiski liiga väike. Kuna immunogeensusu analüüsid on ravimspetsiifilised, ei ole võrdlemine teiste ravimite antikehade tasemega asjakohane.

Immunogeensus subkutaanse abataseptiga ravitud täiskasvanutel

Uuringus SC-I võrreldi immunogeensusust abatasepti subkutaanse või intravenoosse manustamise järgselt ning seda hinnati ELISA meetodil. Esialgse topeltpimedada 6 kuud kestnud perioodi jooksul (lühiajaline periood) oli abatasepti üldise immunogeensusu sagedus 1,1% (8/725) subkutaanse ja 2,3% (16/710) intravenoosse ravi rühmas. See sagedus on vastavuses varasema kogemusega ning immunogeensusel ei olnud mõju farmakokineetikale, ohutusele ja efektiivsusele.

Abatasepti immunogeensusust pikaajalisel subkutaansel manustamisel hinnati uuel elektrokemiluminesents- (*electrochemiluminescence*, ECL) meetodil. Erinevate meetodite juhtude määr võrdlemine ei ole asjakohane, sest ECL meetod on palju tundlikum ning ravimile tolerantsem kui varasemalt kasutatud ELISA meetod. Abatasepti kumulatiivse immunogeensusu määr kombineeritud lühiajalisel ja pikaajalisel perioodil vähemalt ühe positiivse tulemusega oli ECL meetodil 15,7% (215/1369) abatasepti kasutamisel keskmiselt 48,8 kuud ning 17,3% (194/1121) pärast lõpetamist (> 21 päeva kuni 168 päeva pärast viimast annust). Manustamisele kohandatud esinemissagedus (väljendatud 100 patsiendiaasta kohta) jäi kogu ravi kestuse ajaks stabiilseks.

Sarnaselt varasemale kogemusele olid tiitrid ja püsiv antikehade vastus üldiselt madalad ning ei suurenenud manustamise jätkamisel (6,8% patsientidest olid seroposiitvused kahel järjestikusel

visiidil) kuid puudus selge korrelatsioon antikehade tekke ja kliinilise ravivastuse, kõrvaltoimete või farmakokineetika vahel.

Uuringus SC-III oli immunogeensuse määr 12-kuulise topeltpimedada perioodi jooksul sarnane abatasepti + MTX rühmas ja abatasepti monoterapia rühmas (vastavalt 2,9% (3/103) ja 5,0% (5/101)). Nagu ka uuringus SC-I, immunogeensus ei mõjutanud ohutust või efektiivsust.

Abatasepti immunogeensus ja ohutus katkestamisel ning ravi taasalustamisel

Subkutaanse manustamise programmis viidi läbi uuring, milles hinnati subkutaanse ravi toimet immunogeensusele ravi katkestamisel (kolm kuud) ning taasalustamisel. Kuni abatasepti subkutaanse ravi katkestamiseni oli immunogeensuse suurenemise määr sarnane sellega, mida täheldati intravenoosse ravi katkestamisel. Pärast ravi taasalustamist ei olnud süstekoha reaktsioone ning muid ohutusprobleeme neil patsientidel, kes katkestasid ravi kuni kolmeks kuuks võrreldes nendega, kes jäid saama subkutaanset ravi, sõltumata sellest kas ravi taasalustati intravenoosse küllastusannusega või ilma selleta. Ilma intravenoosse küllastusannuseta ravi taasalustanute harus oli ohutus vastavuses sellega, mida täheldati teistes uuringutes.

Uuringus SC-III täheldati suuremat immunogeensuse määra vastusena üldiselt madalas tiitris antikehadena uuritavatel, keda hinnati 6 kuu jooksul pärast ravimi täielikku ärajätmist abatasepti + MTX rühmas ja abatasepti monoterapia rühmas (37,7% [29/77] ja 44,1% [27/59]). Nendel vastusena ilmnenuv antikehadel kliinilist mõju ei leitud ning abatasept-ravi taasalustamisel ohutusprobleeme ei ilmnenuv.

Süstereaktsioonid subkutaanse abataseptiga ravitud täiskasvanutel

Uuringus SC-I võrreldi abatasepti ohutust, sealhulgas ka süstekoha reaktsiooni subkutaanse ning intravenoosse manustamise korral. Süstekoha reaktsiooni esinemissagedus oli subkutaanse abatasepti rühmas 2,6% (19/736) ja subkutaanse manustamise platseeborühmas (intravenoosne abatasept) 2,5% (18/721). Kõik süstekoha reaktsioonid olid kerged kuni mõõdukad (hematoom, pruritus, erüteem) ja üldjuhul ei nõudnud ravi katkestamist. Kumulatiivse uuringuperioodi jooksul (hõlmab kõiki patsiente, kes said ravi abataseptiga seitsmes subkutaanse ravi uuringus) oli süstekoha reaktsioonide sagedus 4,6% (116/2538) esinemissageduse määraga 1,32 juhtu 100 isikuaasta kohta. Turuletulekujärgselt on teatatud ORENCIA subkutaanse süste järgesest süsteemisest reaktsioonist (nt *pruritus*, pigistustunne kurgus, düspnoe).

Ravimiklassiga seotud ohutusteave

Abatasept on esimene selektiivne ko-stimulatsiooni modulaator. Lõigus 5.1 on kokkuvõte suhtelisest ohutusest infliksimabiga teostatud võrdlevast kliinilisest uuringust.

Ohutusprofiili kokkuvõte psoriaatilise artriidi korral

Abatasepti on aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel uuritud kahes platseebokontrolliga kliinilises uuringus (341 patsienti said abatasepti, 253 patsienti said platseebot) (vt lõik 5.1). Suurema uuringu PsA-II 24-nädalase platseebokontrolliga perioodi jooksul oli kõrvaltoimetega patsientide osakaal sarnane abatasepti ja platseebo ravirühmades (vastavalt 15,5% ja 11,4%). 24-nädalase platseebokontrolliga perioodi jooksul ei olnud kummaski ravirühmas ühegi kõrvaltoime esinemissagedus $\geq 2\%$. Üldine ohutusprofiil oli võrreldav uuringute PsA-I ja PsA-II vahel ning kooskõlas reumatoidartriidi korral täheldatud ohutusprofiiliga (tabel 1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ilmselget toksilisust ei ole täheldatud kuni intravenoosse annuse 50 mg/kg manustamiseni. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti tähelepanelikult jälgida mistahes kõrvaltoime nähtude või sümptomite suhtes ja määrata asjakohane sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA24

Abatsept on fusioonproteiin, mis koosneb inimese tsütotoksilise T-lümfotsüüdiga assotsieerunud antigeen-4 (CTLA-4) ekstratsellulaarsest domeenist ja sellega seondunud inimese modifitseeritud immunoglobuliini G1 (IgG1) Fc osast. Abatsepti produtseerivad rekombinantse DNA-ga hiina hamstri munasarjarakud.

Toimemehhanism

Abatsept moduleerib selektiivselt kostimuleerivat võtmesignaali, mis on vajalik CD28 ekspresseerivate T-lümfotsüütide täielikuks aktivatsiooniks. T-lümfotsüüdid vajavad täielikuks aktivatsiooniks kahte signaali antigeeni esitlevalt rakult: spetsiifilise antigeeni äratundmine T-raku retseptorite poolt (signaal 1) ja teiseks, kostimuleerivat signaali. Peamine kostimuleeriv mõju ilmneb antigeeni esitleva raku pinnal olevate CD80 ja CD86 molekulide seondumisel T-lümfotsüüdi CD28 retseptoriga (signaal 2). Seondudes spetsiifiliselt CD80 ja CD86 inhibeerib abatsept selektiivselt selle kostimuleeriva signaali. Uuringud näitavad, et naiivsete T-lümfotsüütide vastus on abatseptist rohkem mõjutatud kui mälu T-lümfotsüütide vastus.

In vitro ja loomudelitel uuringud näitavad, et abatsept moduleerib T-lümfotsüüdist sõltuva antikeha vastust ja põletikku. Abatsept nõrgendab *in vitro* inimese T-lümfotsüütide aktivatsiooni, mis avaldub vähenenud proliferatsioonis ja tsütokiinide produktsioonis. Abatsept vähendab antigeen-spetsiifilise TNF α , γ -interferooni ja interleukiin-2 produktsiooni T-lümfotsüütides.

Farmakodünaamilised toimed

Täheldatud on abatsepti annusest sõltuvat lahustuva interleukiin-2 retseptori, mis on T-lümfotsüütide aktivatsiooni markeriks, seerumi interleukiin-6, mis on reumatoidartriidi korral aktiveeritud sünoviaalmakrofaagide ja fibroblasti laadsete sünoviotsüütide produktiks, reumatoidfaktori, mis on plasmarakkude produtseeritud autoantikeha, ja C-reaktiivse valgu, mis on põletiku aktiivse faasi reaktandiks, seerumisisalduse vähenemist. Lisaks väheneb ka maatriksmetalloproteinaas-3 seerumisisaldus, mis põhjustab kõhre destruktsiooni ja koe remodelleerumist. Täheledatakse ka seerumi TNF α vähenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus täiskasvanutel reumatoidartriidi korral

Intravenoosse abatsepti kliinilist toimet ja ohutust on hinnatud randomiseeritud topeltpimedates platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täiskasvanud aktiivse reumatoidartriidiga patsientidel, mis oli diagnoositud vastavalt Ameerika Reumatoloogiakolledži (ACR) kriteeriumitele. Uuringutes I, II, III, V ja VI pidi patsiendil randomiseerimisel olema vähemalt 12 valulikku ja 10 turses liigest. Uuringus IV ei nõutud konkreetset valulike või turses liigeste arvu. Randomiseeritud topeltpimedas topeltpimedas mitte-halvemuse uuringus SC-I võrreldi abatsepti efektiivsust ja ohutust subkutaansel ja intravenoosel manustamisel vastavalt kehakaalule stratifitseeritud (< 60 kg, 60...100 kg, > 100 kg) reumatoidartriidiga patsientidele, kes said baasraviks metotreksaati (MTX) ja kellel ravivastus kasutatud metotreksaadile MTX oli ebapiisav (MTX-IR).

Uuringutes I, II ja V võrreldi abatasepti efektiivsust ja ohutust platseeboga patsientidel, kellel metotreksaadi raviefekt oli ebapiisav ning kes jätkasid metotreksaadi püsiannu kasutamist. Lisaks selgitati uuringus V abatasepti või infliksimabi ohutust ja efektiivsust platseeboga võrreldes. Uuringus III hinnati abatasepti efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellel TNF inhibiitori ravitoime oli ebapiisav ning mille kasutamine katkestati enne randomiseerimist, kuid lubati kasutada muid HMARR. Uuringus IV hinnati esmaselt ohutust aktiivse reumatoidartriidiga patsientidel, kes vajasid täiendavat interventsiooni lisaks käesolevale ravile mitte-bioloogiliste ja/või bioloogiliste HMARR-tega, mis jätkus sellisena ka pärast värbamist. Uuringus VI hinnati abatasepti efektiivsust ja ohutust metotreksaati mittesaanud, positiivse reaktsiooniga reumatoidfaktorile (RF) ja/või tsükliilise tsitrulliinitud peptiid 2 vastastele antikehadele (Anti-CCP2), varase erosiivse reumatoidartriidiga (haigus kestusega ≤ 2 aastat) patsientidel, kes randomiseeriti saama abatasepti koos metotreksaadiga või metotreksaati koos platseeboga. Uuringus SC-I oli eesmärgiks näidata abatasepti subkutaanse manustamise mitte-halvemust efektiivsuses ja võrreldavust ohutuses intravenoosse manustamisega keskmise kuni raske aktiivse RA ja ebapiisava MTX ravivastusega haigetel. Uuringus SC-II hinnati abatasepti ja adalimumabi suhtelist efektiivsust ning ohutust subkutaansel manustamisel ilma intravenoosse küllastusannuse ja MTX ravita mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi haigetel, kellel ravivastus varasemale MTX ravile oli ebapiisav. Uuringus SC-III hinnati subkutaanselt manustatava abatasepti kasutamist kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) või monoterapiana ning seda võrreldi MTX monoterapiaga remissiooni saavutamiseks pärast 12 kuud kestnud ravi ja ravimivaba remissiooni võimalikku säilimist pärast ravimi täielikku ärajätmist varem MTX-ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel, kellel oli väga aktiivne varane reumatoidartriit (keskmine DAS28-CRP-CRP 5,4; keskmine sümptomite kestus alla 6,7 kuu) ning halvad kiiresti progresseeruvad haigust prognoosivad tegurid (nt tsitrulliinitud valgu vastased antikehad [ACPA+], mida määrati anti-CCP2 analüüsiga, ja/või RF+, erosioonide olemasolu liigestes).

Uuringus I randomiseeriti patsiendid saama 12 kuu vältel 2 mg/kg või 10 mg/kg abatasepti või platseebot. Uuringutes II, III, IV ja VI randomiseeriti patsiendid saama abatasepti fikseeritud annuses, mis oli ümmardatud 10 mg/kg või platseebot 12 kuu (uuringud II, IV ja VI) või 6 kuu (uuring III) vältel. Abatasepti annus oli 500 mg alla 60 kg kaaluvatele patsientidele, 750 mg patsientidele kehakaaluga 60...100 kg ja 1000 mg üle 100 kg kaaluvatele patsientidele. Uuringus SC-I manustati abatasepti subkutaanselt üks kord nädalas pärast ühekordset intravenoosselt manustatavat küllastusannust. Alates randomiseerimise päevast jätkasid patsiendid määratud MTX annuse võtmist. Uuringus V randomiseeriti patsiendid saama kas sama fikseeritud abatasepti annuse või 3 mg/kg infliksimabi või platseebot 6 kuu jooksul. Ainult abatasepti ja infliksimabi rühmadele jätkus uuring V veel täiendavad 6 kuud.

Uuringutes I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II ja SC-III osales vastavalt 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 ja 351 täiskasvanud patsienti.

Kliinilised tulemused

Ravitulemus ACR järgi

Abataseptiga ravitud patsientide osakaal uuringus II (patsiendid, kellel metotreksaadi raviefekt oli ebapiisav), uuringus III (patsiendid, kellel TNF inhibiitori raviefekt oli ebapiisav), uuringus VI (metotreksaati mittesaanud patsiendid) ja uuringus SC-I (subkutaanne abatasept) kellel saavutati ACR 20, 50 ja 70 ravivastus on esitatud tabelis 2.

Abataseptiga ravitud patsientidel täheldati uuringutes II ja III platseeboga võrreldes statistiliselt olulist paranemist ACR 20 skaalal pärast esimest infusiooni (15. päev) ning see paranemine püsis olulisena kogu uuringu vältel. Uuringus VI täheldati 29. päeval statistiliselt olulist paranemist ACR 20 skaalal patsientidel, kes said abatasepti koos metotreksaadiga võrrelduna patsientidega, kes said metotreksaati koos platseeboga ning see püsis kogu uuringu vältel. Uuringus II saavutas ACR 20 vastuse 12. kuuks 43% patsientidest, kellel ei olnud 6. kuuks saadud ACR 20 vastust.

Uuringus SC-I subkutaanselt (SC) manustatav abatasept näitas mitte-halvemust võrreldes intravenoosse (IV) abataseptiga ACR 20 ravivastuses kuni 6 kuulisel ravil. Subkutaanse abataseptiga

ravitud patsiendid saavutasid sarnase ACR 50 ja 70 ravivastuse nagu patsiendid, kes said 6 kuud abatasepti intravenoosselt.

Kliinilises ravivastuses ei olnud erinevusi abatasepti subkutaanse ja intravenoosse manustamise vahel ka kolmes kaalugrupis. Uuringus SC-I oli ACR 20 ravivastuse määr 169. päeval abatasepti subkutaansel ja intravenoossel manustamisel vastavalt 78,3% (472/603 SC) ja 76,0% (456/600 IV) patsientidel vanuses < 65 aastat, võrreldes 61,1% (55/90 SC) ja 74,4% (58/78 IV) patsientidel vanuses ≥ 65 aastat.

Tabel 2: Kliiniline ravivastus kontrolliga uuringutes

Patsientide osakaal									
Ravivastuse määr	Intravenoosne manustamine						Subkutaanne manustamine		
	MTX-mittesaanud		MTX raviefekt ebapiisav		TNF inhibiitori raviefekt ebapiisav		MTX raviefekt ebapiisav		
	Uuring VI		Uuring II		Uuring III		Uuring SC-I		
	abatasept ^a +MTX n = 256	platseebo +MTX n = 253	abatasept ^a +MTX n = 424	platseebo +MTX n = 214	abatasept ^a +HMARR ^b n = 256	platseebo +HMARR ^b n = 133	abatasept ^f SC +MTX n=693	abatasept ^f IV +MTX n=678	
ACR 20									
15. päev	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%	
3. kuu	64% ^{††}	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%	
6. kuu	75% [†]	62%	68%***	40%	50%***	20%	76% [§]	76%	
12. kuu	76% [‡]	62%	73%***	40%	NA ^d	NA ^d	NA	NA	
ACR 50									
3. kuu	40% [‡]	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%	
6. kuu	53% [‡]	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%	
12. kuu	57% [‡]	42%	48%***	18%	NA ^d	NA ^d	NA	NA	
ACR 70									
3. kuu	19% [†]	10%	13%***	3%	6% ^{††}	1%	13%	16%	
6. kuu	32% [†]	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%	
12. kuu	43% [‡]	27%	29%***	6%	NA ^d	NA ^d	NA	NA	
Oluline kliiniline ravivastus^c	27% [‡]	12%	14%***	2%	NA ^d	NA ^d	NA	NA	
DAS28-CRP remissioon^e									
6. kuu	28% [‡]	15%	NA	NA	NA	NA	24% ^{§§}	25%	
12. kuu	41% [‡]	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

* p < 0,05, abatasept vs. platseebo.

** p < 0,01, abatasept vs. platseebo.

*** p < 0,001, abatasept vs. platseebo.

† p < 0,01, abatasept koos MTX võrreldes MTX koos platseeboga

‡ p < 0,001, abatasept koos MTX võrreldes MTX koos platseeboga

†† p < 0,05, abatasept ja MTX vs. MTX ja platseebo

§ 95% CI: -4,2, 4,8 (vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud mitte-halvemuse määrale -7,5%)

§§ITT andmed on toodud tabelis

^a Fikseeritud annus ümmardatult kuni 10 mg/kg (vt lõik 4.2).

^b Samaaegselt kasutatud HMARR hulgas oli vähemalt üks järgmistest: metotreksaat, klorokviin/hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin, leflunomiid, asatiopriin, kuld ja anakinra.

^c Oluline ravivastus oli defineeritud kui ACR 70 alusel saavutatud ja järgnevad 6 kuud püsinud raviefekt.

^d 6 kuu möödudes oli patsientidel võimalus jätkata ravi mitte-pimendatud uuringus.

^e DAS28-CRP remissioon on määratletud kui DAS28-CRP skoor < 2.6

^f Protokollkohased andmed on toodud tabelis. ITT; n=736, 721 vastavalt subkutaanne (SC) ja intravenoosne (IV) abatasept

Uuringute I, II, III, VI ja SC-I avatud jätkus täheldati abataseptil ACR 20, 50 ja 70 alusel kestvat ja püsivat ravivastust vastavalt 7 aasta, 5 aasta, 5 aasta, 2 aasta ja 5 aasta jooksul. Uuringus I hinnati ACR alusel ravivastust seitsmendal aastal 43 patsiendil ACR 20 alusel 72%, ACR 50 alusel 58% ja ACR 70 alusel 44%. Uuringus II hinnati ACR alusel ravivastust viiendal aastal 270 patsiendil ACR 20 alusel 84%, ACR 50 alusel 61% ja ACR 70 alusel 40%. Uuringus III hinnati ACR alusel ravivastust viiendal aastal 91 patsiendil ACR 20 alusel 74%, ACR 50 alusel 51% ja ACR 70 alusel 23%. Uuringus VI hinnati ACR alusel ravivastust teisel aastal 232 patsiendil ACR 20 alusel 85%, ACR 50 alusel 74% ja ACR 70 alusel 54%. Uuringus SC-I hinnati ACR alusel ravivastust 5-ndal aastal 85% (356/421), ACR 20 alusel, 66% (277/423) ACR 50 alusel ja 45% (191/425) ACR 70 alusel.

Abatseptiga täheldati platseeboga võrreldes suuremat paranemist ka ACR mitte arvesse võetud reumatoidartriidi aktiivsuse näitajates nagu näiteks hommikune liigesjäikus.

DAS28 ravitulemus

Haiguse aktiivsust hinnati samuti ka haiguse aktiivsuse skaalal (*Disease Activity Score 28, DAS28 ESR*). Uuringutes II, III, V ja VI täheldati DAS'i olulist paranemist võrreldes platseebo või võrdlusravimiga.

Uuringus VI, milles osalesid ainult täiskasvanud, saavutas esimesel aastal oluliselt suurem hulk abatasepti koos metotreksaadiga saanud patsiente (41%) vastavalt DAS28 (CRP) määratlusele remissiooni (skoor < 2,6) võrreldes metotreksaati koos platseeboga saanutega (23%). Abatsepti rühmas esimesel aastal saavutatud ravivastus püsis ka teise aasta jooksul.

Uuring V: abatasept või infliximab võrreldes platseeboga

Patsientidel, kellel metotreksaadi raviefekt oli ebapiisav, teostati randomiseeritud topeltpime uuring hindamiseks intravenoosse abatasepti või infliksimabi ohutust ja efektiivsust platseeboga võrreldes (uuring V). Esmaseks tulemusnäitajaks oli abataseptiga ravitud patsientide haiguse aktiivsuse keskmine muutus 6. kuul võrreldes platseeboga, järgnes topeltpime abatasepti ja infliksimabi ohutuse ja efektiivsuse hindamine 12. kuul. Abatsepti ja infliksimabiga täheldati kuuendal kuul platseeboga võrreldes suuremat paranemist DAS28 järgi ($p < 0,001$) uuringu platseebokontrollitud osas, abatasepti ja infliksimabi rühma tulemused olid sarnased. ACR ravivastus uuringus V oli vastavuses DAS28 hinnanguga. Abatseptiga täheldati ravitulemuse täiendavat paranemist 12. kuuks. Kõrvalnähtuna registreeritud infektsioonide sagedus oli 6. ravikuul 48,1% (75), 52,1% (86) ja 51,8% (57) ning tõsiste kõrvalnähtudena registreeritud infektsioonide sagedus vastavalt 1,3% (2) abatasepti, 4,2% (7) infliksimabi ja 2,7% (3) platseebo rühmas. 12. ravikuul oli kõrvalnähtuna registreeritud infektsioonide sagedus 59,6% (93) ja 69,5% (113) ning tõsiste kõrvalnähtudena registreeritud infektsioonide sagedus vastavalt 1,9% (3) abatasepti ja 8,5% (14) infliksimabi rühmas. Uuringu avatud perioodil hinnati abatasepti võimet säilitada efektiivsust haigetel, kes algselt randomiseeriti saama abatasepti ning ravivastust nendel, kes hakkasid saama abatasepti pärast esialgset ravi infliksimabiga. Abatseptiga jätkanud patsientidel oli DAS28 skoori vähenemine päeval 365 võrreldes ravi algusega (-3,06) püsiv kuni 729. päevani (-3,34). Patsientidel, kes algselt said infliksimabi ja seejärel hakkasid saama abatasepti, oli DAS28 skoori vähenemine ravi algusega võrreldes 729. päeval 3,29 ja 365. päeval 2,48.

Uuring SC-II: abatasept versus adalimumab

Randomiseeritud, ühekordselt pime (uurija), mitte-inferioorne uuring viidi läbi, et hinnata kord nädalas subkutaanselt (SC) manustatava abatasepti ohutust ja tõhusust ilma abatasepti intravenoosse (IV) küllastusannuseta võrreldes kord nädalas nahaaluse adalimumabiga, mõlemad koos metotreksaadiga, patsientidel kellel metotreksaadi raviefekt oli ebapiisav (uuring SC II). Esmase tulemusnäitaja näitas mitteinferioorset (eelnevalt määratletud eristumisvahemik 12%) ja ACR 20 ravivastust pärast 12 kuulist ravi, 64,8% (206/318) kohta abatasepti SC rühmas ja 63,4% (208/328) adalimumabi SC rühmas; erinevus ravis oli 1,8% [95% usaldusvahemik (CI): 5,6; 9,2] kogu 24-kuulise perioodi jooksul. Vastavad ACR 20 väärtused olid 24. kuul 59,7% (190/318) abatasepti SC rühmas ja 60,1% (197/328) adalimumabi SC rühmas. Vastavad ACR 50 ja ACR 70 väärtused 12. ja

24. kuul olid püsivad ning sarnased nii abataseptil kui ka adalimumabil. Kohandatud keskmine muutus (standardviga, SE) algtasemest DAS28-CRP oli 24. kuul vastavalt -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: 2,51, 2,19] ja -2,33 (SE 0,08) [95% CI: 2,50, 2,17] SC abatasepti ja adalimumabi rühmas sarnaste muutustega uuringu kestel. 24 kuul olid DAS 28 < 2,6 saavutatud 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] patsientidest abatasepti ja 53,3% (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] patsientidest adalimumab rühmas. Paranemine ravi algusest mõõdetuna HAQ-DI oli 24 kuul abataseptil SC ja adalimumabil SC aja jooksul sarnane.

Ohutust ja struktuurseid kahjustusi hinnati esimesel ja teisel aastal. Üldine ohutusprofiil kõrvaltoimete esinemissageduse suhtes oli kahes rühmas sarnane 24-kuulise perioodi jooksul. Pärast 24 kuud esines kõrvaltoimeid 41,5% (132/318) abatasepti ja 50% (164/328) adalimumabi saanud patsientidest. Tõsiseid kõrvaltoimeid täheldati vastavalt 3,5% (11/318) ja 6,1% (20/328). 24 kuu järel oli 20,8% (66/318) abatasepti ja 25,3% (83/328) adalimumabi patsientidest ravi katkestanud.

Uuringus SC-II kirjeldati tõsiseid infektsioone 3,8% (12/318) patsientidest, kes said abatasepti SC kord nädalas, mis ei põhjustanud ravi katkestamist ja 5,8% (19/328) patsientidest, kes said adalimumabi SC igal teisel nädalal põhjustades 9 katkestamist 24-kuulise perioodi jooksul.

Süstekoha reaktsioonide sagedus oli 12 kuu jooksul vastavalt abatasepti SC ja adalimumab SC rühmades 3,8% (12/318) ning 9,1% (30/328) ($p = 0,006$) ja 24 kuu jooksul 4,1% (13/318) ning 10,4% (34/328). Kerge kuni keskmise raskusastmega autoimmuunhaigusi (nt psoriaas, Raynaud' sündroom, nodoosne erüteem) esines uuringu kahe aasta jooksul 3,8% (12/318) abatasepti SC ja 1,5% (5/328) adalimumabi SC saanud patsientidest.

Uuring SC-III: Remissiooni induktsioon varem metotreksaati mittesaanud RA patsientidel

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus hinnati abatasepti s.c. kasutamist kombinatsioonis metotreksaadiga (abatasept + MTX), abatasepti s.c. kasutamist monoterapiana või metotreksaadi kasutamist monoterapiana (MTX-ravi rühm) remissiooni saavutamiseks pärast 12 kuud kestnud ravi ja ravimivaba remissiooni säilimisel pärast ravimi täielikku ärajätmist varem MTX-ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel, kellel oli väga aktiivne varane reumatoidartriit halbade prognostiliste teguritega. Ravimi täielik ärajätmine viis enamikel patsientidel kõigis kolmes ravirühmas (abatasept + metotreksaat, abatasepti või metotreksaadi monoterapia) remissiooni kadumiseni (haiguse aktiivsuse taastumiseni) (tabel 3).

Tabel 3: Remissiooni määrad ravi lõppedes ja ravimi ärajätmise faasides uuringus SC-III

Patsientide arv	Abatasept s.c.		
	+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatasept s.c. n = 116
Randomiseeritud patsientide osakaal, kellel saavutati remissioon pärast 12 kuud kestnud ravi			
DAS28 remissioon ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Šansisuhe (95% CI) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
P-väärtus	0,010	N/A	N/A
SDAI kliiniline remissioon ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Erinevuse näitaja (95% CI) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boole'i kliiniline remissioon	37,0%	22,4%	26,7%
Erinevuse näitaja (95% CI) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)

**Randomiseeritud patsientide osakaal, kes olid remissioonis 12. kuul ja 18. kuul
(6 kuud pärast ravimi täielikku ärajätmist)**

DAS28 remissioon ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Šansisuhe (95% CI) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
P-väärtus	0,045	N/A	N/A

^a DAS28 alusel määratletud remissioon (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI kriteerium (SDAI ≤ 3.3)

Uuringus SC-III oli ohutusprofiil kolmes ravirühmas (abatsept + MTX, abatssepti monoterapia, MTX-ravi rühm) üldiselt sarnane. 12-kuulise raviperioodi jooksul teatati kõrvaltoimetest 44,5%-l (53/119), 41,4%-l (48/116) ja 44,0%-l (51/116) ning tõsistest kõrvaltoimetest 2,5%-l (3/119), 2,6%-l (3/116) ja 0,9%-l (1/116) patsientidest vastavalt kolmes ravirühmas. Tõsistest infektsioonidest teatati 0,8%-l (1/119), 3,4%-l (4/116) ja 0%-l (0/116) patsientidest.

Radiograafiline ravivastus

Uuringutes II, VI ja SC-II hinnati radiograafiliselt liigese struktuuri kahjustusi enam kui kahe aasta vältel. Tulemusi hinnati kasutades Genant'i modifitseeritud Sharp'i üldskoori (total Sharp score, TSS) ning selle komponente: erosioonide skoori ja liigespilu ahenemise skoori (joint space narrowing, JSN).

Uuringus II oli ravieelne keskmine TSS 31,7 abatsseptiga ravitud ja 33,4 platseebot saanud patsientide rühmas. Abatssept/metotreksaat vähendas struktuurikahjustuse progresseerumise määra platseebo/metotreksaadiga võrreldes pärast 12-kuulist ravi nagu on esitatud tabelis 4. Randomiseeritud abatssepti saanud haigetel oli struktuurikahjustuste progresseerumise määr teisel aastal oluliselt väiksem ($p < 0,0001$) võrreldes esimese aastaga. Pärast 1 aastast osalemist topeltblindfaasis jätkasid patsiendid pikaaegses jätkufaasis ja said raviks abatssepti ning 5 aasta jooksul hinnati progressiooni radiograafiliselt. Andmete analüüsil võeti aluseks muutust skooris võrrelduna eelmise aasta visiidiga. Keskmine muutus oli patsientidel, kes olid algselt randomiseeritud saama abatssepti ja MTX või platseebot ja MTX vastavalt 0,41 ja 0,74 aastast 1 kuni aastani 2 ($n=290, 130$), 0,37 ja 0,68 aastast 2 kuni aastani 3 ($n=293, 130$), 0,34 ja 0,43 aastast 3 kuni aastani 4 ($n=290, 128$) ning muutus oli 0,26 ja 0,29 ($n=233, 114$) aastast 4 kuni aastani 5.

Tabel 4: Keskmine radiograafiline muutus 12 kuu jooksul uuringus II

Parameeter	abatssept/MTX n = 391	platseebo/MTX n = 195	P-väärtus ^a
Sharp'i üldskoor	1,21	2,32	0,012
Erosioonide skoor	0,63	1,14	0,029
JSN skoor	0,58	1,18	0,009

^a Põhinevalt mitte-parameetrisel analüüsil.

Uuringus VI oli TSS keskmine muutus 12. kuul oluliselt väiksem patsientidel, kes said raviks abatssepti koos metotreksaadiga võrreldes nendega, kes said metotreksaati koos platseeboga. 12 kuud olid progressioonivabad (TSS ≤ 0) 61% (148/242) patsientidest, kes said ravi abatssepti ja metotreksaadiga ning 53% (128/242) patsientidest, kes said raviks metotreksaati koos platseeboga. Struktuursete kahjustuste progressioon oli väiksem patsientidel, kes said pidevalt abatssepti koos metotreksaadiga (24 kuud) võrreldes patsientidega, kes algselt said metotreksaati koos platseeboga (12 kuud) ning kes seejärel viidi järgmiseks 12 kuuks üle ravile abatssepti ja metotreksaadiga. Uuringu 12 kuulises avatud perioodis osalenud patsientidest ei esinenud progressiooni 59% (125/213) patsientidest, kes said pidevalt ravi abatssepti ja metotreksaadiga ning 48% (92/192) patsientidest, kes algselt said metotreksaati ning kes viidi üle kombinatsioonile koos abatsseptiga.

Uuringus SC-II hinnati radiograafiliselt liigese struktuurseid kahjustusi, mida väljendati muutusena algtaasemest van der Heijde modifitseeritud Sharp'i üldkooris (mTSS) ning selle komponentides. Sarnast pärssimist täheldati mõlemas ravigrupis kuni 24 kuud (mTSS (keskmine ± standardhälve

[SH] = 0,89 ± 4,13 vs 1,13 ± 8,66), erosioonide skoor (0,41 ± 2,57 vs 0,41 ± 5,04) ja JSN skoor (0,48 ± 2,18 vs 0,72 ± 3,81)) abatatseptil (n=257) ja adalimumabil (n=260)).

Uuringus SC-III hinnati struktuurset liigeskahjustust magnetresonantstomograafia (MRI) põhjal. Abatatsept + MTX rühmas esines vähem struktuurset liigeskahjustuse progresseerumist kui MTX-ravi rühmas, mida näitas keskmine ravierinevus abatatsept + MTX rühma ja MTX-ravi rühma vahel (tabel 5).

Tabel 5: Struktuurset ja põletikulist liigeskahjustust hindamine MRI põhjal uuringus SC-III

Keskmine ravierinevus abatatsept s.c. + MTX vs. MTX 12. kuul (95% CI)*	
MRI erosioonide skoor	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI osteiidi/luuõdeemi skoor	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI sünoviidi skoor	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 abatatsept s.c. + MTX puhul; n = 116 MTX puhul

Mõju füüsilisele toimetulekule

Uuringutes II, III, IV, V ja VI hinnati füüsilise toimetuleku paranemist tervise hindamise küsimustiku puude indeksiga (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) ja uuringus I modifitseeritud HAQ-DI. Uuringus SC-I hinnati paranemist võrreldes ravieelsega HAQ-DI indeksiga 6. kuul ning see ei erinenud subkutaanse ning intravenoosse manustamise korral. Uuringu II, III ja VI tulemused on esitatud tabelis 6.

Tabel 6: Füüsilise toimetuleku paranemine kontrolliga uuringutes

	Metotreksaati mittesaanud Uuring VI		Metotreksaadi raviefekt ebapiisav Uuring II		TNF inhibiitori raviefekt ebapiisav Uuring III	
	abatatsept ^a +MTX	platseebo +MTX	abatatsept ^a +MTX	platseebo +MTX	abatatsept ^a +HMARR ^b	platseebo +HMARR ^b
HAQ ^c Puude indeks						
Ravieelne (keskmine)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Keskmine paranemine ravieelsest						
6. kuu	0,85 (n=250)	0,68 (n=249)	0,59*** (n=420)	0,40 (n=211)	0,45*** (n=249)	0,11 (n=130)
12. kuu	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	NA ^e	NA ^e
Kliiniliselt märkimisväärse paranemisega patsientide osakaal ^d						
6. kuu	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
12. kuu	72% [†]	62%	64%***	39%	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatatsept võrreldes platseeboga.

† p < 0,05, abatatsept koos MTX vs MTX koos platseeboga

^a Fikseeritud annus ümmardatult kuni 10 mg/kg (vt lõik 4.2).

^b Samaaegselt kasutatud HMARR hulgas oli vähemalt üks järgmistest: metotreksaat, klorokviin/hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin, leflunomiid, asatiopriin, kuld ja anakinra.

^c Tervise hindamise küsimustik (HAQ); 0 = parim, 3 = halvim; 20 küsimust; 8 kategoorias: rõivastumine ja korrastamine, ärkamine, söömine, käimine, hügieen, sirutus, käepigistus ja aktiivsus.

^d HAQ-DI vähenemine $\geq 0,3$ ühiku ravieelsest.

^e Pärast 6 kuud oli patsientidel võimalus jätkata avatud uuringus.

Uuringus II püsis 88% patsientidest 12. kuul saavutatud oluline paranemine ka 18. kuul ning 85% püsis toime 24. kuul. Füüsilise toimetuleku paranemine uuringute I, II, III ja VI avatud perioodis püsis vastavalt 7 aastat, 5 aastat, 5 aastat ja 2 aastat.

Uuringus SC-III oli uuritavate osakaal, kes saavutasid HAQ ravivastuse kui füüsilise toimetuleku kliiniliselt olulise paranemise näitaja (HAQ-DI skoori vähenemine võrreldes ravieelsega $\geq 0,3$), 12. kuul suurem abatasept + MTX rühmas kui MTX-ravi rühmas (vastavalt 65,5% vs. 44,0%; ravierinevus võrreldes MTX-ravi rühmaga 21,6% [95% CI: 8,3; 34,9]).

Terviseiga seotud tulemused ja elukvaliteet

Terviseiga seotud elukvaliteeti hinnati SF-36 küsimustiku abil 6. kuul uuringus I, II ja III ning 12. kuul uuringus I ja II. Nendes uuringutes täheldati abatasepti rühmas kliiniliselt ja statistiliselt olulist paranemist platseebo rühmaga võrreldes SF-36 kõigis 8. domeenis (4 füüsilise tervise domeeni: kehalised tegevused (physical function), füüsiline toimetulek (role physical), kehaline valu (bodily pain), üldine tervis (general health); ning 4 vaimse tervise domeeni: vitaalsus (vitality), sotsiaalsed tegevused (social function), emotsionaalne toimetulek (role emotional), vaimne tervis (mental health)) nagu ka Füüsiliste komponentide kokkuvõttes (Physical Component Summary, PCS) ja vaimsete komponentide kokkuvõttes (Mental Component Summary, MCS). Uuringus VI täheldati 12. kuul paremat tulemust abatasepti koos metotreksaadiga grupis võrrelduna metotreksaati koos platseeboga saanutega nii PCS kui MCS osas ning see püsis ka teise aasta jooksul.

Uuring VII: abatasepti ohutus vahetel või ravivaba perioodiga üleminekul varasemalt TNF inhibiitori ravilt

Intravenoosse abatasepti avatud uuring mittebioloogilise HMARR taustal viidi läbi aktiivse RA patsientidel, kelle ravivastus oli olnud ebapiisav varasemale (ravivaba periood vähemalt 2 kuud; n=449) või jätkuvalle (ilma ravivaba perioodita; n=597) TNF inhibiitori ravile (uuring VII). Esmane tulemusnäitaja, kõrvaltoimete ja tõsiste kõrvaltoimete juhud või uuringu lõpetamine kõrvaltoime tõttu 6 kuulise ravi jooksul olid sarnased sellele, mis oli saadud TNF inhibiitorite varasemate ja praeguste kasutajate uuringusse võtmisel, nagu ka tõsiste infektsioonide esinemissagedus.

Uuring SC-I: Pen-süstli alamuuring

Uuringu SC-I avatud jätkuuringu alamuuringu patsientidele (n=117) manustati 125 mg abatasepti süstliga subkutaanselt üks kord nädalas vähemalt nelja kuu jooksul ning seejärel manustati 125 mg abatasepti pen-süstliga SC 12 nädalat. Abatasepti tasakaalukontsentratsiooni seisundis oli korrigeeritud minimaalse kontsentratsiooni (C_{minss}) geomeetriline keskmine 25,3 µg/ml pen-süstli subkutaansel ja 27,8 µg/ml süstli subkutaansel kasutamisel suhtarvuga 0,91 [90% CI: 0,83, 1,00]. Pen-süstli kasutamise alamuuringu 12 nädalase perioodi jooksul ei esinenud surmasid või ravimiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Kolmel patsiendil esines tõsiseid kõrvaltoimeid (operatsioonijärgne haavainfektsioon, H1N1 gripp ja müokardi isheemia, igat neist ühel patsiendil) mida ei peetud seotuks uuringuravimiga. Selle perioodi jooksul oli kokku kuus ravi katkestamist ning ainult üks neist oli seotud kõrvaltoimega (operatsioonijärgne haavainfektsioon). Kahel patsiendil (2/117, 1,7%) esines pen-süstli SC kasutamisel paikseid reaktsioone süstekohal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus psoriaatilise artriidiga täiskasvanutel

Abatasepti efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuringud PsA-I ja PsA-II) täiskasvanud patsientidel vanuses 18 aastat ja enam. Patsientidel oli aktiivne PsA (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 valulikku liigest) hoolimata eelnevast HMARR-ravist ja üks sobiv psoriaatiline nahakolle läbimõõduga vähemalt 2 cm.

Uuringus PsA-I said 170 patsienti platseebot või abatatsepti intravenoosselt päevadel 1, 15 ja 29 ning seejärel iga 28 päeva järel topeltipimemenetluse teel 24 nädala jooksul, millele järgnes avatud ravi abatatseptiga annuses 10 mg/kg intravenoosselt iga 28 päeva järel. Patsiendid randomiseeriti saama platseebot või abatatsepti 3 mg/kg, 10 mg/kg või kaks 30 mg/kg annust + järgnevalt 10 mg/kg ilma ravivahetuseta 24 nädala jooksul, millele järgnes avatud ravi abatatseptiga 10 mg/kg intravenoosselt üks kord kuus. Uuringu jooksul oli lubatud samaaegne ravi püsiannuses metotreksaadiga, väikeses annuses kortikosteroididega (ekvivalentne ≤ 10 mg prednisolooniga) ja/või MSPVA-dega.

Uuringus PsA-II randomiseeriti 424 patsienti vahekorras 1:1 saama topeltipimemenetluse teel platseebo või abatatsepti 125 mg subkutaanseid annuseid üks kord nädalas ilma küllastusannuse manustamiseta 24 nädala jooksul, millele järgnes avatud ravi abatatseptiga 125 mg subkutaanselt üks kord nädalas. Uuringu jooksul oli lubatud samaaegne ravi püsiannuses metotreksaadi, sulfasalasiini, leflunomiidi, hüdroksüklorokviini, väikeses annuses kortikosteroidide (ekvivalentne ≤ 10 mg prednisolooniga) ja/või MSPVA-dega. Patsiendid, kes ei olnud 16. nädalaks saavutanud turses ja valulike liigeste arvu vähemalt 20% paranemist võrreldes algväärtusega, läksid üle avatud ravile abatatseptiga 125 mg subkutaanselt üks kord nädalas.

Uuringute PsA-I ja PsA-II esmane tulemusnäitaja oli 24. nädalaks (169. päevaks) ACR 20 ravivastuse saavutanud patsientide protsent.

Kliiniline ravivastus

Nähud ja sümptomid

Tabelis 7 on toodud abatatsepti soovitatava annuse kasutamisel uuringutes PsA-I (10 mg/kg intravenoosselt) ja PsA-II (125 mg subkutaanselt) ACR 20, 50 või 70 ravivastuse saavutanud patsientide protsendid.

Tabel 7: 24. nädalal ACR ravivastustega patsientide protsent uuringutes PsA-I ja PsA-II

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

* p < 0,05 vs platseebo, ACR 50 ja ACR 70 puhul p-väärtusi ei hinnatud.

^a 37% patsientidest olid eelnevalt saanud ravi TNF inhibiitoriga.

^b 61% patsientidest olid eelnevalt saanud ravi TNF inhibiitoriga.

^c Patsiendid, kellel oli 16. nädalaks valulike või turses liigeste arv paranenud vähem kui 20%, vastasid ravivahetuse kriteeriumidele ja nad loeti ravile mittereageerinuteks.

Uuringute kogupopulatsioonides saavutas 24. nädalaks ACR 20 ravivastuse platseeboga võrreldes oluliselt suurem protsent uuringus PsA-I 10 mg/kg intravenoosset abatatsepti või uuringus PsA-II 125 mg subkutaanset abatatsepti saanud patsiente. Mõlemas uuringus täheldati suuremaid ACR 20 ravivastuse määrasid abatatsepti kui platseebo puhul hoolimata eelnevast ravist TNF inhibiitoriga. Väiksemas uuringus PsA-I olid ACR 20 ravivastuse määrad 10 mg/kg intravenoosse abatatsepti ja platseebo puhul eelnevalt TNF inhibiitorit mittesaanud patsientidel vastavalt 55,6% ja 20,0% ning eelnevalt TNF inhibiitorit saanud patsientidel vastavalt 30,8% ja 16,7%. Uuringus PsA-II olid ACR 20 ravivastuse määrad 125 mg subkutaanse abatatsepti ja platseebo puhul eelnevalt TNF inhibiitorit mittesaanud patsientidel vastavalt 44,0% ja 22,2% (21,9 [8,3; 35,6], erinevuse hinnang [95% CI]) ning eelnevalt TNF inhibiitorit saanud patsientidel vastavalt 36,4% ja 22,3% (14,0 [3,3; 24,8], erinevuse hinnang [95% CI]).

Uuringus PsA-II täheldati suuremaid ACR 20 ravivastuse määrasid 125 mg subkutaanse abatatsepti kui platseebo puhul hoolimata samaaegsest mittebioloogilisest HMARR-ravist. ACR 20 ravivastuse

määrad 125 mg subkutaanse abatasepti vs. platseebo puhul mittebioloogilist HMARR-ravi mittesaanud patsientidel olid vastavalt 27,3% vs. 12,1% (15,15 [1,83; 28,47], erinevuse hinnang [95% CI]) ning mittebioloogilist HMARR-ravi saanud patsientidel vastavalt 44,9% vs. 26,9% (18,00 [7,20; 28,81], erinevuse hinnang [95% CI]). Uuringutes PsA-I ja PsA-II kliinilised ravivastused püsisid või paranesid jätkuvalt kuni ühe aasta jooksul.

Strukturaalne ravivastus

Uuringus PsA-II oli 24. nädalal patsientide protsent, kellel puudus PsA-modifitseeritud SHS üldskoori radioloogiline progresseerumine röntgenülesvõtetel (muutus ≤ 0 võrreldes algväärtusega), suurem 125 mg subkutaanse abatasepti (42,7%) kui platseebo puhul (32,7%) (10,0 [1,0; 19,1] erinevuse hinnang [95% CI]).

Füüsilise funktsiooni ravivastus

Uuringus PsA-I oli 24. nädalal patsientide osakaal, kellel esines HAQ-DI skoori vähenemine $\geq 0,30$ võrreldes algväärtusega, intravenoosse abatasepti puhul 45,0% ja platseebo puhul 19,0% (26,1 [6,8; 45,5], erinevuse hinnang [95% CI]). Uuringus PsA-II oli patsientide osakaal, kellel esines HAQ-DI skoori vähenemine vähemalt $\geq 0,35$ võrreldes algväärtusega, abatasepti puhul 31,0% ja platseebo puhul 23,7% (7,2 [-1,1; 15,6], erinevuse hinnang [95% CI]). HAQ-DI skooride paranemine püsis või jätkus kuni 1 aasta jooksul abatasept-ravi jätkamisel nii uuringus PsA-I kui PsA-II.

24-nädalase topeltpimedate perioodi jooksul ei täheldatud abatasept-ravi puhul PASI skooride olulisi muutusi. Kahe PsA uuringuga liitunud patsientidel oli kerge kuni mõõdukas psoriaas; uuringus PsA-I oli PASI skoori mediaan 8,6 ja uuringus PsA-II 4,5. Uuringus PsA-I oli PASI 50 ravivastuse saavutanud patsientide protsent abatasepti puhul 28,6% ja platseebo puhul 14,3% (14,3 [-15,3; 43,9], erinevuse hinnang [95% CI]) ning PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide protsent abatasepti puhul 14,3% ja platseebo puhul 4,8% (9,5 [-13,0; 32,0], erinevuse hinnang [95% CI]). Uuringus PsA-II oli PASI 50 ravivastuse saavutanud patsientide protsent abatasepti puhul 26,7% ja platseebo puhul 19,6% (7,3 [-2,2; 16,7], erinevuse hinnang [95% CI]) ning PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide protsent abatasepti puhul 16,4% ja platseebo puhul 10,1% (6,4 [-1,3; 14,1], erinevuse hinnang [95% CI]).

Lapsed

ORENCIA infusioonilahuse kontsentradi pulber ja ORENCIA süstelahus süstlis on heaks kiidetud kasutamiseks pJIA-ga lastel. Palun lugege ORENCIA infusioonilahuse kontsentradi pulbri 250 mg ja ORENCIA süstelahus süstlis 125 mg, 87,5 mg ja 50 mg ravimi omaduste kokkuvõtteid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Reumatoidartriit täiskasvanutel

Abatasepti biosaadavuse hinnangu geomeetriline keskmine (90% usaldusvahemik) subkutaanse manustamise järgselt oli võrreldes intravenoosse manustamisega 78,6% (64,7%, 95,6%). Keskmine (vahemik) C_{min} ja C_{max} püsikontsentratsiooni tingimustes pärast 85 päevast ravi olid vastavalt 32,5 mikrogrammi/ml (6,6...113,8 mikrogrammi/ml) ja 48,1 mikrogrammi/ml (9,8...132,4 mikrogrammi/ml). Üldkliirensi (0,28 ml/h/kg), jaotusruumala (0,11 l/kg) ja poolväärtusaja (14,3 päeva) keskmised hinnangulised väärtused olid võrreldavad nii subkutaanse kui ka intravenoosse manustamise korral.

Üks uuring viidi läbi abatasepti monoterapia mõju hindamiseks immunogeensusele subkutaansel manustamisel ilma eelneva intravenoosse küllastusannuseta. Kui intravenooset küllastusannust ei manustatud, saavutati keskmine minimaalne kontsentratsioon 12,6 mikrogrammi/ml pärast kahenädalast manustamist. Ravitulemuse ajaline efektiivsus oli selles uuringus vastavuses nende uuringute tulemustega, kus kasutati intravenooset küllastusannust, efektiivsust ilma intravenoosse küllastusannuseta ei ole uuritud.

Kooskõlas intravenoosse manustamise andmetega osutas populatsiooni farmakokineetika analüüs subkutaanse abatasepti kasutamisel RA patsientidel kliirensi suurenemise trendile kehakaalu suurenedes. Vanus ja sugu (kui arvestati kehakaalust tuleneva parandusega) ilmselt ei mõjutanud kliirensit. Samaaegselt kasutatavad MTX, MSPVR, glükokortikosteroidid ja TNF inhibiitorid ei mõjutanud abatasepti kliirensit.

Psoriaatiline artriit täiskasvanutel

Uuringus PsA-I randomiseeriti patsiendid saama intravenooset platseebot või abatasepti 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) või kaks 30 mg/kg annust + järgnevalt 10 mg/kg (30/10 mg/kg) päevadel 1, 15 ja 29 ning seejärel iga 28 päeva järel. Selles uuringus olid abatasepti tasakaalukontsentratsiooni seisundi kontsentratsioonid seotud annusega. Geomeetiline keskmine (CV%) C_{\min} 169. päeval oli 7,8 µg/ml (56,3%) 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8%) 10/10 mg/kg ja 26,6 µg/ml (39,0%) 30/10 mg/kg raviskeemi puhul.

Uuringus PsA-II saavutati pärast 125 mg abatasepti üks kord nädalas subkutaanset manustamist tasakaalukontsentratsiooni seisund 57. päeval; geomeetiline keskmine (CV%) C_{\min} jäi vahemikku 22,3 (54,2%) kuni 25,6 (47,7%) µg/ml vastavalt päevadel 57 kuni 169.

Kooskõlas varem RA patsientidel täheldatud tulemustega näitasid populatsiooni farmakokineetilised analüüsid PsA patsientidel, et suurema kehakaalu puhul esines abatasepti suurema kliirensi (l/h) tendents.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitmetes erinevates *in vitro* uuringutes ei ole täheldatud abataseptil mutageensust ega klastogeensust. Hiirtel täheldati kartsinogeensuse uuringus pahaloomulise lümfoomi ja rinnanäärme (emastel) tuumorite sageduse suurenemist. Abatasepti saanud hiirtel täheldatud lümfoomide ja rinnanäärme tuumorite sageduse suurenemine võib olla seoses vastavalt hiirlaste leukeemia viiruse ja hiire rinnanäärme viiruse üle kontrolli vähenemisega pikaajalise immunomodulatsiooni korral. Toksilisuse uuringus makaakidel (*Macaca fascicularis*) ei seostunud abatasept 1 aasta jooksul mingi olulise toksilisusega. Pöörduvad farmakoloogilised toimed olid vähene mööduv seerumi IgG vähenemine ning põrna ja/või lümfisõlmede germinaaltsentri minimaalne kuni raske lümfoidne kahanemine (*minimal to severe lymphoid depletion of germinal centres in the spleen and/or lymph nodes*). Selle uuringu kestel ei leitud tõendeid lümfoomidest ega preneoplastilistest morfoloogilistest muutustest vaatamata lümfokrüptoviiruse olemasolule, mida teatakse põhjustavat immunosupressioonis ahvidel selliseid kahjustusi. Selle leiu tähendus abatasepti kliinilisele kasutamisele on teadmata.

Abataseptil ei olnud ebasoovitavaid toimeid isaste ega emaste rottide fertiilsusele. Abataseptiga teostati kuni 20...30 korda inimesel kasutatava 10 mg/kg annust ületavates annustes embrüo- ja lootearengu uuringud hiirtel, rottidel ja küülikutel ega täheldatud ebasoovitavaid toimeid järglastel. Abatasepti ekspositsioon rottidel ja küülikutel ületas 29 korda AUC alusel leitud ekspositsiooni inimesel 10 mg/kg annuse korral. Abatasept läbis rottidel ja küülikutel platsenta. Abataseptiga teostatud pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei täheldatud ebasoovitavaid toimeid emaste järglastel, kellele abatasepti manustati annuses kuni 45 mg/kg, mis vastab 3-kordsele AUC põhisele ekspositsioonile inimesel 10 mg/kg annuse korral. Immuunfunktsiooni (keskmise T-rakkudest sõltuva antikehade 9-kordne suurenemine emastel järglastel ning kilpnäärmepõletik ühel emasel järglasel 10'st emasest ja 10'st isasest) väheseid muutusi täheldati annuse 200 mg/kg manustamisel, mis vastab 11-kordsele AUC põhisele ekspositsioonile inimesel 10 mg/kg annuse manustamisel.

Mittekliinilised uuringud, mis on olulised ravimi kasutamisel pediaatrilisel populatsioonil

Abatasepti saanud rottidel täheldati uuringus hälbeid immuunsüsteemis, sealhulgas madala sagedusega surmaga lõppenud infektsioonid (juveniilsetel rottidel). Lisaks sellele täheldati nii juveniilsetel kui ka täiskasvanud rottidel abatasepti ekspositsioonil kilpnäärme ja pankrease põletikku. Juveniilsed rotid on ilmselt tundlikumad lümfotsütaarse kilpnäärmepõletiku suhtes. Uuringutes

täiskasvanud hiirtel ja makaakidel selliseid nähte ei täheldatud. Võimalik et juveniilsete rottide juures täheldatud suurenenud tundlikkus oportunistlike infektsioonide suhtes on seotud abatasepti ekspositsiooniga enne immuunmälu väljakujunemist. Nende tulemuste tähendus inimesele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

sahharoos
poloksameer 188
naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
veevaba dinaatriumfosfaat
süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ühemilliliitrine süstel (Tüüp 1 klaasist) pen-süstlis. Tüüp 1 klaasist süstal on kaetud korgiga ning sellele kinnitatud nõel on kaetud jäiga nõelakattega.

Pakendis on 4 pen-süstlit ja mitmikpakendis on 12 pen-süstlit (3 pakendit millest igas on 4).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravim on ühekordseks kasutamiseks. Pärast pen-süstli võtmist külmkapist tuleb enne ORENCIA manustamist lasta pen-süstlil seista toatemperatuuril 30 minutit. Pen-süstlit ei tohi raputada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/07/389/011-012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. mai 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. mai 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus ORENCIA't turustatakse, on kõigil ORENCIA't saama hakkavatel patsientidel ligipääs patsiendi ohutuskaardile (sisaldub ravimi pakendis).

- **Patsiendi ohutuskaart:**

- Hoiatussõnum tervishoiutöötajatele, kes patsienti mis tahes ajal ravivad (sh erakorralises olukorras), et patsient kasutab ORENCIA't.
- Et ravi ORENCIA'ga võib suurendada infektsioonide ja allergiliste reaktsioonide tekkeriski.
- Ohutusprobleemi nähud või sümptomid ja millal pöörduda tervishoiutöötaja poole.
- ORENCIA välja kirjutanud arsti kontaktandmed
- Hoiatussõnum patsientide puhul, kes on saanud ORENCIA't raseduse ajal, teavitamaks sellest tervishoiutöötajat enne lapse vaktsineerimist, sest elusvaktsiinide saamise korral võib esineda oht raske infektsiooni tekkeks.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend 1 viaali sisaldavale pakendile

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 250 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga viaal sisaldab 250 mg abatatsepti.

3. ABIAINED

Abiained: maltoos, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat ja naatriumkloriid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal
1 silikoonivaba süstal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks manustamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist.

Ühekordseks kasutamiseks.
Lahustamiseks kasutage pakendis olevat ühekordset silikoonivaba süstalt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Lahustatud ravimi kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/001 1 viaal ja 1 silikoonivaba süstal

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:<1

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend mitmikpakenditele (koos blue box'iga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 250 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga viaal sisaldab 250 mg abatatsepti.

3. ABIAINED

Abiained: maltoos, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat ja naatriumkloriid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

Mitmikpakend: 2 viaali ja 2 silikoonivaba süstalt (2 üksikpakendit)

Mitmikpakend: 3 viaali ja 3 silikoonivaba süstalt (3 üksikpakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks manustamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist.

Ühekordseks kasutamiseks.
Lahustamiseks kasutage pakendis olevat ühekordset silikoonivaba süstalt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Lahustatud ravimi kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/002 2 viaali ja 2 silikoonivaba süstalt (2 üksikpakendit)
EU/1/07/389/003 3 viaali ja 3 silikoonivaba süstalt (3 üksikpakendit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHE****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp vahepakendina (ilma blue box'ita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 250 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga viaal sisaldab 250 mg abatatsepti.

3. ABIAINED

Abiained: maltoos, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat ja naatriumkloriid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal
1 silikoonivaba süstal

Mitmikpakendi osa, ei turustata eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks manustamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist.

Ühekordseks kasutamiseks.
Lahustamiseks kasutage pakendis olevat ühekordset silikoonivaba süstalt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Lahustatud ravimi kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/002 2 viaali ja 2 silikoonivaba süstalt (2 üksikpakendit)
EU/1/07/389/003 3 viaali ja 3 silikoonivaba süstalt (3 üksikpakendit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-võõtkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ORENCIA 250 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
abatatsept
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Lahustamiseks kasutage pakendis olevat ühekordset silikoonivaba süstalt.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend 4 nõelakaitsega süstlit sisaldavatele pakenditele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 50 mg süstelahus süstlis
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 50 mg abatatsepti 0,4 ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, poloksameer 188, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

4 nõelakaitsega süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/013 4 nõelakaitsega süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORENCIA 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Süstli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ORENCIA 50 mg süstelahus
abatatsept
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend 4 nõelakaitsega süstlit sisaldavatele pakenditele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 87,5 mg süstelahus süstlis
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 87,5 mg abatatsepti 0,7 ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, poloksameer 188, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

4 nõelakaitsega süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/014 4 nõelakaitsega süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORENCIA 87,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Süstli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ORENCIA 87,5 mg süstelahus
abatatsept
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend 1, 3 ja 4 nõelakaitsega süstlit sisaldavatele pakenditele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 125 mg süstelahus süstlis
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 125 mg abatatsepti ühes milliliitris.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, poloksameer 188, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel nõelakaitsega

3 süstlit nõelakaitsega

4 süstlit nõelakaitsega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/007 1 süstel nõelakaitsega
EU/1/07/389/008 4 süstlit nõelakaitsega
EU/1/07/389/010 3 süstlit nõelakaitsega

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORENCIA 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Mitmikpakendi välispakend (koos blue box'iga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 125 mg süstelahus süstlis
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 125 mg abatatsepti ühes milliliitris.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, poloksameer 188, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

Mitmikpakend: 12 süstlit nõelakaitsega (3 pakendit millest igas 4)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/009 12 süstlit nõelakaitsega (3 pakendit millest igas 4)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORENCIA 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp vahepakendina (ilma blue box'ita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 125 mg süstelahus süstlis
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 125 mg abatatsepti ühes milliliitris.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, poloksameer 188, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

4 süstlit nõelakaitsega

Mitmikpakendi osa, ei turustata eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.

Lahustamiseks kasutage pakendis olevat ühekordset silikoonivaba süstalt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/009 12 süstlit nõelakaitsega (3 pakendit millest igas 4)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORENCIA 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Süstla etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ORENCIA 125 mg süstelahus
abatatsept
SC

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend 1 ja 4 süstlit sisaldavatele pakenditele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 125 mg süstelahus süstlis
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 125 mg abatatsepti ühes milliliitris.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, poloksameer 188, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel

4 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/004 1 süstel
EU/1/07/389/005 4 süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORENCIA 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Mitmikpakendi välispakend (koos blue box'iga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 125 süstelahus süstlis
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 125 mg abatatsepti ühes milliliitris.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, poloksameer 188, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat veevaba dinaatriumfosfaat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

Mitmikpakend: 12 süstlit (3 pakendit millest igas on 4)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/006 12 süstlit (3 pakendit millest igas 4)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORENCIA 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp vahepakendina (ilma blue box'ita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 125 süstelahus süstlis
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 125 mg abatatsepti ühes milliliitris.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, poloksameer 188, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat veevaba dinaatriumfosfaat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

4 süstlit

Mitmikpakendi osa, ei turustata eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/006 12 süstlit (3 pakendit millest igas 4)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORENCIA 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend 4 pen-süstlit sisaldavale pakendile

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 125 mg süstelahus pen-süstlis
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 125 mg abatatsepti ühes milliliitris.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, poloksameer 188, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, veevaba
dinaatriumvesinikfosfaat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (ClickJect)

4 ClickJect pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/011 4 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORENCIA 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Mitmikpakendi välispakend (koos blue box'iga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 125 mg süstelahus pen-süstlis
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 125 mg abatatsepti ühes milliliitris.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, poloksameer 188, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, veevaba
dinaatriumvesinikfosfaat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (ClickJect)

Mitmikpakend: 12 ClickJect pen-süstlit (3 nelja pen-süstliga pakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/012 12 pen-süstlit (3 nelja pen-süstliga pakendit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORENCIA 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp vahepakendina (ilma blue box'ita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORENCIA 125 mg süstelahus pen-süstlis
abatatsept

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 125 mg abatatsepti ühes milliliitris.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, poloksameer 188, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, veevaba
dinaatriumvesinikfosfaat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (ClickJect)

4 pen-süstlit (ClickJect)

Mitmikpakendi osa, ei turustata eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/389/012 12 pen-süstlit (3 nelja pen-süstliga pakendit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORENCIA 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PEN-SÜSTLI etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ORENCIA 125 mg süstelahus
abatatsept
subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

ORENCIA IV PATSIENDI HOIATUSKAARDI TEKST

<p>ORENCIA patsiendi hoiatuskaart</p> <p>See hoiatuskaart sisaldab olulist ohutusalast informatsiooni, millest peate olema teadlik enne kui saate ORENCIA't ja ravi ajal ORENCIA'ga.</p> <ul style="list-style-type: none">• Näidake seda kaarti igale teile abi osutavale arstile. <p>Infektsioonid</p> <p>ORENCIA suurendab ohtu nakatuda infektsioonhaigustesse.</p> <ul style="list-style-type: none">- Teid ei tohi ravida ORENCIA'ga raske infektsioonhaiguse ajal.- Teid tuleb uurida teatud infektsioonhaiguste esinemise suhtes enne ravi ORENCIA'ga. <p>Tuberkuloos (TB): Enne ravi alustamist ORENCIA'ga tuleb teil teha tuberkuloositest. On väga oluline, et räägiksite oma arstile, kui olete kunagi põdenud tuberkuloosi või olete olnud elukondlikus kontaktis tuberkuloosi põdenud inimesega.</p> <p>Hepatiit: Reumavastast ravi on seostatud B-hepatiidi reaktivatsiooniga. Vastavalt publitseeritud juhistele tuleb teid uurida viirusliku hepatiidi esinemise suhtes.</p>	<p>Infektsioonid</p> <ul style="list-style-type: none">- Kui teil peaks ilmnema mõni infektsioonile viitav sümptoom nagu palavik, püsiv köha, kehakaalu langus, loodus pöörduge kohe arsti poole. <p>Allergilised reaktsioonid</p> <p>ORENCIA kasutamise järgselt võib esineda allergilisi reaktsioone. Kui teil esinevad sümptomid nagu pingetunne rinnakeres, vilistav hingamine, tugev pearinglus või peapööritus, pöörduge kohe arsti poole.</p> <p>ORENCIA ravi kuupäevad:</p> <p>Ravi algus: _____</p> <p>Viimane manustamine: _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Põhjalikuma informatsiooni saamiseks lugege ORENCIA pakendi infolehte.• Palun veenduge, et teil on alati arsti poole pöördudes kaasas ka nimekiri kõigist teistest ravimitest, mida kasutate. <p>Patsiendi nimi: _____</p> <p>Arsti nimi: _____</p> <p>Arsti telefon: _____</p> <p>Kandke seda kaarti alati kaasas kuni 3 kuud pärast viimast ORENCIA annust, sest kõrvaltoimed võivad ilmuda pika aja vältel pärast viimast ORENCIA annust.</p> <p>ORENCIA manustamine ei ole raseduse ajal lubatud välja arvatud juhul, kui see on tingimata vajalik. Kui te olete raseduse ajal saanud ORENCIA ravi, siis on oluline sellest teavitada meditsiinitöötajaid enne seda, kui teie last vaktsineeritakse. Teie lapsel võib 14 nädalat pärast viimast teile manustatud ORENCIA annust olla suur risk infektsioonide tekkeks elusvaktsiinide manustamisel.</p> <p>[Kuu AAAA]</p>
--	--

ORENCIA SC PATSIENDI HOIATUSKAARDI TEKST

<p>ORENCIA patsiendi hoiatuskaart</p> <p>See hoiatuskaart sisaldab olulist ohutusalast informatsiooni, millest peate olema teadlik enne kui saate ORENCIA't ja ravi ajal ORENCIA'ga.</p> <ul style="list-style-type: none">• Näidake seda kaarti igale teile abi osutavale arstile. <p>Infektsioonid</p> <p>ORENCIA suurendab ohtu nakatuda infektsioonhaigustesse.</p> <ul style="list-style-type: none">- Teid ei tohi ravida ORENCIA'ga raske infektsioonhaiguse ajal.- Teid tuleb uurida teatud infektsioonhaiguste esinemise suhtes enne ravi ORENCIA'ga. <p>Tuberkuloos (TB): Enne ravi alustamist ORENCIA'ga tuleb teil teha tuberkuloositest. On väga oluline, et räägiksite oma arstile, kui olete kunagi põdenud tuberkuloosi või olete olnud elukondlikus kontaktis tuberkuloosi põdenud inimesega.</p> <p>Hepatiit: Reumavastast ravi on seostatud B-hepatiidi reaktivatsiooniga. Vastavalt publitseeritud juhistele tuleb teid uurida viirusliku hepatiidi esinemise suhtes.</p>	<p>Infektsioonid</p> <ul style="list-style-type: none">- Kui teil peaks ilmnenema mõni infektsioonile viitav sümptoom nagu palavik, püsiv köha, kehakaalu langus, loidus pöörduge kohe arsti poole. <p>Allergilised reaktsioonid</p> <p>ORENCIA kasutamise järgselt võib esineda allergilisi reaktsioone. Kui teil esinevad sümptomid nagu pingetunne rinnakeres, vilistav hingamine, tugev pearinglus või peapööritus, pöörduge kohe arsti poole.</p> <p>ORENCIA ravi algus:</p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none">• Põhjalikuma informatsiooni saamiseks lugege ORENCIA pakendi infolehte.• Palun veenduge, et teil on alati arsti poole pöördudes kaasas ka nimekiri kõigist teistest ravimitest, mida kasutate. <p>Patsiendi nimi: _____</p> <p>Arsti nimi: _____</p> <p>Arsti telefon: _____</p> <p>Kandke seda kaarti alati kaasas kuni 3 kuud pärast viimast ORENCIA annust, sest kõrvaltoimed võivad ilmneda pika aja vältel pärast viimast ORENCIA annust.</p> <p>ORENCIA manustamine ei ole raseduse ajal lubatud välja arvatud juhul, kui see on tingimata vajalik. Kui te olete raseduse ajal saanud ORENCIA ravi, siis on oluline sellest teavitada meditsiinitöötajaid enne seda, kui teie last vaksineeritakse. Teie lapsel võib 14 nädalat pärast viimast teile manustatud ORENCIA annust olla suur risk infektsioonide tekkeks elusvaktsiinide manustamisel.</p> <p>[Kuu AAAA]</p>
--	--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile
ORENCIA 250 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
abatatsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ORENCIA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ORENCIA kasutamist
3. Kuidas ORENCIA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ORENCIA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ORENCIA ja milleks seda kasutatakse

ORENCIA sisaldab toimeainet abatatsept, see on rakukultuuris toodetud valkaine. ORENCIA vähendab immuunsüsteemi rünnakut normaalse koe vastu mõjutades immuunrakke (nn T-lümfotsüüte), mis osalevad reumatoidartriidi kujunemises. ORENCIA moduleerib selektiivselt T rakkude aktivatsiooni, need on seotud immuunsüsteemi põletikulise vastusega.

ORENCIA't kasutatakse reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel ning samuti polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks lastel alates 6 aasta vanusest.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on pikaajalise kuluga progresseeruv haigus, mis ilma ravita võib põhjustada tõsiseid tagajärgi nagu liigese kahjustused, süvenev puue ja raskused igapäevaste tegemistega hakkamasaamisel. Organismi immuunsüsteem ründab reumatoidartriidiga inimestel terveid kudesid tekitades liigesvalu ja -turseid. See võib põhjustada kahjustusi liigestes. Reumatoidartriit (RA) mõjutab patsiente erinevalt. Enamusel patsientidest arenevad liigesesümptomid astmeliselt mitme aasta jooksul. Sellele vaatamata võib mõnel patsiendil areneda RA kiirelt ning samas mõnel võib areneda RA vaid piiratud aja jooksul ning seejärel püsida vaibefaasis. RA on tavaliselt krooniline (pikaägne), progresseeruv haigus. See tähendab et isegi ravi saades, sõltumata kas teil on sümptomid, võib RA jätkata liigeste kahjustamist. Õige raviplaani leidmisel saate te aeglustada haigusprotsesside arengut, mis omakorda aitab kaugtulemusena vähendada liigeste kahjustusi, valu ja väsimust ning parandada üldist elukvaliteeti.

ORENCIA't kasutatakse mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks, kui teiste haigust modifitseerivate ravimite toime või teise rühma kuuluvate ravimite, nn tuumori nekroosi faktori (TNF) blokaatorite toime ei ole piisav. Seda kasutatakse koos ravimiga metotreksaat.

ORENCIA't võib kasutada ka koos metotreksaadiga väga aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks, kui varem ei ole metotreksaadiga ravi saadud.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis tavaliselt kaasneb põletikulise nahahaiguse psoriaasiga. Kui teil on aktiivne psoriaatiline artriit, manustatakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui nende ravimite toime ei ole piisav, võidakse teile määrata ravi ORENCIA'ga, et:

- vähendada haigusnähtusid ja sümptomeid;
- aeglustada luu- ja liigesekahjustuse teket;
- parandada füüsilist funktsiooni ja igapäevaste tegevuste sooritamise võimet.

ORENCIA't kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks üksinda või kombinatsioonis metotreksaadiga.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on pikaajalise kuluga põletikuline haigus, mis kahjustab lapse või nooruki ühte või mitut liigest.

ORENCIA infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit kasutatakse lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat, kui eelnev haigust modifitseeriv ravim ei ole toiminud piisavalt hästi või ei ole neile sobiv.

ORENCIA't kasutatakse tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuigi ORENCIA't võib kasutada ka üksinda, kui esineb metotreksaadi talumatus või kui ravi metotreksaadiga on sobimatu.

ORENCIA't kasutatakse:

- liigeskahjustuste pidurdamiseks,
- füüsilise toimetuleku parandamiseks.
- polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi muude nähtude ja sümptomite leevendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne ORENCIA kasutamist

Ärge kasutage ORENCIA't

- kui olete abatasepti või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- **kui teil on raske, ravile mittealluv nakkus**, ei tohi ravi ORENCIA'ga alustada. Infektsioon võib suurendada ORENCIA tõsiste kõrvaltoimete ilmnemise ohtu.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- **kui teil tekib allergiline reaktsioon** nagu näiteks raskustunne rinnus, hingeldus, raske peapööritus või kokkuvajumise tunne, naha tursumine või lööve **võtke koheselt ühendust arstiga**.
- **oluline on rääkida arstile, kui teil on mistahes infektsioon**, sealhulgas ka vana piirdunud nakkus, kui te saate kergesti nakkusi või **kui teil peaks olema mõni infektsioonisümpptom (nt palavik, haiglane enesetunne, probleemid hammastega)**. ORENCIA võib nõrgendada organismi vastupanuvõimet nakkustele ja ravi võib teid muuta vastuvõtlikumaks infektsioonile või muuta olemasoleva infektsiooni raskemaks.
- **kui teil on tuberkuloos (TBC)** või tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, vähene palavik), **rääkige sellest oma arstile**. Enne ORENCIA kasutamist teeb arst vajalikud uuringud ja nahatestid tuberkuloosi välistamiseks.
- **kui teil on viiruslik hepatiit**, rääkige sellest oma arstile. Enne ORENCIA kasutamist teeb arst vajalikud uuringud hepatiidi välistamiseks.
- **kui teil on vähk**, siis peab arst otsustama, kas ORENCIA't võib kasutada.
- **kui teid on hiljuti vaktsineeritud** või kaitsesüstimine on plaanis. Kui kasutate ORENCIA't ei tohi mõnda vaktsiini manustada. **Enne mistahes kaitsesüstimist pidage nõu oma arstiga**. Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi haigetel on soovitatav enne ORENCIA ravi alustamist teha ära kõik vastavates juhendites ette nähtud vaktsineerimised. Teatud vaktsiinid võivad põhjustada vaktsiinist infektsioone. Teie lapsel võib esineda kõrgem risk selliste infektsioonide tekkeks ligikaudu 14 nädala jooksul pärast viimast teile manustatud abatasepti annust kui te saite raseduse ajal ORENCIA ravi. Väga oluline on rääkida lapse arstile ja teistele meditsiinitöötajatele kui te saite raseduse ajal ORENCIA ravi, et nad teaksid otsustada, kas teie last tohib vaktsineerida.
- **kui kasutate glükomeetrit** vere glükoosisisalduse jälgimiseks. ORENCIA sisaldab maltoosi, teatud tüüpi suhkrut, mis võib mõne glükomeetri puhul anda ekslikult kõrge veresuhkru sisalduse näidu. Arst saab siis veresuhkru sisalduse jälgimiseks soovitada teist tüüpi glükomeetrit.

Arst võib võtta vereproovi verenäitajate hindamiseks.

Lapsed ja noorukid

Alla 6-aastastel lastel ja noorukitel ei ole ORENCIA infusioonilahuse kontsentraadi pulbri kasutamist uuritud, seega ei soovitata ORENCIA infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit nendel patsientidel kasutada.

ORENCIA süstelahus süstlis on saadaval subkutaansiks manustamiseks lastele alates 2 aasta vanusest.

Muud ravimid ja ORENCIA

Teatage oma arstile, kui kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid.

ORENCIA't ei tohi kasutada koos teiste bioloogiliste reumatoidartriidi ravimitega, sealhulgas TNF blokaatoritega nagu adalimumabi, etanertsepti ja infliksimabiga, andmeid soovitatakse manustamist koos anakinra ja rituksimabiga on ebapiisavalt.

ORENCIA't võib kasutada koos teiste ravimitega, mida reumatoidartriidi ravis tavaliselt kasutatakse, näiteks glükokortikosteroidide või valuvaigistitega, sealhulgas mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega nagu ibuprofeen või diklofenak. Kui kasutate ORENCIA't, küsige enne mistahes muu ravimi võtmist nõu oma arstilt või apteekrilt.

Rasedus ja imetamine

ORENCIA mõju rasedusele ei ole teada, seega ärge kasutage ORENCIA't raseduse ajal kui arst pole seda soovitanud.

- kui te olete rasedumisvõimeline naine, peaksite ravi ajal ORENCIA'ga ja kuni 14 nädalat pärast selle viimast annust kasutama usaldusväärseid rasedumisvastaseid vahendeid (kontratseptiive). Arst soovib teile asjakohase sobiva meetodi rasedumise vältimiseks.
- kui rasedute ORENCIA kasutamise ajal, rääkige oma arstile.

Kui te saite raseduse ajal ORENCIA ravi võib teie lapsel võib esineda kõrgem risk infektsioonide tekkeks. Väga oluline on rääkida lapse arstile ja teistele meditsiinilistele töötajatele, et te saite raseduse ajal ORENCIA ravi, enne kui teie last vaktsineeritakse (rohkem informatsiooni selle kohta on lõigus vaktsineerimise kohta).

Ei ole teada, kas ORENCIA eritub rinnapiima. **Peate lõpetama rinnaga toitmise** kui saate raviks ORENCIA't ning kuni 14 nädalat pärast selle viimast annust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ORENCIA ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise, rattaga sõitmise või masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot, sõitke rattaga ega käsitsege mingeid masinaid, kui tunnete end pärast ORENCIA manustamist väsinuna või haiglaselt.

ORENCIA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 34,5 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) maksimaalses annuses 4 viaali kohta (8,625 mg naatriumi viaalis). See on võrdne 1,7%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas ORENCIA't kasutada

ORENCIA't tuleb manustada kogenenud arsti järelevalve all.

Täiskasvanutele soovitatavad annused

Reumatoidartriidi või psoriaatilise artriidi korral täiskasvanutele soovitatav abatasepti annus sõltub kehakaalust:

Teie kehakaal	Annus	Viaale
alla 60 kg	500 mg	2
60 kg...100 kg	750 mg	3
üle 100 kg	1000 mg	4

Arst ütleb teile, kui kaua ravi kestab ja milliste ravimite (sh teiste haigust modifitseerivate ravimite) võtmist võib ORENCIA-ravi ajal vajadusel jätkata.

ORENCIA't võib kasutada üle 65 aasta vanustel täiskasvanutel ilma annust muutmata.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi korral lastele ja noorukitele vanuses 6 kuni 17 aastat ja kehakaaluga alla 75 kg on intravenoosse abatasepti soovitatav annus 10 mg/kg. Lastele kehakaaluga üle 75 kg määratakse ORENCIA infusioonilahuse kontsentradi pulbrit vastavalt täiskasvanute annustamisskeemile.

Kuidas ORENCIA't manustatakse

ORENCIA't manustatakse veeni, tavaliselt käsivarrel 30 minuti jooksul. Seda protseduuri nimetatakse tilkinfusiooniks. Meditsiinipersonal jälgib teid ORENCIA infusiooni ajal.

ORENCIA on saadaval infusioonilahuse kontsentradi pulbrina. See tähendab, et enne ORENCIA manustamist tuleb see esmalt lahustada süstevees ja seejärel täiendavalt lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega.

Kui sageli ORENCIA't manustatakse

ORENCIA't tuleb uuesti manustada 2 ja seejärel 4 nädalat pärast esimest infusiooni. Seejärel saate uue annuse iga 4 nädala möödudes. Arst räägib teile kui kaua peab ravi jätkuma ning milliseid teisi ravimeid peaksite kasutama, kui saate ka ORENCIA't.

Kui te kasutate ORENCIA't rohkem kui ette nähtud

Kui see juhtub, jälgib arst teid võimalike kõrvaltoimete märkide või sümptomite osas ning määrab vajadusel ravi vastavalt sümptomitele.

Kui te unustate ORENCIA't kasutada

Kui unustate aja, millal ORENCIA't oleks tulnud manustada, võtke ühendust oma arstiga, kes ütleb, mis ajaks järgmine annus planeerida.

Kui te lõpetate ORENCIA kasutamise

Otsus ORENCIA kasutamine lõpetada tuleks eelnevalt läbi arutada oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu allpool loetletud, on ORENCIA kõige tavalisemad kõrvaltoimed ülemiste hingamisteede nakkused (sealhulgas nina ja kurgu infektsioonid), peavalu ja iiveldus. ORENCIA võib põhjustada tõsiseid, ravi vajavaid kõrvaltoimeid.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed on tõsised infektsioonid, pahaloomulised kasvajad ja allergilised reaktsioonid, nagu loetletud allpool.

Rääkige otsekohe oma arstiga kui märkate mõnda järgnevatest:

- raske nahalööve, nõgestõbi või mõni muu allergilise reaktsiooni näht
- tursed näol, kätel või labajalgadel
- raskendatud hingamine või neelamine
- palavik, kestev kõha, kaalukaotus, loidus.

Rääkige esimesel võimalusel oma arstiga kui märkate mõnda järgnevatest:

- haiglane olek, probleemid hammastega, põletustunne urineerimisel, valulik lööve nahal, valulikud villid nahal, kõha

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla ka allpool toodud kõrvaltoimete tunnuseks, neid kõiki on esinenud täiskasvanutel ORENCIA kliinilistes uuringutes.

Väga sagedad (esineb enam kui ühel kasutajal 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioon (sealhulgas nina, kurgu ja ninakõrvalkoobaste infektsioon).

Sagedad (esineb kuni ühel kasutajal 10-st):

- kopsupõletik, uroinfektsioonid, valulikud nahavillid (herpes), gripp
- peavalu, peapööritus
- kõrge vererõhk
- kõha
- kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, maoärritus, haavandid suus, oksendamine
- nahalööve
- kurnatus, nõrkus
- maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded.

Aeg-ajalt (esineb kuni ühel kasutajal 100-st):

- hambapõletik, küünte seenhaigus, lihaspõletik, vereringe infektsioon, mäda kogunemine naha alla, neeru infektsioon, kõrvapõletik
- valgete vereliblede arvu vähenemine
- nahavähk, nahatüükad
- vereliistakute arvu vähenemine
- allergilised reaktsioonid
- depressioon, ängistus, unehäired
- migreen
- tundetus
- silmakuivus, nägemise nõrgenemine
- silmapõletik
- südame kloppimine, südame kiire rütm, südame aeglane rütm
- madal vererõhk, kuumad hood, veresoonte põletik, õhetus
- raskendatud hingamine, vilistav hingamine, õhupuudus, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) ägenemine
- kurgupitsitus
- nohu
- kergesti tekkivad sinised laigud, kuiv nahk, psoriaas, nahapunetus, liigne higistamine, akne
- juuste väljalangemine, sügelus, nõgestõbi
- valulikud liigesed
- valu jäsemetes
- menstruatsiooni ärajäämine, ülemäärane menstruatsioon
- gripitaoline haigus, kehakaalu suurenemine, infusiooniga seotud reaktsioonid.

Harva (esineb kuni ühel kasutajal 1000-st):

- tuberkuloos
- emaka, munajuhade ja/või munasarjade põletik
- seedetrakti infektsioon
- verevähk, kopsuvähk

Lapsed ja noorukid polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi korral

Lastel ja noorukitel olid kõrvaltoimed polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi korral sarnased ülalkirjeldatud kõrvaltoimetega, mis esinesid täiskasvanutel, erinedes vaid järgmises:

Sagedad (esineb kuni ühel kasutajal 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioon (sh nina, nina kõrvalkoobaste ja kurgu infektsioonid)
- palavik

Aeg-ajalt (esineb kuni ühel kasutajal 100-st):

- veri uriinis
- kõrvapõletik

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas, kaudu](#). Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ORENCIA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast kõlblik kuni (EXP). Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast lahustamist ja lahendamist on infusioonilahus stabiilne kuni 24 tundi säilitamisel külmkapis, kuid bakterioloogilisest seisukohast tuleks kasutada koheselt.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate infusioonilahuses tahkeid osakesi, värvuse muutust või muid võõraid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ORENCIA sisaldab

- Toimeaine on abatatsept. Iga viaal sisaldab 250 mg abatatsepti.
- Pärast lahustamist sisaldab iga ml 25 mg abatatsepti.
- Teised abiained on maltoos, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat ja naatriumkloriid (vt lõik 2 ORENCIA sisaldab naatriumi).

Kuidas ORENCIA välja näeb ja pakendi sisu

ORENCIA infusioonilahuse kontsentradi pulber on valget või kreemikat värvi pulber, mis võib esineda tervikliku või tükikesteks murdunud tombukesena.

ORENCIA on saadaval pakenditena, milles on 1 viaal ja 1 silikoonivaba süstal ning mitmikpakendis milles on 2 või 3 viaali ja 2 või 3 silikoonivaba süstalt (2 või 3 üksikpakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Lahustamine ja lahjendamine peab toimuma vastavalt heade töötavade eeskirjadele pidades erilisel silmas aseptikat.

Annuse arvutamine: vt pakendi infolehel löik 3, "Kuidas ORENCIA't kasutada".

Viaalide kasutamismuutmine: aseptilistes tingimustes lahustage viaali sisu 10 ml süsteveega kasutades **silikoonivaba ühekordselt kasutatavat süstalt, mis on iga viaaliga kaasas** ja 18...21 mõõduga nõela. Tõmmake ära kate viaali korgi pealt ja puhastage kork alkoholiga immutatud tupsuga. Lükake süstlanõel kummikorgi keskkohast viaali ja suunake süstevee juga klaasviaali seinale. Ärge kasutage viaali, kui selles pole alarõhku. Eemaldage nõel koos süstlaga, kui viaali on süstitud 10 ml süstevett. Vähendamaks vahu tekkimist ORENCIA lahustamisel tuleb viaali ettevaatlikult keerutada kuni selle sisu on täielikult lahustunud. **Ärge raputage. Hoiduge kestvast ja jõulisest liigutamisest.** Kui pulber on täielikult lahustunud, tuleb nõelaga siseneda viaali hajutades võimaliku tekkinud vahu. Lahus peab olema pärast lahustamist selge ja värvitu kuni kahvatukollane. Ärge kasutage kui selles esineb läbipaistmatuid osakesi, värvus on muutunud või selles esineb muid võõraid osakesi.

Infusioonilahuse valmistamine: koheselt pärast lahustamist tuleb saadud kontsentraat lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega kuni mahuni 100 ml. Eemaldage süstlaga 100 ml infusioonikotist või -pudelist 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuse maht, mis on võrdne lisatava lahustatud ravimi mahuga. Lisage aeglaselt igast viaalist lahustatud ORENCIA infusioonikotti või -pudelisse, kasutades selleks sama **silikoonivaba ühekordselt kasutatavat süstalt, mis on kaasas iga viaaliga.** Segage ettevaatlikult. Abatsepti lõplik kontsentratsioon kotis või pudelis sõltub lisatud toimeaine hulgast, kuid mitte rohkem kui 10 mg/ml.

Manustamine: kui lahustamine ja lahjendamine on teostatud aseptilistes tingimustes, võib ORENCIA lahust kasutada koheselt või 24 tunni jooksul, kui säilitada külmkapis temperatuuril 2°C...8°C. Sellegipoolest tuleks see mikrobioloogilisest seisukohast kasutada koheselt. ORENCIA lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste või värvuse muutumise suhtes. Hävitage

lahus kui selles esineb tahkeid osakesi või märkate muutunud värvust. Kogu lõplikult lahjendatud ORENCIA lahus tuleb manustada 30 minutilise infusioonina kasutades steriilset mitte-pürogeenset infusioonisüsteemi proteiine vähesiduva filtriga (poori suurusega 0,2...1,2 µm). Ärge säilitage kasutamata jäänud infusioonilahust ega kasutage seda uuesti.

Teised ravimid: ORENCIA't ei tohi teiste ravimitega segada ega manustada samast infusioonisüsteemist üheaegselt teiste ravimitega. Füüsikalisi või bioloogilisi sobivusuuringuid ORENCIA manustamiseks koos teiste ravimitega ei ole teostatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Pakendi infoleht: teave patsiendile
ORENCIA 50 mg süstelahus süstlis
ORENCIA 87,5 mg süstelahus süstlis
ORENCIA 125 mg süstelahus süstlis
abatatsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ORENCIA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ORENCIA kasutamist
3. Kuidas ORENCIA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ORENCIA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ORENCIA ja milleks seda kasutatakse

ORENCIA sisaldab toimeainet abatatsept, see on rakukultuuris toodetud valkaine. ORENCIA vähendab immuunsüsteemi rünnakut normaalse koe vastu mõjutades immuunrakke (nn T-lümfotsüüte), mis osalevad reumatoidartriidi kujunemises. ORENCIA moduleerib selektiivselt T rakkude aktivatsiooni, need on seotud immuunsüsteemi põletikulise vastusega.

ORENCIA't kasutatakse reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel ning samuti polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks lastel alates 2 aasta vanusest.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on pikaajalise kuluga progresseeruv haigus, mis ilma ravita võib põhjustada tõsisid tagajärgi nagu liigese kahjustused, süvenev puue ja raskused igapäevaste tegemistega hakkamasaamisel. Organismi immuunsüsteem ründab reumatoidartriidiga inimestel terveid kudesid tekitades liigesvalu ja -turseid. See võib põhjustada kahjustusi liigestes. Reumatoidartriit (RA) mõjutab patsiente erinevalt. Enamusel patsientidest arenevad liigesesümptomid astmeliselt mitme aasta jooksul. Sellele vaatamata võib mõnel patsiendil areneda RA kiirelt ning samas mõnel võib areneda RA vaid piiratud aja jooksul ning seejärel püsida vaibefaasis. RA on tavaliselt krooniline (pikaajaline), progresseeruv haigus. See tähendab et isegi ravi saades, sõltumata kas teil on sümptomid, võib RA jätkata liigeste kahjustamist. Õige raviplaani leidmisel saate te aeglustada haigusprotsesside arengut, mis omakorda aitab kaugtulemusena vähendada liigeste kahjustusi, valu ja väsimust ning parandada üldist elukvaliteeti.

ORENCIA't kasutatakse mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks, kui teiste haigust modifitseerivate ravimite toime või teise rühma kuuluvate ravimite, nn tuumori nekroosi faktori (TNF) blokaatorite toime ei ole piisav. Seda kasutatakse koos ravimiga metotreksaat.

ORENCIA't võib kasutada ka koos metotreksaadiga väga aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks, kui varem ei ole metotreksaadiga ravi saadud.

ORENCIA't kasutatakse:

- liigesekahjustuste pidurdamiseks,
- füüsilise toimetuleku parandamiseks,

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis tavaliselt kaasneb põletikulise nahahaiguse psoriaasiga. Kui teil on aktiivne psoriaatiline artriit, manustatakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui nende ravimite toime ei ole piisav, võidakse teile määrata ravi ORENCIA'ga, et:

- vähendada haigusnähtusid ja sümptomeid;
- aeglustada luu- ja liigesekahjustuse teket;
- parandada füüsilist funktsiooni ja igapäevaste tegevuste sooritamise võimet.

ORENCIA't kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks üksinda või kombinatsioonis metotreksaadiga.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on pikaajalise kuluga põletikuline haigus, mis kahjustab lapse või nooruki ühte või mitut liigest.

ORENCIA süstelahust süstlis kasutatakse lastel ja noorukitel vanuses 2...17 aastat, kui eelnev haigust modifitseeriv ravim ei ole toiminud piisavalt hästi või ei ole neile sobiv. ORENCIA't kasutatakse tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuigi ORENCIA't võib kasutada ka üksinda, kui ravi metotreksaadiga on sobimatu.

ORENCIA't kasutatakse:

- liigesekahjustuse pidurdamiseks,
- füüsilise toimetuleku parandamiseks,
- polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi muude nähtude ja sümptomite leevendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne ORENCIA kasutamist

Ärge kasutage ORENCIA't

- kui olete abatasepti või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- **kui teil on raske, ravile mittealluv nakkus**, ei tohi ravi ORENCIA'ga alustada. Infektsioon võib suurendada ORENCIA tõsiste kõrvaltoimete ilmnemise ohtu.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- **kui teil tekib allergiline reaktsioon** nagu näiteks raskustunne rinnus, hingeldus, raske peapööritus või kokkuvajumise tunne, naha tursumine või lööve **võtke koheselt ühendust arstiga**.
- **oluline on rääkida arstile, kui teil on mistahes infektsioon**, sealhulgas ka vana piirdunud nakkus, kui te saate kergesti nakkusi või **kui teil peaks olema mõni infektsioonisümpptom (nt palavik, haiglane enesetunne, probleemid hammastega)**. ORENCIA võib nõrgendada organismi vastupanuvõimet nakkustele ja ravi võib teid muuta vastuvõtlikumaks infektsioonile või muuta olemasoleva infektsiooni raskemaks.
- **kui teil on tuberkuloos (TBC)** või tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, vähene palavik), **rääkige sellest oma arstile**. Enne ORENCIA kasutamist teeb arst vajalikud uuringud ja nahatestid tuberkuloosi välistamiseks.
- **kui teil on viiruslik hepatiit**, rääkige sellest oma arstile. Enne ORENCIA kasutamist teeb arst vajalikud uuringud hepatiidi välistamiseks.
- **kui teil on vähk**, siis peab arst otsustama, kas ORENCIA't võib kasutada.
- **kui teid on hiljuti vaktsineeritud** või kaitsesüstimine on plaanis. Kui kasutate ORENCIA't ei tohi mõnda vaktsiini manustada. **Enne mistahes kaitsesüstimist pidage nõu oma arstiga**. Teatud vaktsiinid võivad põhjustada vaktsiinist infektsioone. Teie lapsel võib esineda kõrgem risk selliste infektsioonide tekkeks ligikaudu 14 nädala jooksul pärast viimast teile manustatud abatasepti annust kui te saite raseduse ajal ORENCIA ravi. Väga oluline on rääkida lapse

arstile ja teistele meditsiinitöötajatele kui te saite raseduse ajal ORENCIA ravi, et nad teaksid otsustada, kas teie last tohib vaksineerida.

Arst võib võtta vereproovi verenäitajate hindamiseks.

Lapsed ja noorukid

Alla 2-aastastel lastel ei ole ORENCIA süstelahust süstlis uuritud. Seetõttu ei soovitata ORENCIA süstelahust süstlis sellistel patsientidel kasutada.

Muud ravimid ja ORENCIA

Teatage oma arstile, kui kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid.

ORENCIA't ei tohi kasutada koos teiste bioloogiliste reumatoidartriidi ravimitega, sealhulgas TNF blokaatoritega nagu adalimumabi, etanertsepti ja infliksimabiga, andmeid soovitamaks manustamist koos anakinra ja rituksimabiga on ebapiisavalt.

ORENCIA't võib kasutada koos teiste ravimitega, mida reumatoidartriidi ravis tavaliselt kasutatakse, näiteks glükokortikosteroidide või valuvaigistitega, sealhulgas mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega nagu ibuprofeen või diklofenak.

Kui kasutate ORENCIA't, küsige enne mistahes muu ravimi võtmist nõu oma arstilt või apteekrilt.

Rasedus ja imetamine

ORENCIA mõju rasedusele ei ole teada, seega ärge kasutage ORENCIA't raseduse ajal kui arst pole seda soovitanud.

- kui te olete rasedumisvõimeline naine, peaksite ravi ajal ORENCIA'ga ja kuni 14 nädalat pärast selle viimast annust kasutama usaldusväärseid rasedumisvastaseid vahendeid (kontratseptiive). Arst soovib teile asjakohase sobiva meetodi raseduse vältimiseks.
- kui rasestute ORENCIA kasutamise ajal, rääkige oma arstile.

Kui te saite raseduse ajal ORENCIA ravi võib teie lapsel võib esineda kõrgem risk infektsioonide tekkeks. Väga oluline on rääkida lapse arstile ja teistele meditsiinitöötajatele, et te saite raseduse ajal ORENCIA ravi, enne kui teie last vaksineeritakse (rohkem informatsiooni selle kohta on lõigus vaksineerimise kohta).

Ei ole teada, kas ORENCIA eritub rinnapiima. **Peate lõpetama rinnaga toitmise** kui saate raviks ORENCIA't ning kuni 14 nädalat pärast selle viimast annust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ORENCIA ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise, rattaga sõitmise või masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot, sõitke rattaga ega käsitsege mingeid masinaid, kui tunnete end pärast ORENCIA manustamist väsinuna või haiglaselt.

ORENCIA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas ORENCIA't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

ORENCIA't tuleb manustada nahaaluse süstena (subkutaanselt).

Täiskasvanutele soovitatav annus

Reumatoidartriidi või psoriaatilise artriidi korral täiskasvanutele soovitatav ORENCIA annus on 125 mg nädalas sõltumata kehakaalust.

Teie arst võib alustada ORENCIA ravi infusioonilahuse kontsentratsiooni pulbrist valmistatud infusiooni ühekordse manustamisega (manustatakse veeni, tavaliselt käsivarrel 30 minuti jooksul) või ilma selleleta. Kui ravi alustatakse infusiooni ühekordse manustamisega, tuleb ORENCIA esimene subkutaanne annus manustada samal päeval infusiooniga, sellele järgnevalt manustatakse subkutaanselt 125 mg üks kord nädalas.

ORENCIA't võib kasutada üle 65 aasta vanustel täiskasvanutel ilma annust muutmata.

Kasutamine lastel ja noorukitel

2...17-aastastel polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel põhineb süstlis ORENCIA süstelahuse soovitatav nädalaannus kehakaalul:

ORENCIA nädalaannus	
Patsiendi kehakaal	Annus
10 kg kuni alla 25 kg	50 mg
25 kg kuni alla 50 kg	87,5 mg
50 kg või rohkem	125 mg

Kui te juba saate ORENCIA intravenoosset ravi ning soovite üle minna ORENCIA subkutaansele manustamisele, tuleb järgmisel intravenoosse manustamise korral see asendada subkutaanse süstega, mille järgselt tuleb ORENCIA't subkutaanselt manustada üks kord nädalas.

Arst räägib teile, kui kaua peab ravi jätkuma ning milliseid teisi ravimeid (sh vajadusel teisi haigust modifitseerivaid ravimeid) peaksite kasutama, kui saate ka ORENCIA't.

Ravi alustamisel süstib ORENCIA't kas arst või meditsiiniõde. Hiljem võite koos arstiga otsustada, kas saate ise enda süstimisega hakkama. Sel juhul õpetatakse teile kuidas endale ise ORENCIA't süstida.

Rääkige oma arstiga, kui teil on küsimusi enese süstimise kohta. Üksikasjalikud juhised ORENCIA ettevalmistamise ja manustamise kohta leiate selle infolehe lõpust (vt "**Olulised kasutamishüübid**").

Kui te kasutate ORENCIA't rohkem kui ette nähtud

Kui see peaks juhtuma, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kes jälgib teid võimalike kõrvaltoimete märkide või sümptomite osas ning määrab vajadusel ravi vastavalt sümptomitele.

Kui te unustate ORENCIA't kasutada

Kirjutage üles järgmise manustamise aeg. Väga oluline on manustada ORENCIA't täpselt arsti ettekirjutuse kohaselt. Kui unustate oma annuse, millal ORENCIA't oleks tulnud manustada, kuni kolmeks päevaks, manustage see koheselt ning edasi jätkake manustamist varasema ajakava järgi. Kui te unustasite manustamise kauemaks kui kolm päeva, võtke ühendust oma arstiga, kes ütleb, millal järgmine annus manustada.

Kui te lõpetate ORENCIA kasutamise

Otsus ORENCIA kasutamise lõpetada tuleks eelnevalt läbi arutada oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, **pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.**

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Nagu allpool loetletud, on ORENCIA kõige tavalisemad kõrvaltoimed ülemiste hingamisteede nakkused (sealhulgas nina ja kurgu infektsioonid), peavalu ja iiveldus. ORENCIA võib põhjustada tõsiseid, ravi vajavaid kõrvaltoimeid.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed on tõsised infektsioonid, pahaloomulised kasvajad ja allergilised reaktsioonid, nagu loetletud allpool.

Rääkige otsekohe oma arstiga kui märkate mõnda järgnevatest:

- raske nahalööve, nõgestõbi või mõni muu allergilise reaktsiooni näht
- tursed näol, kätel või labajalgadel
- raskendatud hingamine või neelamine
- palavik, kestev köha, kaalukaotus, loidus.

Rääkige esimesel võimalusel oma arstiga kui märkate mõnda järgnevatest:

- haiglane olek, probleemid hammastega, põletustunne urineerimisel, valulik lööve nahal, valulikum villid nahal, köha

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla ka allpool toodud kõrvaltoimete tunnuseks, neid kõiki on esinenud täiskasvanutel ORENCIA kliinilistes uuringutes.

Kõrvaltoimete loetelu:

Väga sagedad (esineb enam kui ühel kasutajal 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioon (sealhulgas nina, kurgu ja ninakõrvalkoobaste infektsioon).

Sagedad (esineb kuni ühel kasutajal 10-st):

- kopsupõletik, uroinfektsioonid, valulikum nahavillid (herpes), gripp
- peavalu, peapööritus
- kõrge vererõhk
- köha
- kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, haavandid suus, oksendamine
- nahalööve
- kurnatus, nõrkus, reaktsioon süstekohal
- maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded

Aeg-ajalt (esineb kuni ühel kasutajal 100-st):

- hambapõletik, küünte seenhaigus, lihaspõletik, vereringe infektsioon, mäda kogunemine naha alla, neeru infektsioon, kõrvapõletik
- valgete vereliblede arvu vähenemine
- nahavähk, nahatüükad
- vereliistakute arvu vähenemine
- allergilised reaktsioonid
- depressioon, ängistus, unehäired
- migreen
- tundetus
- silmakuivus, nägemise nõrgenemine
- silmapõletik
- südame kloppimine, südame kiire rütm, südame aeglane rütm
- madal vererõhk, kuumad hood, veresoonte põletik, õhetus
- raskendatud hingamine, vilistav hingamine, õhupuudus, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) ägenemine
- kurgupitsitus
- nohu
- kergesti tekkivad sinised laigud, kuiv nahk, psoriaas, nahapunetus, liigne higistamine, akne
- juuste väljalangemine, sügelus, nõgestõbi
- valulikum liigesed
- valu jäsemetes
- menstruatsiooni ärajäämine, ülemäärane menstruatsioon
- gripitaoline haigus, kehakaalu suurenemine, infusiooniga seotud reaktsioonid.

Harva (esineb kuni ühel kasutajal 1000-st):

- tuberkuloos
- emaka, munajuhade ja/või munasarjade põletik
- seedetrakti infektsioon
- verevähk, kopsuvähk

Lapsed ja noorukid polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi korral

Lastel ja noorukitel olid kõrvaltoimed polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi korral sarnased ülalkirjeldatud kõrvaltoimetega, mis esinesid täiskasvanutel, erinedes vaid järgmises:

Sagedad (esineb kuni ühel kasutajal 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioon (sh nina, nina kõrvalkoobaste ja kurgu infektsioonid)
- palavik

Aeg-ajalt (esineb kuni ühel kasutajal 100-st):

- veri uriinis
- kõrvapõletik

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ORENCIA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast kõlblik kuni (EXP). Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta.

Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda. Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus on hägune või värvi muutnud või kui lahuses on suured osakesed. Lahus peab olema selge või kergelt kollakas.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ORENCIA sisaldab

ORENCIA 50 mg süstelahus süstlis

- Toimeaine on abatatsept.
- Iga süstel sisaldab 50 mg abatatsepti 0,4 ml-s.

ORENCIA 87,5 mg süstelahus süstlis

- Toimeaine on abatatsept.
- Iga süstel sisaldab 87,5 mg abatatsepti 0,7 ml-s.

ORENCIA 125 mg süstelahus süstlis

- Toimeaine on abatatsept.
- Iga süstel sisaldab 125 mg abatatsepti ühes milliliitris.
- Teised abiained on sahharoos, poloksameer 188, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, veevaba dinaatriumfosfaat ja süstevesi (vt lõik 2 ORENCIA sisaldab naatriumi).

Kuidas ORENCIA välja näeb ja pakendi sisu

ORENCIA süstelahus on selge, värvitu kuni kollakas lahus.

ORENCIA on saadaval järgnevate pakenditena:

ORENCIA 50 mg süstelahus valge kolviga süstlis

- pakendis on 4 nõelakaitsega süstlit.

ORENCIA 87,5 mg süstelahus helesinise kolviga süstlis

- pakendis on 4 nõelakaitsega süstlit.

ORENCIA 125 mg süstelahus oranži kolviga süstlis

- Pakendis on 1 või 4 süstlit ja mitmikpakendis on 12 süstlit (3 pakendit millest igas on 4).
- pakend milles on 1, 3 või 4 süstlit nõelakaitsega ja mitmikpakend, milles on 12 süstlit nõelakaitsega (3 pakendit millest igas on 4).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Olulised kasutusjuhised. Palun lugege hoolikalt!

KASUTAMINE

ORENCIA 50 mg

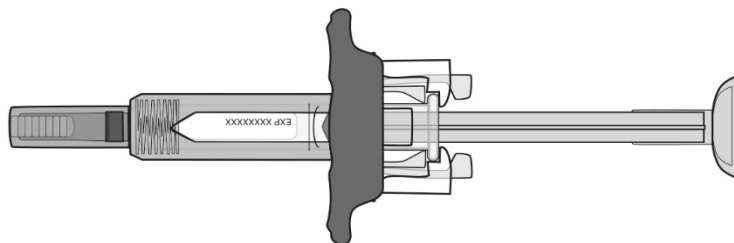
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

süstelahus nõelakaitsega süstlis

Abatsept

Subkutaanne



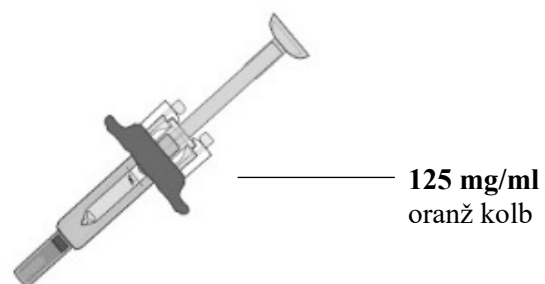
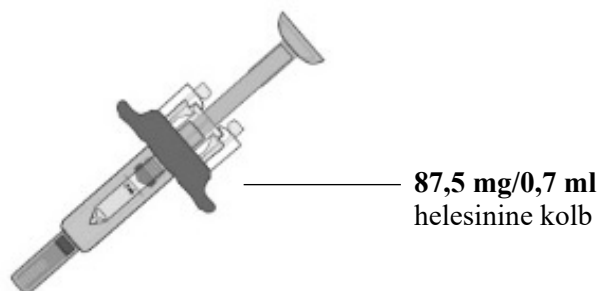
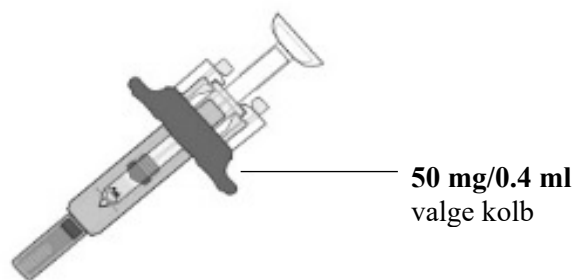
Enne ORENCIA süstli kasutamist lugege läbi järgnevad juhised.

Enne süstli esmakordset kasutamist peab arst, meditsiiniõde või apteeker teile näitama, kuidas seda õigesti kasutada.

Hoidke süstlit kuni kasutamiseni külmkapis. MITTE LASTA KÜLMUDA!

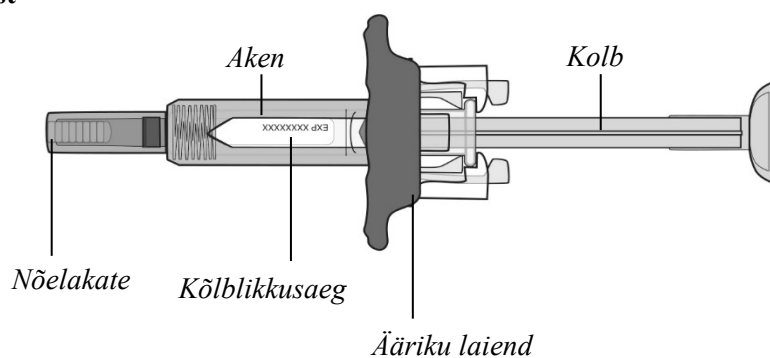
Kui teil on selle toote kohta küsimusi, lugege pakendi infolehte.

ENNE ALUSTAMIST:
Õppige tundma oma süstlit
Süstleid on 3 tüüpi:

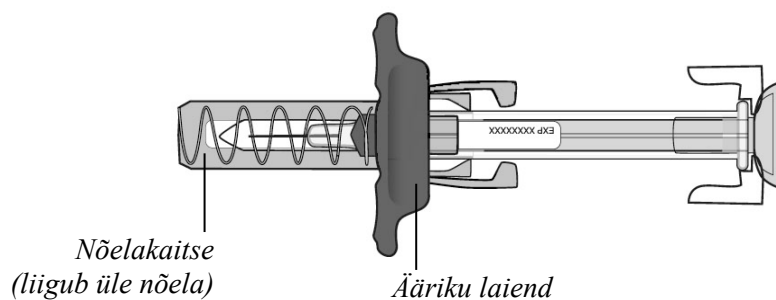


See, millist tüüpi süstli te saate, sõltub teile arsti poolt määratud annusest. Järgnevalt on toodud 125 mg/ml süstel.

Enne kasutamist



Pärast kasutamist



Süstlil on **ääriku laiend**, mis lihtsustab selle hoidmist ja süstimist, ning **nõelakaitse**, mis liigub pärast süstimise lõpetamist automaatselt üle nõela.



ÄRGE eemaldage nõelakatet enne, kui olete süstimiseks valmis.

ÄRGE TÕMMAKE kunagi kolbi tagasi.

ÄRGE PANGE NÕELAKATET TAGASI süstlile, sest see võib nõela kahjustada, painutada või murda.

Hoidke süstlit alati selle korpusest.

Jätkake 1. juhiseiga

1. juhis: ORENCIA süstimiseks ettevalmistamine

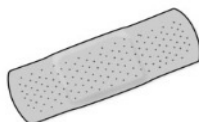
Asetage süstimiseks vajalikud vahendid puhtale tasasele pinnale.

Pakendis on vaid süstel:

- Alkoholiga niisutatud tups



- Plaaster



- Vati- või marlitups



- UltraSafe Passive nõelakaitsega varustatud süstel



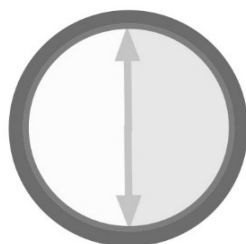
- Teravate esemete konteiner

Laske süstlil soojeneda.

Võtke üks süstel külmkapist välja ja oodake **30 minutit**, et see soojeneks toatemperatuurini.

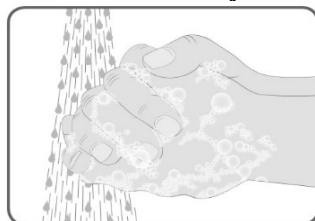
- **Ärge** mitte mingil juhul soojenemist kiirendage (nt mikrolaineahjus või soojas vees).
- **Ärge** eemaldage toatemperatuuril seismise ajal süstlilt nõelakatet.

Oodake



30 minutit

Süstimiseks valmistumisel peske käed korralikult vee ja seebiga.

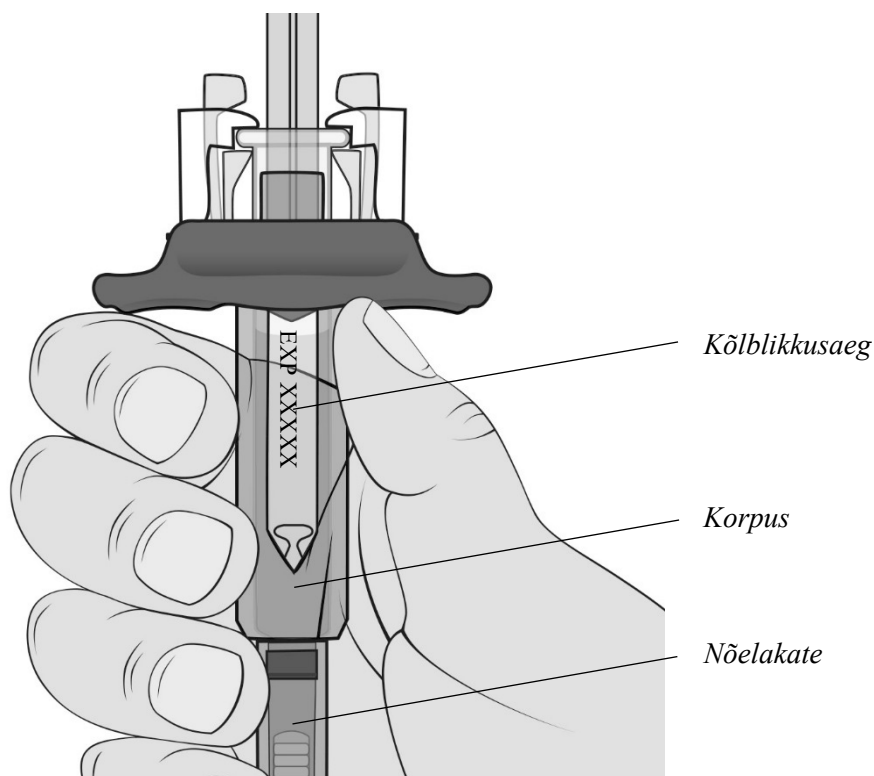


Jätkake 2. juhisega

2. juhise: Süstli vaatlus

Hoidke kinni süstli korpusest nii, et nõelakate on suunatud alla, nagu pildil näidatud.

- Kontrollige sildile trükitud kõlblikkusaega.
Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud.
- Kontrollige süstlit kahjustuste suhtes.
Ärge kasutage süstlit, kui see on mõranenud või murdunud.

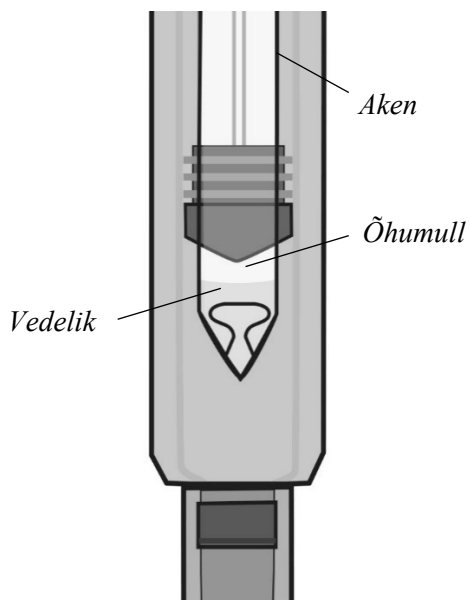


Kontrollige vedelikku

Kontrollige läbi akna süstlis olevat **vedelikku**. See peab olema läbipaistev ja värvitu kuni kahvatukollane.

Võite näha väikest õhumulli. **Ärge** proovige seda eemaldada.

Ärge süstige, kui vedelik on hägune, värvi muutnud või sisaldab osakesi.

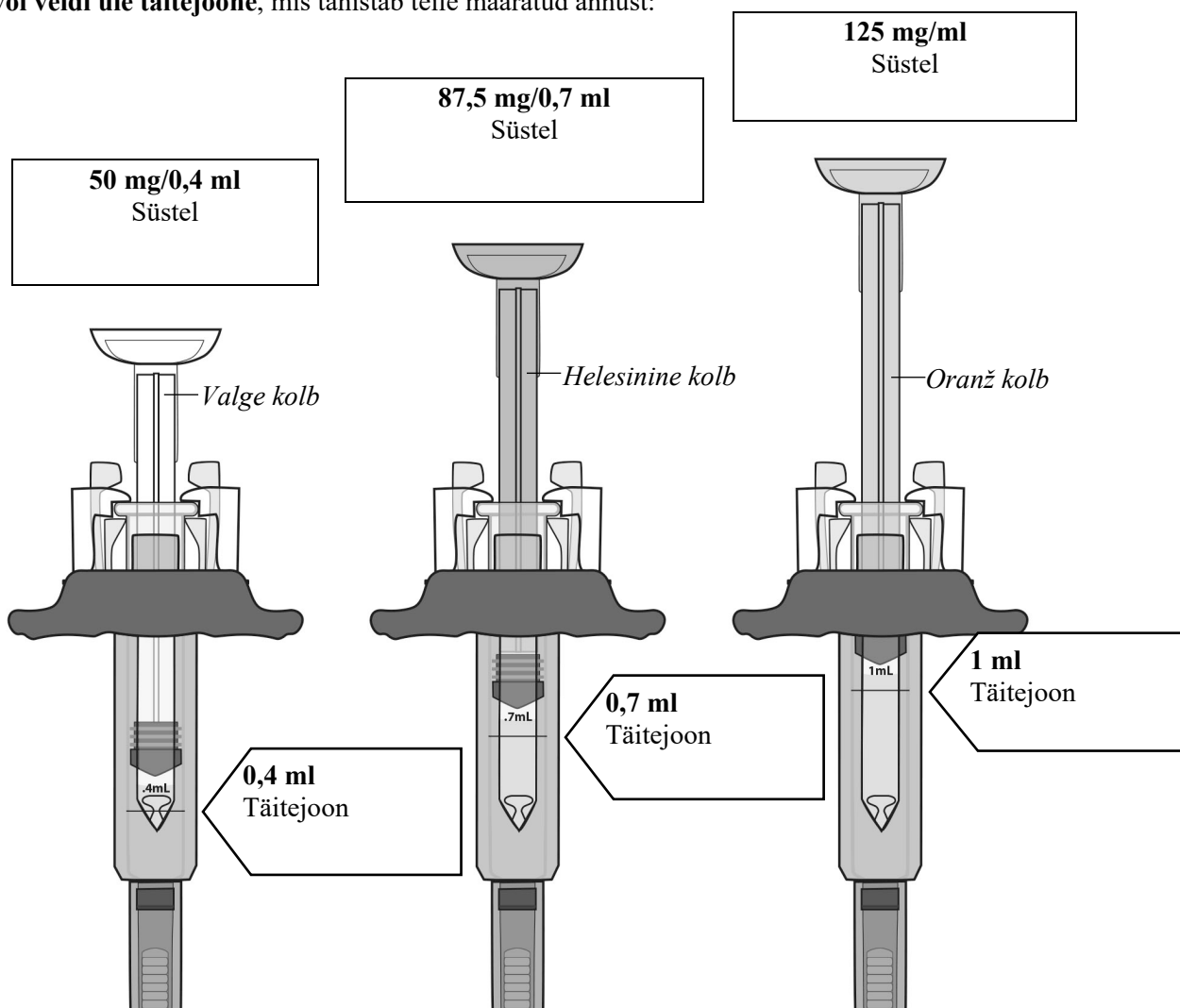


Märkus: pildil on 50 mg süstel

Jätkake 3. juhisega

3. juhis: Kontrollige süstlile märgitud annust

Hoidke süstlit silmade kõrgusel. Vaadake tähelepanelikult, kas süstlis olev vedelikutase on **kohakuti või veidi üle täitejoone**, mis tähistab teile määratud annust:



Ärge kasutage, kui süstlis ei ole õiget vedelikukogust. Edasised juhised saate oma arsti, meditsiiniõe või apteekri käest.

Jätkake 4. juhisega

4. juhis: Süstekoha valimine ja ettevalmistamine

Valige süstekoht kõhupiirkonnas, reite eespinnal või õlavarte välisküljel (ainult juhul, kui ravimit manustab hooldaja).

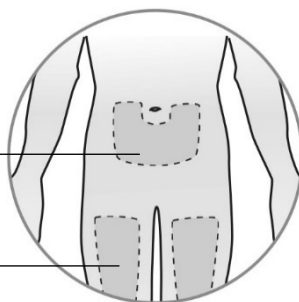
Süstekoha vahetamine

- Nädala jooksul võite kasutada sama kehapiirkonda, kuid valige samas piirkonnas süstimiseks alati erinev koht.
- **Ärge** süstige kohta, kus nahk on õrn, marraskil, punetav, ketendav või kõva.
- **Ärge** süstige armide ega venitusarmide piirkonda.
- Pange kirja süstimise kuupäev, kellaeg ja süstekoht.

Süstimispiirkonnad Süstite ise või süstib hooldaja

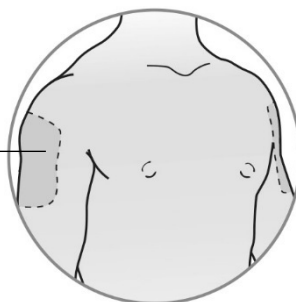
Kõhupiirkonnas peab süstekohta kaugus nabast olema vähemalt 5 cm

Reite eespind



AINULT hooldaja

Õlavarte väliskülg



Puhastage õrnalt süstekoht

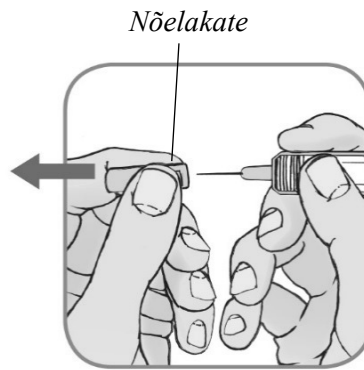
- Pühkige süstekoht üle alkoholis niisutatud tupsuga ja laske nahal kuivada.
- **Ärge** puutuge süstekohta uuesti enne süstimist.
- **Ärge** puhuge puhtale alale.

Eemaldage nõelakate, hoides ühe käega kinni süstli korpusest ja tõmmates teise käega katte otsesuunas ära.

Pärast eemaldamist ei tohi nõelakatet tagasi nõelale asetada. Pärast süstimist võite nõelakatte majapidamisjäätmete hulka visata.

- **Ärge** kasutage süstlit, mis on pärast nõelakatte eemaldamist maha kukkunud.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui nõel on kahjustatud või paindunud.

Märkus: Kui nõela otsas on vedelikutilk, on see normaalne.



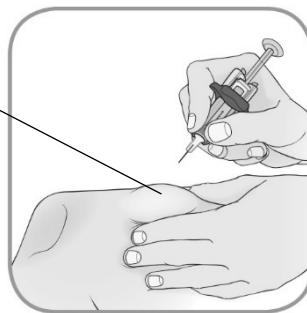
ÄRGE PANGE NÕELAKATET TAGASI süstlile, sest see võib nõela kahjustada.

Jätkake 5. juhisega

5. juhis: ORENCIA annuse süstimine

Hoidke ühe käe pöidla ja nimetissõrmega kinni süstli **korpusest**. Võtke **puhastatud nahk** teise käe sõrmede vahele.

Võtke nahavolt sõrmede vahele

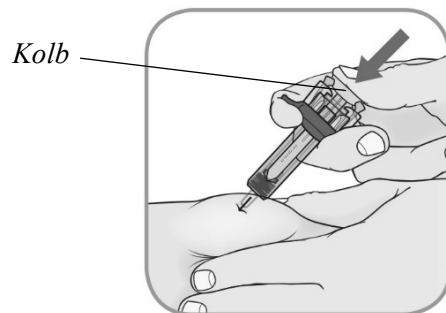


Nõela sisestamine

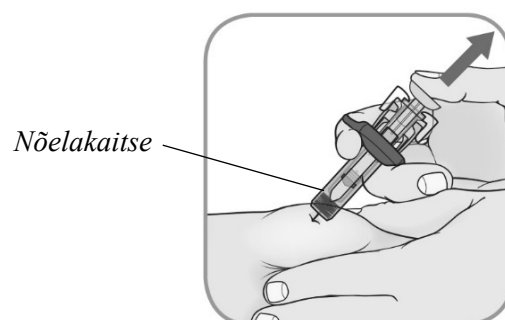
Torgake nõel **ettevaatlikult** 45-kraadise nurga all nahavolti.



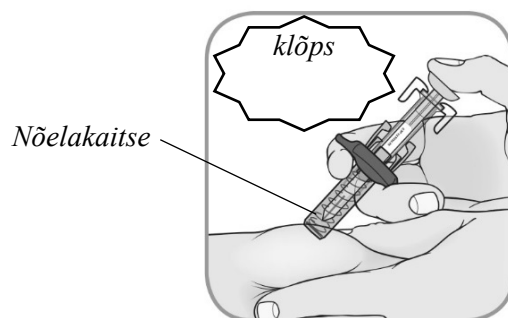
Järgige KÕIKI samme kogu ravimiannuse manustamiseks



Süstimine: suruge kolb pöidlaga nii kaugemale alla kui võimalik.



Nõelakaitse vabastamine: eemaldage põial aeglaselt kolvilt, et nõelakaitse aktiveerida.



Kinnitus: pärast süstimist liigub nõelakaitse üle nõela ja võite kuulda klõpsu.

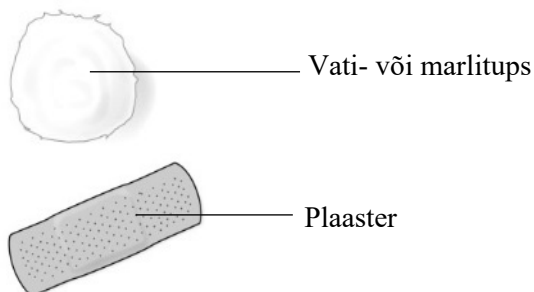
Eemaldage süstel süstekohast ja vabastage nahavolt.

Jätkake 6. juhisega

6. juhis: Pärast süstimist

Süstekoha hooldus:

- Süstekoht võib veidi veritseda. Võite süstekohale suruda vati- või marlitupsu.
- **Ärge** hõõruge süstekohta.
- Vajadusel võite süstekoha katta plaastriga.



Kasutatud süstel visake kohe pärast kasutamist teravate esemete jaoks ette nähtud anumasse. Kui teil tekib küsimusi, esitage need apteekrile.

Lisateavet hävitamise kohta leiate **pakendi infolehest**.

Kui teid süstib hooldaja, peab ka tema süstlit hoolikalt käsitsema, et vältida enda juhuslikku torkamist nõelaga ja ennetada seeläbi võimaliku nakkuse levitamist.

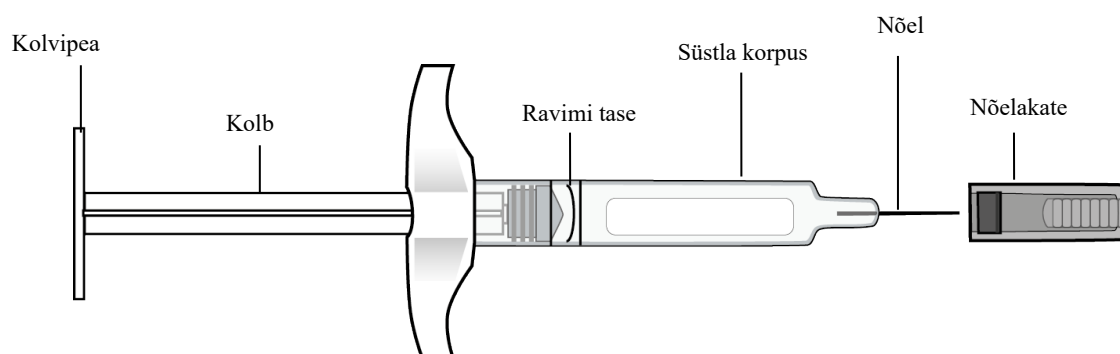
Hoidke ravim ja jäätmekonteiner laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Olulised kasutamishüüsed

Lugege need juhised tähelepanelikult läbi ja täitke need järjekorras juhishaaval.

Teie arst või meditsiiniõde õpetab teile, kuidas ravimit ORENCIA süstliga ise süstida.

Ärge püüdke ise süstida enne, kui olete kindlasti aru saanud, kuidas süstimist ette valmistada ja ravimit süstida. Pärast nõuetekohast koolitust saate end ise süstida või süstida ravimit mõnele teisele isikule (näiteks perekonnaliikmele või sõbrale).



Joonis 1

Juhiseid enne süstla kasutamist

Tehke nii

- ✓ Käsitsege ravimi ORENCIA süstalt ettevaatlikult, eriti teiste inimeste ja laste läheduses.
- ✓ Hoidke süstalt alati selle korpusest.
- ✓ Säilitage kasutamata süstlaid külmikus nende originaalpakendis.
- ✓ Seadke süstimise lisavahendid enne süstimist valmis.
 - ☑ **Lisavahendite kontroll-loend:** alkoholiga immutatud vatitupsud, vatipadjake või marli, kleepplaaster, teravate meditsiinvahendite nõu. Teravate meditsiinvahendite nõud on spetsiaalsed torkekindlad jäätmenõud, mida saab osta paljudest kauplustest.

Ärge nii tehke

- ✗ Ärge eemaldage nõelakatet enne, kui olete süstimiseks valmis.
- ✗ Ärge mis tahes juhul tõmmake kolbi tagasi.
- ✗ Ärge raputage süstalt, sest see võib kahjustada ravimit ORENCIA.
- ✗ ÄRGE pange kasutatud nõelale katet tagasi.

1. JUHIS. Süstla ettevalmistamine

A. Kontrollige pakendil olevat aegumiskuupäeva ja partiinumbrit

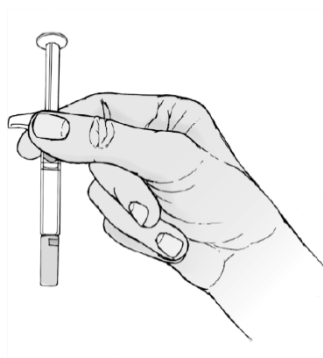
- Aegumiskuupäeva leiate ravimi ORENCIA pakendilt ja igalt süstalt.
- Kui aegumiskuupäev on möödunud, ärge süstlaid kasutage. Kui vajate abi, pöörduge oma arsti või apteekri poole.

B. Laske süstlal soojeneda

- Valige puhta tasase tööpinnaga koht.
- Võtke süstal külmikust välja. Säilitage kasutamata süstlaid külmikus nende originaalpakendis.
- Veenduge, et aegumiskuupäev ja partiiinumber vastavad pakendil esitatud andmetele.
- Kontrollige, et süstlal puuduvad ilmsed kahjustused, kuid **ärge** eemaldage nõelakatet.
- Laske süstlal enne süstimist toatemperatuuril 30–60 minutit soojeneda.
- ✗ Ärge mitte mingil juhul soojenemist kiirendage (nt mikrolaineahjus või soojas vees).

C. Kontrollige süstlas olevat vedelikku

- Hoidke süstalt selle korpusest nii, et kaetud nõel osutab allapoole.



Joonis 2

- Vaadake süstlas olevat vedelikku (joonis 2). Vedelik peab olema läbipaistev kuni kahvatukollane.
- ✗ Ärge süstige, kui vedelik on hägune või värvi muutnud või selles on nähtavaid osakesi.
- Õhumullide olemasolu on normaalne ja neid pole vaja eemaldada. Süstida tuleb kogu süstla sisu.

D. Pange valmis lisavahendid ja hoidke need käeulatuses.

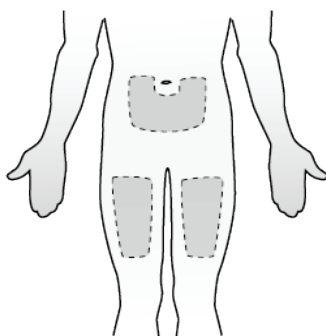
E. Peske käsi põhjalikult seebi ja sooja veega.

2. JUHIS. Süstimiskoha valimine ja ettevalmistamine

Seadke süstal valmis, et seda saaks pärast süstimiskoha ettevalmistamist kohe kasutada.

A. Valige oma kehal süstimiskoht

- Võite kasutada järgmisi kohti:
 - reie esikülge;
 - kõht, v.a 5 cm ala naba ümbruses (joonis 3).



Joonis 3

- Valige iga uue süstimise jaoks erinev süstimiskoht. Võite kasutada sama reit iganädalasteks süstimisteks eeldusel, et iga süstimiskoht on eelmisest süstimiskohast ligikaudu 2,5 cm kaugusel.
- ✗ Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on õrn, marraskil, punetav, kestendav või paks. Vältige armilisi ja venitusjälgedega kohti.

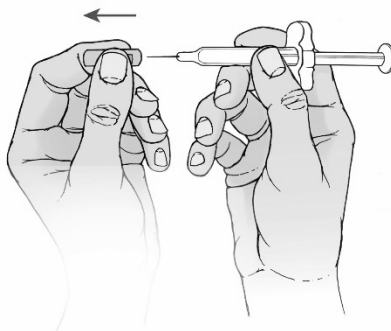
B. Valmistage süstimiskoht ette

- Puhastage süstimiskoht ringjate liigutustega alkoholis immutatud vatitupsu abil.
- Laske nahal enne süstimist kuivada.
 - × **Ärge** puudutage uuesti süstimiskohta enne süstimise lõpetamist.
 - × **Ärge** puhuge puhtale alale.

3. JUHIS. Ravimi ORENCIA süstimine

A. Eemaldage nõelakate ainult siis, kui olete süstimiseks valmis

- Hoidke süstla korpust ühes käes ja tõmmake nõelakate teise käega otsesuunas ära (joonis 4).



Joonis 4

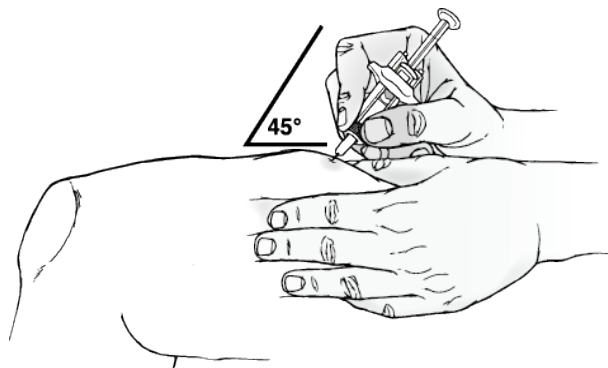
Süstlas olevas vedelikus võib olla väike õhumull. Õhumulli pole vaja eemaldada.

Võite märgata nõelast väljuvat vedelikutilka. See on tavaline ega mõjuta teie doosi.

- × **Ärge** puudutage nõelakatte eemaldamisel süstla kolbi.
- × **Ärge eemaldage nõelakattet enne, kui olete ravimi ORENCIA süstimiseks valmis.**
- × **Ärge** puudutage nõela ega laske sellel kokku puutuda mis tahes pindadega.
- × **Ärge** kasutage süstalt, kui see on ilma nõelakatteta maha kukkunud.
- × **Ärge** pange nõelakattet pärast eemaldamist enam nõelale tagasi.
- × **Ärge** kasutage süstalt kui sellel on nähtavad kahjustuse või paindumise tunnused.

B. Seadke süstla soovitud kohta ja süstige ravimit ORENCIA

- Hoidke süstla korpust ühes käes, pöidla ja nimetissõrme vahel (joonis 5).
 - × **Ärge** vajutage kolvipead enne, kui alustate süstimist.
 - × **Ärge** mis tahes juhul tõmmake kolbi tagasi.
- Pigistage puhastatud koht nahal teise käega õrnalt kokku. Hoidke seda kindlas haardes.
- Sisestage nõel kiire liigutusega 45° nurga all (joonis 5) kokkupigistatud nahavolti.



Joonis 5



Joonis 6

- Lükake kolb pöidlaga alla ja vajutage kindlalt seni, kuni kolb enam edasi ei liigu ja kogu ravim on süstitud (joonis 6).
- Eemaldage nõel nahast ja laske ümbritsevast nahast lahti.
 - × **ÄRGE** pange nõelale katet tagasi.
- Suruge süstimiskohale vatipadjake ja hoidke seal 10 sekundit.
 - × **Ärge** hõõruge süstimiskohta. Kerge veritsus on normaalne.
- Vajaduse korral võite asetada süstimiskohale väikese kleepplaastri.

4. JUHIS. Süstla kasutuselt kõrvaldamine ja arvestuse pidamine

A. Pange kasutatud süstla teravate meditsiinivahendite nõusse).

- Küsige oma arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt teavet riiklike ja kohalike eeskirjade kohta, mis käsitlevad nõelu sisaldavate meditsiinitoodete nõuetekohast kõrvaldamist.
- ✓ Hoidke teravate meditsiinivahendite nõud **alati** lastele ja loomadele kättesaamatus kohas.
- × **Ärge** visake kasutatud süstlaid majapidamisjäätmete prügi hulka või ringlussevõtu kontaineritesse.

B. Pidage süstimise kohta arvestust

- Märkige üles kuupäev, kellaeg ja süstitud koht kehal. Kasulik võib olla ka süstimisega seotud mis tahes küsimuste või murede üleskirjutamine, et saaksite nendega pöörduda oma arsti, meditsiiniõe või apteekri poole.

Ravimeid ei tohi visata kanalisatsiooni ega majapidamisjäätmete hulka. Küsige apteekrit nõu, kuidas kõrvaldada ravimid, mida pole enam vaja. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Pakendi infoleht: teave patsiendile
ORENCIA 125 mg süstelahus pen-süstlis
abatatsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ORENCIA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ORENCIA kasutamist
3. Kuidas ORENCIA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ORENCIA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ORENCIA ja milleks seda kasutatakse

ORENCIA sisaldab toimeainet abatatsept, see on rakukultuuris toodetud valkaine. ORENCIA vähendab immuunsüsteemi rünnakut normaalse koe vastu mõjutades immuunrakke (nn T-lümfotsüüte), mis osalevad reumatoidartriidi kujunemises. ORENCIA moduleerib selektiivselt T rakkude aktivatsiooni, need on seotud immuunsüsteemi põletikulise vastusega.

ORENCIA't kasutatakse täiskasvanutel reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi raviks.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on pikaajalise kuluga progresseeruv haigus, mis ilma ravita võib põhjustada tõsiseid tagajärgi nagu liigese kahjustused, süvenev puue ja raskused igapäevaste tegemistega hakkamasaamisel. Organismi immuunsüsteem ründab reumatoidartriidiga inimestel terveid kudesid tekitades liigesvalu ja -turseid. See võib põhjustada kahjustusi liigestes. Reumatoidartriit (RA) mõjutab patsiente erinevalt. Enamusel patsientidest arenevad liigesesümptomid astmeliselt mitme aasta jooksul. Sellele vaatamata võib mõnel patsiendil areneda RA kiirelt ning samas mõnel võib areneda RA vaid piiratud aja jooksul ning seejärel püsida vaibefaasis. RA on tavaliselt krooniline (pikaegne), progresseeruv haigus. See tähendab et isegi ravi saades, sõltumata kas teil on sümptomid, võib RA jätkata liigeste kahjustamist. Õige raviplaani leidmisel saate te aeglustada haigusprotsesside arengut, mis omakorda aitab kaugtulemusena vähendada liigeste kahjustusi, valu ja väsimust ning parandada üldist elukvaliteeti.

ORENCIA't kasutatakse mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks, kui teiste haigust modifitseerivate ravimite toime või teise rühma kuuluvate ravimite, nn tuumori nekroosi faktori (TNF) blokaatorite toime ei ole piisav. Seda kasutatakse koos ravimiga metotreksaat.

ORENCIA't võib kasutada ka koos metotreksaadiga väga aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks, kui varem ei ole metotreksaadiga ravi saadud.

ORENCIA't kasutatakse:

- liigeskahjustuste pidurdamiseks,
- füüsilise toimetuleku parandamiseks.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis tavaliselt kaasneb põletikulise nahahaiguse psoriaasiga. Kui teil on aktiivne psoriaatiline artriit, manustatakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui nende ravimite toime ei ole piisav, võidakse teile määrata ravi ORENCIA'ga, et:

- vähendada haigusnähtusid ja sümptomeid;
- aeglustada luu- ja liigesekahjustuse teket;
- parandada füüsilist funktsiooni ja igapäevaste tegevuste sooritamise võimet.

ORENCIA't kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks üksinda või kombinatsioonis metotreksaadiga.

2. Mida on vaja teada enne ORENCIA kasutamist

Ärge kasutage ORENCIA't

- kui olete abatasepti või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- **kui teil on raske, ravile mittealluv nakkus**, ei tohi ravi ORENCIA'ga alustada. Infektsioon võib suurendada ORENCIA tõsiste kõrvaltoimete ilmnemise ohtu.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- **kui teil tekib allergiline reaktsioon** nagu näiteks raskustunne rinnus, hingeldus, raske peapööritus või kokkuvajumise tunne, naha tursumine või lööve **võtke koheselt ühendust arstiga**.
- **oluline on rääkida arstile, kui teil on mistahes infektsioon**, sealhulgas ka vana piirdunud nakkus, kui te saate kergesti nakkusi või **kui teil peaks olema mõni infektsioonisümpptom (nt palavik, haiglane enesetunne, probleemid hammastega)**. ORENCIA võib nõrgendada organismi vastupanuvõimet nakkustele ja ravi võib teid muuta vastuvõtlikumaks infektsioonile või muuta olemasoleva infektsiooni raskemaks.
- **kui teil on tuberkuloos (TBC)** või tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, vähene palavik), **rääkige sellest oma arstile**. Enne ORENCIA kasutamist teeb arst vajalikud uuringud ja nahatestid tuberkuloosi välistamiseks.
- **kui teil on viiruslik hepatiit**, rääkige sellest oma arstile. Enne ORENCIA kasutamist teeb arst vajalikud uuringud hepatiidi välistamiseks.
- **kui teil on vähk**, siis peab arst otsustama, kas ORENCIA't võib kasutada.
- **kui teid on hiljuti vaktsineeritud** või kaitsesüstimine on plaanis. Kui kasutate ORENCIA't ei tohi mõnda vaktsiini manustada. **Enne mistahes kaitsesüstimist pidage nõu oma arstiga**. Teatud vaktsiinid võivad põhjustada vaktsiinist infektsioone. Teie lapsel võib esineda kõrgem risk selliste infektsioonide tekkeks ligikaudu 14 nädala jooksul pärast viimast teile manustatud abatasepti annust kui te saite raseduse ajal ORENCIA ravi. Väga oluline on rääkida lapse arstile ja teistele meditsiinitöötajatele kui te saite raseduse ajal ORENCIA ravi, et nad teaksid otsustada, kas teie last tohib vaktsineerida.

Arst võib võtta vereproovi verenaütajate hindamiseks.

Lapsed ja noorukid

Alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole pen-süstlis ORENCIA süstelahust uuritud. Seetõttu ei soovitata pen-süstlis ORENCIA süstelahust sellistel patsientidel kasutada.

ORENCIA infusioonilahuse kontsentradi pulber on saadaval lastele alates 6 aasta vanusest.

ORENCIA süstelahus süstlis on saadaval lastele alates 2 aasta vanusest.

Muud ravimid ja ORENCIA

Teatage oma arstile, kui kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid.

ORENCIA't ei tohi kasutada koos teiste bioloogiliste reumatoidartriidi ravimitega, sealhulgas TNF blokaatoritega nagu adalimumabi, etanertsepti ja infliksimabiga, andmeid soovitamaks manustamist koos anakinra ja rituksimabiga on ebapiisavalt.

ORENCIA't võib kasutada koos teiste ravimitega, mida reumatoidartriidi ravis tavaliselt kasutatakse, näiteks glükokortikosteroidide või valuvaigistitega, sealhulgas mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega nagu ibuprofeen või diklofenak.

Kui kasutate ORENCIA't, küsige enne mistahes muu ravimi võtmist nõu oma arstilt või apteekrilt.

Rasedus ja imetamine

ORENCIA mõju rasedusele ei ole teada, seega ärge kasutage ORENCIA't raseduse ajal kui arst pole seda soovitanud.

- kui te olete rasedumisvõimeline naine, peaksite ravi ajal ORENCIA'ga ja kuni 14 nädalat pärast selle viimast annust kasutama usaldusväärseid rasedumisvastaseid vahendeid (kontratseptiive). Arst soovib teile asjakohase sobiva meetodi rasedumise vältimiseks.
- kui rasedute ORENCIA kasutamise ajal, rääkige oma arstile.

Kui te saite raseduse ajal ORENCIA ravi võib teie lapsel esineda kõrgem risk infektsioonide tekkeks. Väga oluline on rääkida lapse arstile ja teistele meditsiinitöötajatele, et te saite raseduse ajal ORENCIA ravi, enne kui teie last vaktsineeritakse (rohkem informatsiooni selle kohta on lõigus vaktsineerimise kohta).

Ei ole teada, kas ORENCIA eritub rinnapiima. **Peate lõpetama rinnaga toitmise** kui saate raviks ORENCIA't ning kuni 14 nädalat pärast selle viimast annust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ORENCIA ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise või masinate käsitlemise võimekust. Ärge juhtige autot ega käsitlege mingeid masinaid kui tunnete end pärast ORENCIA manustamist väsinuna või haiglaselt.

ORENCIA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas ORENCIA't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

ORENCIA't tuleb manustada nahaaluse süstena (subkutaanselt).

Soovitatav annus

Reumatoidartriidi või psoriaatilise artriidi korral täiskasvanutele soovitatav ORENCIA annus on 125 mg abatasepti nädalas sõltumata kehakaalust.

Teie arst võib alustada ORENCIA ravi infusioonilahuse kontsentraadi pulbrist valmistatud infusiooni ühekordse manustamisega (manustatakse veeni, tavaliselt käsivarrel 30 minuti jooksul) või ilma selleta. Kui ravi alustatakse infusiooni ühekordse manustamisega, tuleb ORENCIA esimene subkutaanne annus manustada samal päeval infusiooniga, sellele järgnevalt manustatakse subkutaanselt 125 mg üks kord nädalas.

ORENCIA't võib kasutada üle 65 aasta vanustel täiskasvanutel ilma annust muutmata.

Kui te juba saate ORENCIA intravenooset ravi ning soovite üle minna ORENCIA subkutaansele manustamisele, tuleb järgmisel intravenoosse manustamise korral see asendada subkutaanse süstega, mille järgselt tuleb ORENCIA't subkutaanselt manustada üks kord nädalas.

Arst räägib teile, kui kaua peab ravi jätkuma ning milliseid teisi ravimeid (sh vajadusel teisi haigust modifitseerivaid ravimeid) peaksite kasutama, kui saate ka ORENCIA't.

Ravi alustamisel süstib ORENCIA't kas arst või meditsiiniõde. Hiljem võite koos arstiga otsustada, kas saate ise enda süstimisega hakkama. Sel juhul õpetatakse teile kuidas endale ise ORENCIA't süstida.

Rääkige oma arstiga, kui teil on küsimusi enese süstimise kohta. Üksikasjalikud juhised ORENCIA ettevalmistamise ja manustamise kohta leiate selle infolehe lõpust (vt "**Olulised kasutamishüüesid**").

Kui te kasutate ORENCIA't rohkem kui ette nähtud

Kui see peaks juhtuma, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kes jälgib teid võimalike kõrvaltoimete märkide või sümptomite osas ning määrab vajadusel ravi vastavalt sümptomitele.

Kui te unustate ORENCIA't kasutada

Kirjutage üles järgmise manustamise aeg. Väga oluline on manustada ORENCIA't täpselt arsti ettekirjutuse kohaselt. Kui unustate oma annuse, millal ORENCIA't oleks tulnud manustada, kuni kolmeks päevaks, manustage see kohe ning edasi jätkake manustamist varasema ajakava järgi. Kui te unustasite manustamise kauemaks kui kolm päeva, võtke ühendust oma arstiga, kes ütleb, millal järgmine annus manustada.

Kui te lõpetate ORENCIA kasutamise

Otsus ORENCIA kasutamine lõpetada tuleks eelnevalt läbi arutada oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, **pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.**

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Nagu allpool loetletud, on ORENCIA kõige tavalisemad kõrvaltoimed ülemiste hingamisteede nakkused (sealhulgas nina ja kurgu infektsioonid), peavalu ja iiveldus. ORENCIA võib põhjustada tõsisemaid, ravi vajavaid kõrvaltoimeid.

Võimalikud tõsisemad kõrvaltoimed on tõsisemad infektsioonid, pahaloomulised kasvaja ja allergilised reaktsioonid, nagu loetletud allpool.

Rääkige otsekohe oma arstiga kui märkate mõnda järgnevatest:

- raske nahalööve, nõgestõbi või mõni muu allergilise reaktsiooni näht
- tursed näol, kätel või labajalgadel
- raskendatud hingamine või neelamine
- palavik, kestev köha, kaalukaotus, loidus.

Rääkige esimesel võimalusel oma arstiga kui märkate mõnda järgnevatest:

- haiglane olek, probleemid hammastega, põletustunne urineerimisel, valulik lööve nahal, valulikud villid nahal, köha

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla ka allpool toodud kõrvaltoimete tunnuseks, neid kõiki on esinenud täiskasvanutel ORENCIA kliinilistes uuringutes.

Kõrvaltoimete loetelu:

Väga sagedad (esineb enam kui ühel kasutajal 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioon (sealhulgas nina, kurgu ja ninakõrvalkoobaste infektsioon).

Sagedad (esineb kuni ühel kasutajal 10-st):

- kopsupõletik, uroinfektsioonid, valulikud nahavillid (herpes), gripp
- peavalu, peapööritus
- kõrge vererõhk
- köha
- kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, haavandid suus, oksendamine
- nahalööve
- kurnatus, nõrkus, reaktsioon süstekohal
- maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded.

Aeg-ajalt (esineb kuni ühel kasutajal 100-st):

- hambapõletik, küünte seenhaigus, lihaspõletik, vereringe infektsioon, mäda kogunemine naha alla, neeru infektsioon, kõrvapõletik
- valgete vereliblede arvu vähenemine
- nahavähk, nahatüükad
- vereliistakute arvu vähenemine
- allergilised reaktsioonid
- depressioon, ängistus, unehäired
- migreen
- tundetud
- silmakuivus, nägemise nõrgenemine
- silmapõletik
- südame kloppimine, südame kiire rütm, südame aeglane rütm
- madal vererõhk, kuumad hood, veresoonte põletik, õhetus
- raskendatud hingamine, vilistav hingamine, õhupuudus, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) ägenemine
- kurgupitsitus
- nohu
- kergesti tekkivad sinised laigud, kuiv nahk, psoriaas, nahapunetus, liigne higistamine, akne
- juuste väljalangemine, sügelus, nõgestõbi
- valulikud liigesed
- valu jäsemetes
- menstruatsiooni ärajäämine, ülemäärane menstruatsioon
- gripitaoline haigus, kehakaalu suurenemine, infusiooniga seotud reaktsioonid.

Harva (esineb kuni ühel kasutajal 1000-st):

- tuberkuloos
- emaka, munajuhade ja/või munasarjade põletik
- seedetrakti infektsioon
- verevähk, kopsuvähk

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ORENCIA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast kõlblik kuni (EXP). Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta.

Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda. Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus on hägune või värvi muutnud või kui lahuses on suured osakesed. Lahus peab olema selge või kergelt kollakas.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ORENCIA sisaldab

- Toimeaine on abatatsept.
- Iga pen-süstel sisaldab 125 mg abatatsepti ühes milliliitris.
- Teised abiained on sahharoos, poloksameer 188, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, veevaba dinaatriumfosfaat ja süstevesi (vt lõik 2 ORENCIA sisaldab naatriumi).

Kuidas ORENCIA välja näeb ja pakendi sisu

ORENCIA süstelahus on selge, värvitu kuni kollakas lahus ClickJect pen-süstlis.

ORENCIA on saadaval järgnevate pakenditena:

- pakend milles 4 pen-süstlit ja mitmikpakend, milles on 12 pen-süstlit (3 pakendit millest igas on 4).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Olulised kasutusjuhised. Palun lugege hoolikalt!

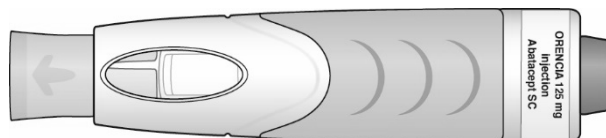
KASUTAMINE

ORENCIA (abatsept)

Pen-süstel ClickJect

125 mg, süstelahus

subkutaanne



Enne pen-süstli ClickJect kasutamist lugege need juhised läbi.

Enne pen-süstli ClickJect esmakordset kasutamist peab teie tervishoiutöötaja teile näitama, kuidas seda õigesti kasutada.

Hoidke süstlit kuni kasutamiseni külmkapis. **MITTE LASTA KÜLMUDA!**

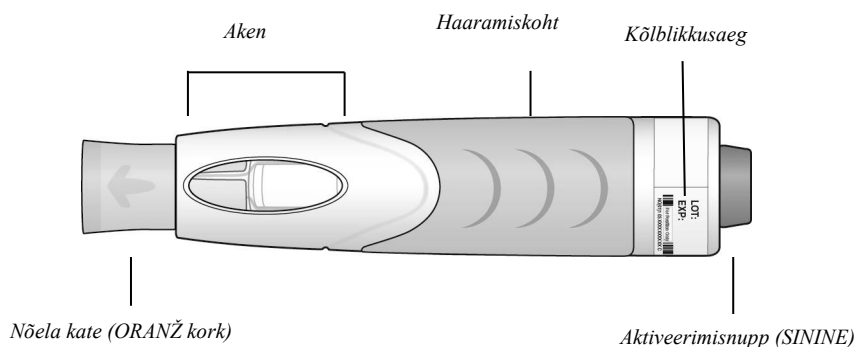
Kui teil on selle toote kohta küsimusi, lugege pakendi infolehte.

ENNE ALUSTAMIST

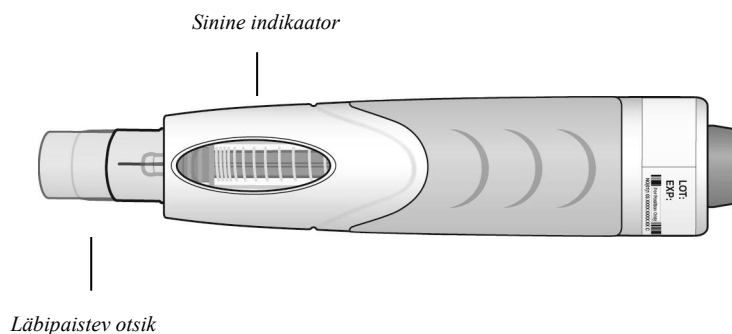
Õppige tundma pen-süstlit ClickJect

- Süstel manustab ravimi automaatselt. Kui süst on tehtud, sulgub läbipaistev otsik ümber nõela ja nõel tõmmatakse nahast välja.
- **ÄRGE eemaldage oranži nõelakatet enne, kui olete süstimiseks valmis.**

Enne kasutamist



Pärast kasutamist



Asetage süstimiseks vajalikud vahendid puhtale tasasele pinnale (pakendis on vaid pen-süstel ClickJect).

- Alkoholi niisutatud tups
- Plaaster
- Vati- või marlitups

- pen-süstel ClickJect
- Anum teravate esemete jaoks

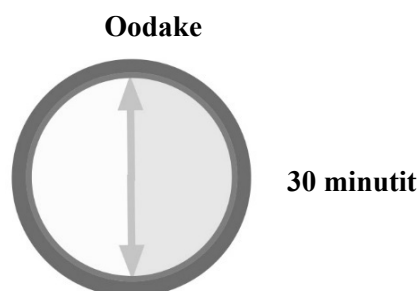
Jätkake 1. etapiga

1. Süstli CLICKJECT ETTEVALMISTAMINE

Laske süstlil ClickJect soojeneda.

Eemaldage üks süstel külmikust ja laske sellel **30 minutit** toatemperatuuril seista (umbes 25 °C).

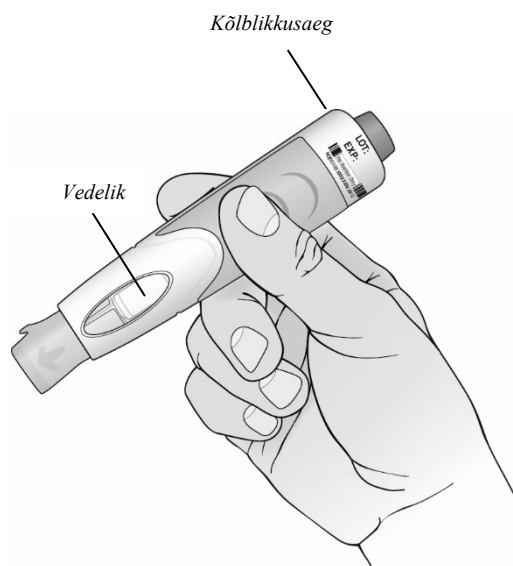
ÄRGE eemaldage toatemperatuuril seismise ajal süstlilt nõelakatet.



Süstimiseks valmistumisel peske käed korralikult vee ja seebiga.

Vaadake pen-süstel ClickJect üle.

- **Kontrollige sildile trükitud kõlblikkusaega.**
ÄRGE kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud.
- **Kontrollige süstlit kahjustuste suhtes.**
ÄRGE kasutage süstlit, kui see on pragunenud või murdunud.
- **Kontrollige vedelikku läbi akna.** Vedelik peab olema läbipaistev kuni kahvatukollane. Võite näha väikest õhumulli. Seda ei pea eemaldama.
ÄRGE süstige, kui vedelik on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi.



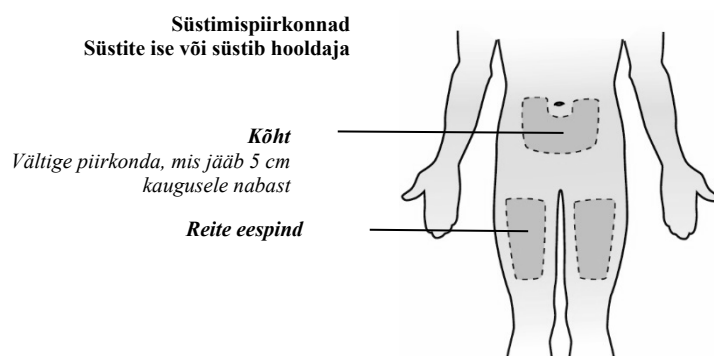
Jätkake 2. etapiga

2. SÜSTIMISEKS VALMISTUMINE

Valige süstimiskoht kas kõhul või reie eespinnal.

Nädala jooksul võite kasutada sama kehapiirkonda, kuid valige samas piirkonnas süstimiseks alati erinev koht.

ÄRGE süstige kohta, kus nahk on õrn, marraskil, punetav, kestendav või parkunud. Vältige armilisi ja venitusjälgedega kohti.

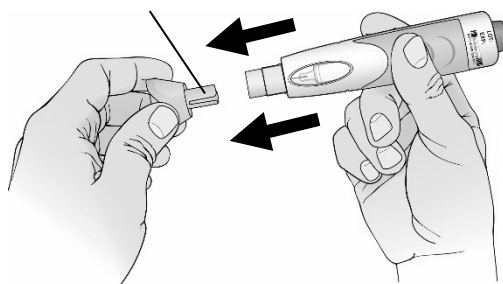


Puhastage ettevaatlikult süstekoht alkoholis niisutatud tupsuga ja laske nahal kuivada.

Tõmmake oranž nõelakate OTSE ära.

- **ÄRGE** keerake nõelakatet.
- **ÄRGE** pange süstlile korki peale.
Pärast süstimist võite korki majapidamisjätmete hulka visata.
- **ÄRGE** kasutage süstlit, kui see pärast korki eemaldamist maha kukub.
Kui nõela otsas on vedelikutilk, on see normaalne.

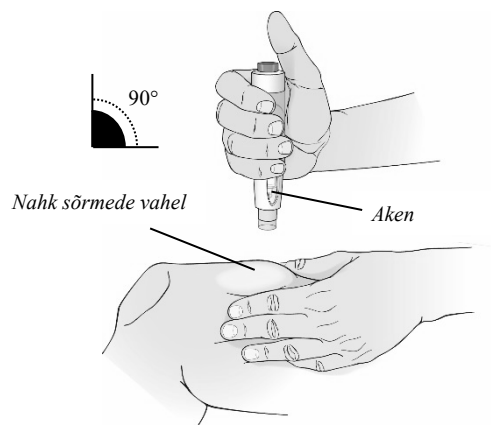
Tõmmake nõelakate otse ära



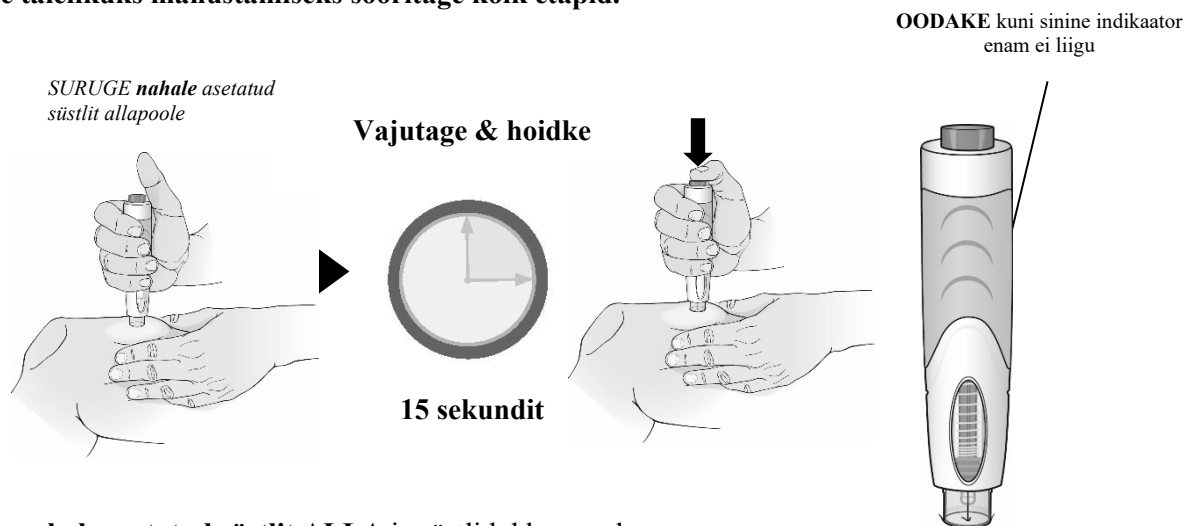
Jätkake 3. etapiga

3. RAVIMIANNUSE SÜSTIMINE

Hoidke süstlit ClickJect nii, et näete **akent**, ja nii, et süstel oleks süstekoha suhtes 90-kraadise nurga all. Võtke puhastatud nahk ettevaatlikult teise käe sõrmede vahele.



Annuse täielikuks manustamiseks sooritage kõik etapid.



Suruge nahale asetatud süstlit **ALLA** ja süstli lukk avaneb.

Vajutage nuppu, **HOIDKE** seda 15 sekundit all **JA** vaadake süstli akent.

- Süstimine algab klõpsatusega.
- Annuse täielikuks manustamiseks hoidke süstlit 15 sekundit paigal **JA** oodake, kuni sinine indikaator aknas enam ei liigu.

Eemaldage pen-süstel ClickJect süstekohalt, tõstes selle otse üles. Kui eemaldate süstli nahalt, sulgub läbipaistev otsik ümber nõela. Laske nahk sõrmede vahelt lahti.

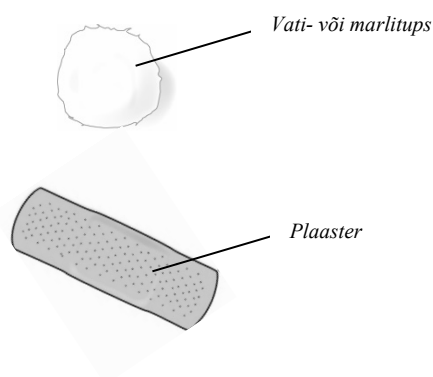
Jätkake 4. etapiga

4. PÄRAST SÜSTIMIST

Süstekoha hooldus

- Süstekoht võib veidi veritseda. Võite süstekohale suruda vati- või marlitupsu.

- **ÄRGE** hõõrüge süstekohta.
- Vajaduse korral võite süstekoha katta väikese plaastriga.



Kasutatud pen-süstel ClickJect visake kohe pärast kasutamist teravate esemete jaoks ette nähtud anumasse. Kui teil tekib küsimusi, esitage need apteekrile.

- **ÄRGE** pange kasutatud süstlile korki peale.

Lisateavet hävitamise kohta leiate pakendi infolehest.

Kui teid süstib hooldaja, peab ka tema süstlit hoolikalt käsitsema, et vältida enda juhuslikku torkamist nõelaga ja ennetada seega võimaliku nakkuse levitamist.

Hoidke süstel ja jäätmeanum lastele kättesaamatus kohas.

Märkige kuupäev, kellaaeg ja süstekoht.