PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 250 mg abatacepta.
Nakon rekonstitucije, jedan ml sadrži 25 mg abatacepta.

Abatacept je fuzijski protein proizveden tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

natrij: 0,375 mmol (8,625 mg) po bočici

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Prašak je bijeli do bjelkasti, cjelovit ili rascjepkan kolačić.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

ORENCIA je, u kombinaciji s metotreksatom, indicirana za:
- liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodnu terapiju jednim ili više lijekova koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD), uključujući metotreksat (MTX) ili inhibitor faktora nekroze tumora (TNF)-alfa.
- liječenje izrazito aktivne i progresivne bolesti u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

Tijekom kombiniranog liječenja abataceptom i metotreksatom pokazana je redukcija progresije oštećenja zglobova i poboljšanje fizičke funkcije.

Psorijatični artritis

ORENCIA je, sama ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indicirana za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa (PsA) u odraslih bolesnika u kojih odgovor na prethodnu terapiju DMARD-ovima, uključujući MTX, nije bio dovoljno dobar i kojima nije potrebna dodatna sistemska terapija za psorijatične kožne lezije.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

ORENCIA je u kombinaciji s metotreksatom indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa (pJIA) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodno liječenje DMARD-ovima.

ORENCIA se može primjenjivati kao monoterapija u slučaju nepodnošenja metotreksata ili kada liječenje metotreksatom nije prikladno.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa odnosno poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa.

Ako se odgovor na abatacept ne postigne unutar 6 mjeseci liječenja, treba razmisliti o nastavku liječenja (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Reumatoidni artritis

Odrasli
Lijek se primjenjuje u obliku 30-minutne intravenske infuzije u dozi navedenoj u Tablici 1. Nakon početne primjene, ORENCIA se treba primijeniti 2 i 4 tjedna nakon prve infuzije te svaka 4 tjedna nakon toga.

Tablica 1: Doza lijeka ORENCIA[a]

Tjelesna težina bolesnika	Doza	Broj bočica[b]
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg do ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

[a] približno 10 mg/kg.
[b] Iz jedne bočice može se primijeniti 250 mg abatacepta.

Nije potrebno prilagođavati dozu kada se ovaj lijek koristi u kombinaciji s drugim DMARD-ovima, kortikosteroidima, salicilatima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) ili analgeticima.

Psorijatični artritis

Odrasli
Lijek se primjenjuje u obliku 30-minutne intravenske infuzije u dozi navedenoj u Tablici 1. Nakon početne primjene, ORENCIA se treba primijeniti 2 i 4 tjedna nakon prve infuzije te svaka 4 tjedna nakon toga.

Pedijatrijska populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza lijeka ORENCIA u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 6 do 17 godina koji teže manje od 75 kg iznosi 10 mg/kg, a izračunava se na temelju tjelesne težine bolesnika kod svake primjene. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 75 kg ili više lijek ORENCIA treba primjenjivati prema režimu doziranja za odrasle, no ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 1000 mg. ORENCIA se primjenjuje u obliku 30-minutne intravenske infuzije. Nakon početne primjene, ORENCIA se treba primijeniti 2 i 4 tjedna nakon prve infuzije, a zatim svaka 4 tjedna.

Sigurnost i djelotvornost lijeka ORENCIA za intravensku primjenu u djece mlađe od 6 godina nisu ispitane te se stoga intravenska primjena lijeka ORENCIA ne preporučuje kod djece mlađe od 6 godina.

Za liječenje pJIA-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 ili više godina dostupna je ORENCIA otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki za supkutanu primjenu (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ORENCIA otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki).

Posebne populacije

Stariji bolesnici
Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega i jetre
ORENCIA nije ispitivana u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Za intravensku primjenu.
Cjelokupnu, potpuno razrijeđenu otopinu lijeka ORENCIA treba primijeniti tijekom razdoblja od 30 minuta, a mora se primjenjivati pomoću infuzijskog seta sa sterilnim, nepirogenim filtrom koji minimalno veže proteine (veličina pora od 0,2 do 1,2 μm). Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teške i nekontrolirane infekcije poput sepse i oportunističkih infekcija (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kombinacija s TNF-inhibitorima

Iskustvo s primjenom abatacepta u kombinaciji s TNF-inhibitorima je ograničeno (vidjeti dio 5.1). U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima je u bolesnika liječenih kombinacijom TNF-inhibitora i abatacepta zabilježen porast broja ukupnih infekcija i ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su primali TNF-inhibitore i placebo (vidjeti dio 4.5). Ne preporučuje se primjena abatacepta u kombinaciji s TNF-inhibitorima.

Kod prijelaza s terapije TNF-inhibitorom na lijek ORENCIA bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi infekcije (vidjeti dio 5.1, ispitivanje VII).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije prijavljene su manje često kod primjene abatacepta u kliničkim ispitivanjima kada se nije zahtijevalo prethodno liječenje radi sprečavanja alergijskih reakcija (vidjeti dio 4.8). Anafilaksija ili anafilaktoidne reakcije mogu se pojaviti nakon prve infuzije i mogu biti opasne po život. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je slučaj anafilaksije sa smrtnim ishodom nakon prve infuzije lijeka ORENCIA. U slučaju ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, intravenska ili supkutana primjena lijeka ORENCIA mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuća terapija, a liječenje lijekom ORENCIA mora se trajno obustaviti.

Učinci na imunosni sustav

Lijekovi koji djeluju na imunosni sustav, uključujući lijek ORENCIA, mogu utjecati na obranu domaćina protiv infekcija i zloćudnih bolesti kao i na odgovor organizma na cijepljenje.

Istodobna primjena lijeka ORENCIA s biološkim imunosupresivnim ili imunomodulatornim lijekovima može pojačati učinke abatacepta na imunosni sustav (vidjeti dio 4.5).

Infekcije
Kod primjene abatacepta prijavljene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu i pneumoniju (vidjeti dio 4.8). Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Mnoge ozbiljne infekcije javile su se u bolesnika na istodobnoj imunosupresivnoj terapiji, koja ih je, uz postojeću bolest, mogla dodatno predisponirati za infekcije. Ne smije se započinjati liječenje lijekom ORENCIA u bolesnika s aktivnim infekcijama dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Liječnici moraju s oprezom razmatrati primjenu lijeka ORENCIA u bolesnika s anamnezom rekurentnih infekcija ili podležećim stanjima koja mogu predstavljati predispoziciju za infekcije. Bolesnike koji tijekom liječenja lijekom ORENCIA razviju novu infekciju treba pomno nadzirati. Primjena lijeka ORENCIA mora se prekinuti ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju.

U pivotalnim placebom kontroliranim ispitivanjima nije opažen povećan broj slučajeva tuberkuloze; međutim, u svih bolesnika liječenih lijekom ORENCIA proveden je test na tuberkulozu. Sigurnost primjene lijeka ORENCIA u osoba s latentnom tuberkulozom nije poznata. U bolesnika koji su primali lijek ORENCIA prijavljeni su slučajevi tuberkuloze (vidjeti dio 4.8). Prije uvođenja lijeka ORENCIA bolesnike treba testirati na latentnu tuberkulozu. Treba uzeti u obzir i postojeće medicinske smjernice.

Antireumatska terapija povezuje se s reaktivacijom hepatitisa B. Stoga prije započinjanja terapije lijekom ORENCIA treba obaviti testiranje na virusni hepatitis sukladno objavljenim smjernicama.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)
Slučajevi PML-a prijavljeni su uglavnom u bolesnika koji su primali abatacept u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima. PML može biti smrtonosan i treba ga uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi u imunosuprimiranih bolesnika s novonastalim neurološkim, psihijatrijskim i kognitivnim simptomima ili pogoršanjem tih simptoma. Pojave li se tijekom terapije lijekom ORENCIA simptomi koji upućuju na PML, treba prekinuti primjenu lijeka ORENCIA i započeti odgovarajuće dijagnostičke postupke.

Zloćudne bolesti
U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima učestalost zloćudnih bolesti iznosila je 1,2 % u bolesnika liječenih abataceptom, a 0,9 % u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s postojećom zloćudnom bolešću nisu bili uključeni u ta klinička ispitivanja. U ispitivanjima kancerogenosti na miševima opažen je porast broja limfoma i tumora mliječnih žlijezda. Klinički značaj toga nalaza nije poznat (vidjeti dio 5.3). Nije poznata moguća uloga abatacepta u razvoju zloćudnih bolesti, uključujući limfom, u ljudi. U bolesnika koji su primali lijek ORENCIA prijavljeni su nemelanomski oblici raka kože (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože za sve bolesnike, a osobito one s faktorima rizika za razvoj raka kože.

Cijepljenja
Bolesnici liječeni lijekom ORENCIA mogu istodobno primati cijepljenja, osim živim cjepivima. Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s abataceptom niti unutar 3 mjeseca nakon prekida liječenja. Lijekovi koji djeluju na imunosni sustav, uključujući abatacept, mogu umanjiti učinkovitost nekih cijepljenja.

Preporučuje se da bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom obave sva cijepljenja u skladu s važećim programom cijepljenja prije početka terapije lijekom ORENCIA (vidjeti dio 4.5).

Stariji bolesnici

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima abatacept su primala ukupno 404 bolesnika u dobi od 65 ili više godina, uključujući i 67 bolesnika u dobi od 75 ili više godina. U tih je bolesnika zabilježena podjednaka djelotvornost kao u mlađih bolesnika. Učestalost ozbiljnih infekcija i zloćudnih bolesti bila je, u odnosu na placebo, veća u bolesnika liječenih abataceptom starijih od 65 godina, nego u onih mlađih od 65 godina. S obzirom da je u starijih osoba općenito povećana incidencija infekcija i zloćudnih bolesti, potreban je oprez u liječenju starijih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Autoimuni procesi

Teoretski se pri liječenju abataceptom može povećati rizik od autoimunih procesa u odraslih i djece, primjerice pogoršanje multiple skleroze. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima liječenje abataceptom nije dovelo do povećanog stvaranja autoprotutijela, poput antinuklearnih i anti-dsDNA protutijela, u usporedbi s primjenom placeba (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Mjerenje glukoze u krvi

Parenteralni lijekovi koji sadrže maltozu mogu utjecati na rezultate na mjeračima glukoze u krvi koji koriste test trake s glukoza dehidrogenaza pirolokinolinkinonom (GDH-PQQ). Sustavi za mjerenje šećera u krvi koji se temelje na metodi GDH-PQQ mogu reagirati s maltozom u lijeku ORENCIA, što za posljedicu ima lažno očitanje povećanih vrijednosti glukoze u krvi na dan infuzije. Kada primaju lijek ORENCIA, bolesnicima koji moraju mjeriti šećer u krvi treba savjetovati da koriste testove koji ne reagiraju s maltozom, poput onih koji se temelje na metodama glukoza dehidrogenaza nikotin adenin dinukleotid (GDH-NAD), glukoza oksidaza ili glukoza heksokinaza.

Bolesnici na dijeti s kontroliranim unosom natrija

Ovaj lijek sadrži 34,5 mg natrija po najvećoj dozi od 4 bočice (8,625 mg natrija po bočici), što odgovara 1,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija za odraslu osobu prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacija s TNF-inhibitorima

Ograničeno je iskustvo s primjenom abatacepta u kombinaciji s TNF-inhibitorima (vidjeti dio 5.1). Iako TNF-inhibitori nisu utjecali na klirens abatacepta, u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnici koji su istodobno liječeni abataceptom i TNF-inhibitorima imali su više infekcija i ozbiljnih infekcija nego bolesnici liječeni samo TNF-inhibitorima. Stoga se ne preporučuje istodobna terapija abataceptom i TNF-inhibitorom.

Kombinacija s drugim lijekovima

Analiza populacijske farmakokinetike nije otkrila učinke metotreksata, NSAIL-a ni kortikosteroida na klirens abatacepta (vidjeti dio 5.2).

Nisu utvrđeni značajni problemi s obzirom na sigurnost primjene kada se abatacept primjenjivao u kombinaciji sa sulfasalazinom, hidroksiklorokinom ili leflunomidom.

Kombinacija s drugim lijekovima koji djeluju na imunosni sustav i s cijepljenjima

Istodobna primjena abatacepta s biološkim imunosupresivnim ili imunomodulatornim lijekovima može pojačati učinke abatacepta na imunosni sustav. Nema dovoljno dokaza da bi se mogla procijeniti sigurnost i djelotvornost abatacepta u kombinaciji s anakinrom ili rituksimabom (vidjeti dio 4.4).

Cijepljenja
Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s abataceptom niti unutar 3 mjeseca nakon prekida liječenja. Nema podataka o sekundarnom prijenosu infekcije s osobe koja je primila živo cjepivo na bolesnike

koji primaju abatacept. Lijekovi koji djeluju na imunosni sustav, uključujući abatacept, mogu umanjiti učinkovitost nekih cijepljenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Eksplorativna ispitivanja kojima se ocjenjivao učinak abatacepta na odgovor protutijela na cijepljenje u zdravih ispitanika te odgovor protutijela na cjepiva protiv gripe i pneumokoka u bolesnika s reumatoidnim artritisom, ukazuju na to da abatacept može umanjiti učinkovitost imunog odgovora, ali ne inhibira značajno sposobnost razvoja klinički značajnog ili pozitivnog imunog odgovora.

Abatacept je ocijenjen u otvorenom ispitivanju u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primili 23-valentno pneumokokno cjepivo. Nakon cijepljenja protiv pneumokoka, 62 od 112 bolesnika liječenih abataceptom uspjelo je postići odgovarajući imuni odgovor od najmanje dvostrukog povećanja titra protutijela na polisaharidno pneumokokno cjepivo.

Abatacept je ocijenjen i u otvorenom ispitivanju u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primili trovalentno virusno cjepivo protiv sezonske gripe. Nakon cijepljenja protiv gripe, 73 od 119 bolesnika liječenih abataceptom koji na početku ispitivanja nisu imali zaštitnu razinu protutijela, uspjelo je postići odgovarajući imuni odgovor od najmanje četverostrukog povećanja titra protutijela na trovalentno cjepivo protiv gripe.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i žene reproduktivne dobi

Nema odgovarajućih podataka o primjeni abatacepta u trudnica. U pretkliničkim istraživanjima embrio-fetalnog razvoja nisu zabilježene nuspojave pri dozama koje su, na temelju AUC-a, bile do 29 puta veće od doze za ljude od 10 mg/kg. U istraživanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima opažene su ograničene promjene u funkcioniranju imunosnog sustava pri dozama koje su, na temelju AUC-a, bile 11 puta veće od doze za ljude od 10 mg/kg (vidjeti dio 5.3).

ORENCIA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje abataceptom. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i do 14 tjedana nakon posljednje doze abatacepta.

Abatacept može proći kroz placentu u serum novorođenčadi čije su majke liječene abataceptom tijekom trudnoće. Zbog toga u te novorođenčadi može postojati povećan rizik od infekcije. Sigurnost primjene živih cjepiva u novorođenčadi izložene abataceptu *in utero* nije poznata. Ne preporučuje se davati živa cjepiva novorođenčadi izloženoj abataceptu *in utero* tijekom 14 tjedana nakon majčina posljednjeg izlaganja abataceptu tijekom trudnoće.

Dojenje

Abatacept je pronađen u mlijeku štakorica.

Nije poznato izlučuje li se abatacept u majčino mlijeko u ljudi.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom ORENCIA i do 14 tjedana nakon posljednje doze abatacepta.

Plodnost

Nisu provedena formalna ispitivanja mogućih učinaka abatacepta na plodnost kod ljudi.

Kod štakora abatacept nije izazvao štetne učinke na plodnost mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sudeći prema njegovu mehanizmu djelovanja, očekuje se da abatacept ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, omaglica je prijavljena kao česta, a smanjena oštrina vida kao manje česta nuspojava u bolesnika liječenih lijekom ORENCIA. Stoga, osjeti li bolesnik takve simptome, treba izbjegavati vožnju i rukovanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila kod reumatoidnog artritisa

Abatacept je ispitivan u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (2653 bolesnika primala su abatacept, a 1485 placebo).

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima abatacepta nuspojave su prijavljene u 49,4 % bolesnika liječenih abataceptom i 45,8 % bolesnika koji su primali placebo. Najčešće prijavljene nuspojave (≥ 5 %) u bolesnika liječenih abataceptom bile su glavobolja, mučnina i infekcije gornjeg dijela respiratornog trakta (uključujući sinusitis). Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava iznosio je 3,0 % među bolesnicima liječenima abataceptom te 2,0 % među bolesnicima koji su primali placebo.

Sažetak sigurnosnog profila kod psorijatičnog artritisa

Abatacept se ispitivao u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom u dvama placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (341 bolesnik primao je abatacept, a 253 placebo) (vidjeti dio 5.1). U 24-tjednom placebom kontroliranom razdoblju u sklopu većeg kliničkog ispitivanja (PsA-II), udio bolesnika s nuspojavama bio je sličan u skupini liječenoj abataceptom i u onoj koja je primala placebo (15,5 % odnosno 11,4 %). Ni u jednoj od tih dviju liječenih skupina nijedna se nuspojava nije javila u ≥ 2 % bolesnika tijekom 24-tjednog placebom kontroliranog razdoblja. Ukupan sigurnosni profil bio je usporediv u ispitivanju PsA-I i PsA-II te je bio u skladu sa sigurnosnim profilom kod reumatoidnog artritisa (Tablica 2).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 2 nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja, prema sljedećim kategorijama: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave

Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija gornjeg dijela respiratornog trakta (uključujući traheitis, nazofaringitis i sinusitis)
	često	infekcija donjeg dijela respiratornog trakta (uključujući bronhitis), infekcija urinarnog trakta, infekcije herpes virusima (uključujući herpes simplex, oralni herpes i herpes zoster), pneumonija, influenca
	manje često	infekcija zuba, onihomikoza, sepsa, mišićno-koštane infekcije, kožni apsces, pijelonefritis, rinitis, infekcija uha
	rijetko	tuberkuloza, bakterijemija, gastrointestinalne infekcije, upalna bolest zdjelice
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	karcinom bazalnih stanica, kožni papilom
	rijetko	limfom, zloćudna novotvorina pluća, karcinom skvamoznih stanica
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	trombocitopenija, leukopenija
Poremećaji imunosnog sustava	manje često	preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji	manje često	depresija, anksioznost, poremećaj spavanja (uključujući nesanicu)
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja, omaglica
	manje često	migrena, parestezije
Poremećaji oka	manje često	konjunktivitis, suhe oči, smanjena oštrina vida
Poremećaji uha i labirinta	manje često	vrtoglavica
Srčani poremećaji	manje često	palpitacije, tahikardija, bradikardija
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, povišen krvni tlak
	manje često	hipotenzija, navala vrućine, navale crvenila, vaskulitis, snižen krvni tlak

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	kašalj
	manje često	egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti, bronhospazam, piskanje pri disanju, dispneja, stezanje u grlu
Poremećaji probavnog sustava	često	bol u abdomenu, proljev, mučnina, dispepsija, ulceracije u ustima, aftozni stomatitis, povraćanje
	manje često	gastritis
Poremećaji jetre i žuči	često	abnormalni rezultati testova jetrene funkcije (uključujući povišene vrijednosti transaminaza)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip (uključujući dermatitis)
	manje često	povećana sklonost nastanku modrica, suha koža, alopecija, pruritus, urtikarija, psorijaza, akne, eritem, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	artralgija, bol u ekstremitetima
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	amenoreja, menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor, astenija
	manje često	bolest nalik influenci, povećanje tjelesne težine

Opis odabranih nuspojava

Infekcije
U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima s abataceptom, infekcije koje su bile barem moguće povezane s liječenjem prijavljene su u 22,7 % bolesnika liječenih abataceptom i 20,5 % bolesnika koji su primali placebo.

Ozbiljne infekcije koje su bile barem moguće povezane s liječenjem prijavljene su u 1,5 % bolesnika liječenih abataceptom i 1,1 % bolesnika koji su primali placebo. Vrsta ozbiljnih infekcija bila je slična u skupini liječenoj abataceptom i onoj koja je primala placebo (vidjeti dio 4.4).

Stopa incidencije (95 % CI) ozbiljnih infekcija u dvostruko slijepim ispitivanjima iznosila je 3,0 (2,3; 3,8) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom te 2,3 (1,5; 3,3) na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali placebo.

U kumulativnom razdoblju u kliničkim ispitivanjima, u 7044 bolesnika liječena abataceptom tijekom 20 510 bolesnik-godina stopa incidencije ozbiljnih infekcija iznosila je 2,4 na 100 bolesnik-godina te je ostala stabilna na godišnjoj razini.

Zloćudne bolesti
U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima zloćudne su bolesti prijavljene u 1,2 % (31/2653) bolesnika liječenih abataceptom te u 0,9 % (14/1485) bolesnika koji su primali placebo. Stopa incidencije zloćudnih bolesti iznosila je 1,3 (0,9; 1,9) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom te 1,1 (0,6; 1,9) na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali placebo.

U kumulativnom su razdoblju 7044 bolesnika liječena abataceptom tijekom 21 011 bolesnik-godina (od kojih je više od 1000 liječeno abataceptom dulje od 5 godina), a stopa incidencije zloćudnih bolesti iznosila je 1,2 (1,1; 1,4) na 100 bolesnik-godina te je ostala stabilna na godišnjoj razini.

Najčešće prijavljena zloćudna bolest u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bio je nemelanomski rak kože, čija je stopa incidencije iznosila 0,6 (0,3; 1,0) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom, 0,4 (0,1; 0,9) na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali placebo te 0,5 (0,4; 0,6) na 100 bolesnik-godina u kumulativnom razdoblju.

Najčešće prijavljen oblik raka organa u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bio je rak pluća, čija je stopa incidencije iznosila 0,17 (0,05; 0,43) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom, 0 u bolesnika koji su primali placebo te 0,12 (0,08; 0,17) na 100 bolesnik-godina u kumulativnom razdoblju. Najčešći hematološki malignom bio je limfom, čija je stopa incidencije iznosila 0,04 (0; 0,24) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom, 0 u bolesnika koji su primali placebo te 0,06 (0,03; 0,1) na 100 bolesnik-godina u kumulativnom razdoblju.

Ispitivanja temeljena na podacima iz danskog i švedskog registra pokazala su višu stopu nemelanomskog raka kože u bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih abataceptom u usporedbi s drugim DMARD-ovima. U Danskoj, standardizirane stope incidencije (engl. *incidence rate*, IR) za karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC) u bolesnika liječenih abataceptom (n = 1280) bile su 0,86/100 bolesnik-godina (95 % CI 0,66 – 1,11) odnosno 0,21/100 bolesnik-godina (95 % CI 0,12 – 0,36), a omjeri hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) prilagođeni za dob, spol i anamnezu za BCC i SCC u bolesnika liječenih abataceptom bili su 1,49 (95 % CI 1,07 – 2,09) odnosno 2,49 (1,26 – 4,91) u usporedbi s ciljanim DMARD-ovima (n = 9256). U podacima iz Švedske stope IR-a u bolesnika liječenih abataceptom (n = 5052) bile su 1,13/100 bolesnik-godina (95 % CI 1,01 – 1,26) odnosno 0,38/100 bolesnik-godina (95 % CI 0,32 – 0,46) za BCC odnosno SCC, a odgovarajuće prilagođene vrijednosti HR-a bile su 1,11 (95 % CI 0,98 – 1,25) odnosno 1,61 (95 % CI 1,29 – 1,99) u bolesnika liječenih abataceptom u usporedbi s bolesnicima liječenim biološkim lijekovima / ciljanim DMARD-ovima (n = 43 096). Bolesnici liječeni abataceptom na početku liječenja većinom su imali teži reumatoidni artritis i veće opterećenje komorbiditetima. U tim podacima iz registara nije uočen povećan rizik od drugih malignih bolesti.

Reakcije vezane uz infuziju
Akutne reakcije vezane uz infuziju (nuspojave koje su nastupile u roku od 1 sat od početka infuzije) u sedam objedinjenih ispitivanja intravenske primjene (za ispitivanja II, III, IV i V vidjeti dio 5.1) bile su češće u bolesnika liječenih abataceptom nego u bolesnika koji su primali placebo (5,2 % za abatacept, 3,7 % za placebo). Najčešće prijavljena nuspojava kod primjene abatacepta (1-2 %) bila je omaglica.

Akutne reakcije vezane uz infuziju prijavljene u > 0,1 % i ≤ 1 % bolesnika liječenih abataceptom obuhvaćaju kardiopulmonalne simptome kao što su hipotenzija, snižen krvni tlak, tahikardija, bronhospazam i dispneja. Ostali simptomi uključuju mialgiju, mučninu, eritem, navale crvenila, urtikariju, preosjetljivost, pruritus, stezanje u grlu, nelagodu u prsištu, zimicu, ekstravazaciju na mjestu primjene infuzije, bol na mjestu primjene infuzije, oticanje na mjestu primjene infuzije, reakciju na infuziju i osip. Većina tih reakcija je bila blaga do umjerena.

Pojava anafilaksije je bila rijetko zabilježena tijekom dvostruko slijepog i kumulativnog razdoblja. Preosjetljivost je prijavljena manje često. Ostale reakcije koje se mogu povezati s preosjetljivošću na

lijek, kao što su hipotenzija, urtikarija i dispneja koje su nastupile unutar 24 sata od infuzije lijeka ORENCIA, bile su manje česte.

Liječenje je zbog akutne reakcije vezane uz infuziju prekinuto u 0,3 % bolesnika koji su primali abatacept i u 0,1 % bolesnika koji su primali placebo.

Nuspojave u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB)
U ispitivanju IV bilo je 37 bolesnika s KOPB-om koji su bili liječeni intravenski primijenjenim abataceptom i 17 onih koji su primali placebo. U bolesnika s KOPB-om liječenih abataceptom nuspojave su se javljale češće nego u onih koji su primali placebo (51,4 % naspram 47,1 %). Poremećaji respiratornog trakta razvijali su se češće u bolesnika liječenih abataceptom nego u bolesnika koji su primali placebo (10,8 % naspram 5,9 %), a obuhvaćali su pogoršanje KOPB-a i dispneju. Ozbiljnu je nuspojavu razvio veći postotak bolesnika s KOPB-om liječenih abataceptom u odnosu na one koji su primali placebo (5,4 % naspram 0 %), što je uključivalo pogoršanje KOPB-a (1 od 37 bolesnika [2,7 %]) i bronhitis (1 od 37 bolesnika [2,7 %]).

Autoimuni procesi
Terapija abataceptom nije dovela do povećanog stvaranja autoprotutijela, tj. antinuklearnih i anti-dsDNA protutijela, u usporedbi s placebom.

Stopa incidencije autoimunih bolesti u bolesnika liječenih abataceptom tijekom dvostruko slijepog razdoblja iznosila je 8,8 (7,6; 10,1) na 100 bolesnik-godina izloženosti, dok je u bolesnika koji su primali placebo iznosila 9,6 (7,9; 11,5) na 100 bolesnik-godina izloženosti. Stopa incidencije u bolesnika liječenih abataceptom tijekom kumulativnog razdoblja iznosila je 3,8 na 100 bolesnik-godina. Najčešće prijavljeni autoimuni poremećaji (osim indikacije za koju se lijek ispitivao) tijekom kumulativnog razdoblja bili su psorijaza, reumatoidni noduli i Sjögrenov sindrom.

Imunogenost
Postojanje protutijela usmjerenih protiv molekule abatacepta ispitano je ELISA testovima u 3985 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih abataceptom najdulje 8 godina. Tijekom liječenja su se u 187 od 3877 (4,8 %) bolesnika razvila protutijela na abatacept. Među bolesnicima koji su testirani na protutijela na abatacept nakon prekida liječenja abataceptom (> 42 dana nakon posljednje doze), seropozitivno je bilo 103 od 1888 ispitanih (5,5 %).

U uzorcima u kojima je potvrđeno vezivanje za CTLA-4 ispitana je prisutnost neutralizirajućih protutijela. Značajno neutralizirajuća aktivnost utvrđena je u 22 od 48 bolesnika dostupnih za evaluaciju. Nije poznat mogući klinički značaj stvaranja neutralizirajućih protutijela.

Sveukupno, nije postojala očita korelacija između stvaranja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava. Međutim, broj bolesnika koji su razvili protutijela bio je premalen za definitivnu ocjenu. Budući da su analize imunogenosti specifične za pojedini lijek, nije primjereno uspoređivati stope stvaranja protutijela s onima kod primjene drugih lijekova.

Podaci o sigurnosti s obzirom na farmakološku skupinu
Abatacept je prvi selektivni modulator kostimulacije. Podaci o relativnoj sigurnosti u kliničkom ispitivanju u odnosu na infliksimab sažeto su prikazani u dijelu 5.1.

Pedijatrijska populacija

Abatacept se ispitivao u bolesnika s pJIA-om u dvama kliničkim ispitivanjima (ispitivanje pJIA SC i ispitivanje pJIA IV). Ispitivanje pJIA SC uključivalo je kohortu s 46 bolesnika u dobi od 2 do 5 godina i kohortu sa 173 bolesnika u dobi od 6 do 17 godina. Ispitivanje pJIA IV uključivalo je kohortu sa190 bolesnika u dobi od 6 do 17 godina. Tijekom prvog 4-mjesečnog otvorenog razdoblja ukupan sigurnosni profil u tih 409 bolesnika s pJIA-om bio je sličan onome opaženome u populaciji s reumatoidnim artritisom, uz sljedeće izuzetke u bolesnika s pJIA-om:

- Česte nuspojave: pireksija
- Manje česte nuspojave: hematurija, otitis (media i externa).

Opis odabranih nuspojava

Infekcije
Infekcije su bile najčešće prijavljen štetni događaj u bolesnika s pJIA-om. Vrste infekcija bile su u skladu s onima koje se uobičajeno vide u ambulantnoj pedijatrijskoj populaciji. Tijekom prvog 4-mjesečnog razdoblja intravenskog i supkutanog liječenja abataceptom u 409 bolesnika s pJIA-om, najčešće nuspojave bile su nazofaringitis (3,7 % bolesnika) i infekcija gornjih dišnih putova (2,9 % bolesnika). U prva 4 mjeseca liječenja abataceptom prijavljene su dvije ozbiljne infekcije (varičela i sepsa).

Reakcije vezane uz infuziju
Od 190 bolesnika s pJIA-om liječenih lijekom ORENCIA za intravensku primjenu, jedan (0,5 %) je bolesnik prekinuo liječenje zbog neuzastopnih infuzijskih reakcija koje su se sastojale od bronhospazma i urtikarije. Učestalost akutnih reakcija vezanih uz infuziju iznosila je 4 % tijekom Razdoblja A, 2 % tijekom Razdoblja B te 4 % tijekom Razdoblja C i bila je u skladu s vrstama reakcija prijavljenima u odraslih.

Imunogenost
Postojanje protutijela usmjerenih protiv cijele molekule abatacepta ili protiv njezina dijela CTLA-4 ispitano je ELISA testovima u bolesnika s pJIA-om nakon ponovljenog intravenskog liječenja lijekom ORENCIA. Udio seropozitivnosti za vrijeme liječenja abataceptom iznosio je 0,5 % (1/189) tijekom Razdoblja A, 13,0 % (7/54) tijekom Razdoblja B te 12,8 % (19/148) tijekom Razdoblja C. U bolesnika u Razdoblju B koji su bili randomizirani na placebo (te stoga nisu primali terapiju u trajanju do 6 mjeseci) stopa seropozitivnosti je bila 40,7 % (22/54). Protutijela na abatacept obično su bila prolazna i niskog titra. Izostanak istodobne primjene metotreksata (MTX) nije bio povezan s većim udjelom seropozitivnosti u bolesnika koji su u Razdoblju B primali placebo. Prisutnost protutijela nije bila povezana s nuspojavama ni infuzijskim reakcijama, kao niti s promjenama djelotvornosti ili serumskih koncentracija abatacepta. Od 54 bolesnika koji nisu primali lijek ORENCIA tijekom dvostruko slijepe faze u trajanju do 6 mjeseci, niti jedan nije imao infuzijsku reakciju kod ponovnog uvođenja lijeka ORENCIA.

Dugoročno razdoblje nastavka ispitivanja
Tijekom razdoblja nastavka ispitivanja primjene kod pJIA-a (20 mjeseci u ispitivanju pJIA SC i 5 godina u ispitivanju pJIA IV) sigurnosni profil u bolesnika s pJIA-om u dobi od 6 do 17 godina starosti bio je usporediv s onim u odraslih bolesnika. U jednog je bolesnika tijekom razdoblja nastavka ispitivanja pJIA IV dijagnosticirana multipla skleroza. Jedna ozbiljna nuspojava infekcije (apsces udova) prijavljena je u kohorti od 2 do 5 godina starosti tijekom 20-mjesečnog razdoblja nastavka ispitivanja pJIA SC.

Podaci o dugoročnoj sigurnosti prikupljeni u bolesnika s pJIA-om u kohorti ispitanika u dobi od 2 do 5 godina starosti bili su ograničeni, no postojeći dokazi nisu ukazali ni na kakve nove sigurnosne probleme u toj mlađoj pedijatrijskoj populaciji. Tijekom 24-mjesečnog kumulativnog razdoblja ispitivanja pJIA SC studije (4-mjesečno kratkoročno razdoblje plus 20-mjesečno razdoblje nastavka), veća učestalost infekcija prijavljena je u kohorti od 2 do 5 godina starosti (87,0 %) u usporedbi s onim

prijavljenim u kohorti u dobi od 6 do 17 godina starosti (68,2 %). To je uglavnom bilo zbog neozbiljnih infekcija gornjih dišnih putova u kohorti 2 do 5 godina starosti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Primjena doza do 50 mg/kg nije izazvala vidljive toksične učinke. U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika kako bi se uočili eventualni znakovi ili simptomi nuspojava te započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA24

Abatacept je fuzijski protein koji se sastoji od izvanstanične domene antigena 4 povezanog s ljudskim citotoksičnim T-limfocitom (CTLA-4) vezane na modificirani dio Fc ljudskog imunoglobulina G1 (IgG1). Abatacept se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Mehanizam djelovanja

Abatacept selektivno modulira ključni kostimulacijski signal potreban za potpuno aktiviranje T-limfocita koji eksprimiraju CD28. Za potpuno aktiviranje T-limfocita potrebna su dva signala koja daju stanice koje prezentiraju antigen: prepoznavanje specifičnog antigena od strane T-staničnog receptora (signal 1) i drugi, kostimulatorni signal. Glavni put kostimulacije uključuje vezivanje molekula CD80 i CD86 na površini stanica koje prezentiraju antigen na receptor CD28 na T-limfocitima (signal 2). Abatacept selektivno inhibira taj put kostimulacije tako što se specifično vezuje za CD80 i CD86. Ispitivanja pokazuju da abatacept više utječe na odgovor naivnih T-limfocita nego na odgovor memorijskih T-limfocita.

Istraživanja *in vitro* i na životinjskim modelima pokazuju da abatacept modulira o T-limfocitima ovisan odgovor protutijela te upalu. Abatacept *in vitro* umanjuje aktivaciju ljudskih T-limfocita, što je izraženo smanjenjem proliferacije i stvaranja citokina. Abatacept umanjuje stvaranje antigenski specifičnog TNFα, interferona-γ i interleukina-2 od strane T-limfocita.

Farmakodinamički učinci

Kod primjene abatacepta opaženo je o dozi ovisno smanjenje serumskih koncentracija topivih receptora interleukina-2 (biljega aktivacije T-limfocita), interleukina-6 (proizvoda aktiviranih sinovijskih makrofaga i sinoviocita nalik fibroblastima u reumatoidnom artritisu), reumatoidnog faktora (autoprotutijela koje proizvode plazmatske stanice) te C-reaktivnog proteina (reaktanta u akutnoj fazi upale). Dodatno, smanjene su i serumske koncentracije matriks metaloproteinaze-3 koja izaziva razaranje hrskavice i preoblikovanje tkiva. Opaženo je i sniženje vrijednosti TNFα u serumu.

Klinička djelotvornost i sigurnost u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost i sigurnost intravenski primijenjenog abatacepta ispitane su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika s aktivnim

reumatoidnim artritisom dijagnosticiranim prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). U ispitivanjima I, II, III, V i VI bolesnici su u trenutku randomizacije morali imati najmanje 12 bolnih i 10 otečenih zglobova. U ispitivanju IV nije se tražio određen broj bolnih ili otečenih zglobova.

U ispitivanjima I, II i V ispitivala se djelotvornost i sigurnost abatacepta u usporedbi s placebom u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat i koji su nastavili uzimati metotreksat u svojim stabilnim dozama. Osim toga, u ispitivanju V ispitivale su se sigurnost i djelotvornost abatacepta ili infliksimaba u odnosu na placebo. U ispitivanju III ispitivala se djelotvornost i sigurnost abatacepta u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na liječenje TNF-inhibitorom. Njima je liječenje TNF-inhibitorom prekinuto prije randomizacije, no bila je dopuštena primjena drugih DMARD-ova. Ispitivanje IV prvenstveno je ocjenjivalo sigurnost u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom kojima je bila potrebna dodatna intervencija usprkos postojećoj terapiji nebiološkim i/ili biološkim DMARD-ovima, a bolesnici su nastavili uzimati sve DMARD-ove koje su koristili u trenutku uključivanja u ispitivanje. U ispitivanju VI ispitivale su se djelotvornost i sigurnost abatacepta u bolesnika s ranim, erozivnim reumatoidnim artritisom (trajanje bolesti ≤ 2 godine) koji prethodno nisu primali metotreksat, a imali su pozitivan nalaz reumatoidnog faktora (RF) i/ili protutijela na ciklički citrulinirani peptid 2 (anti-CCP2). Bolesnici su randomizirani da primaju abatacept i metotreksat ili metotreksat i placebo. U ispitivanju SC-II ispitivale su se relativna djelotvornost i sigurnost abatacepta i adalimumaba u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog RA koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodnu terapiju MTX-om; oba su se lijeka primjenjivala supkutano bez intravenske udarne doze, uz osnovnu terapiju MTX-om. U ispitivanju SC-III ocjenjivao se abatacept za supkutanu primjenu u kombinaciji s metotreksatom (MTX) ili u monoterapiji u usporedbi s monoterapijom MTX-om s obzirom na indukciju remisije nakon 12 mjeseci liječenja te moguće održavanje remisije bez liječenja nakon potpunog prekida terapije u odraslih bolesnika s izrazito aktivnim ranim oblikom reumatoidnog artritisa (srednja vrijednost indeksa DAS28-CRP: 5,4; srednja vrijednost trajanja simptoma: manje od 6,7 mjeseci) koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om i koji su imali loše prognostičke faktore za brzo progredirajuću bolest (npr. protutijela na citrulinirane proteine [engl. *anti-citrullinated protein antibodies*, ACPA+], koja su se određivala anti-CCP2 testom, i/ili pozitivan nalaz RF-a, erozije zglobova na početku ispitivanja).

U ispitivanju I bolesnici su randomizirani da tijekom 12 mjeseci primaju abatacept u dozi od 2 ili 10 mg/kg, odnosno placebo. U ispitivanjima II, III, IV i VI bolesnici su randomizirani da primaju fiksnu dozu od približno 10 mg/kg abatacepta ili placebo tijekom 12 (ispitivanja II, IV i VI) ili 6 mjeseci (ispitivanje III). Doza abatacepta iznosila je 500 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 60 kg, 750 mg za bolesnike tjelesne težine 60 do 100 kg, odnosno 1000 mg za bolesnike teže od 100 kg. U ispitivanju V bolesnici su randomizirani tako da su tijekom 6 mjeseci primali abatacept u istoj toj fiksnoj dozi, infliksimab u dozi od 3 mg/kg ili placebo. Ispitivanje V nastavljeno je dodatnih 6 mjeseci samo sa skupinama koje su primale abatacept i infliksimab.

U ispitivanjima I, II, III, IV, V, VI, SC-II i SC-III ocijenjeno je 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 646 odnosno 351 odraslih bolesnika.

Klinički odgovor

ACR odgovor
Postotak bolesnika liječenih abataceptom koji su postigli odgovore ACR 20, ACR 50 te ACR 70 u ispitivanju II (bolesnici koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat), ispitivanju III (bolesnici koji nisu dovoljno dobro odgovorili na TNF-inhibitor) i ispitivanju VI (bolesnici koji prethodno nisu primali metotreksat) prikazani su u Tablici 3.

U bolesnika liječenih abataceptom u ispitivanjima II i III opaženo je statistički značajno poboljšanje odgovora ACR 20 naspram placeba nakon primjene prve doze (15. dan) i to je poboljšanje ostalo značajno tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja. U ispitivanju VI je tijekom 29 dana opaženo statistički značajno poboljšanje odgovora ACR 20 u bolesnika koji su primali abatacept i metotreksat u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, i to je poboljšanje ostalo značajno tijekom cjelokupnog

trajanja ispitivanja. U ispitivanju II 43 % bolesnika koji nisu postigli odgovor ACR 20 nakon 6 mjeseci razvilo je odgovor ACR 20 nakon 12 mjeseci.

Tablica 3: Klinički odgovori u kontroliranim ispitivanjima

	Postotak bolesnika					
	Nisu primali MTX		**Nedovoljan odgovor na MTX**		**Nedovoljan odgovor na TNF-inhibitor**	
	Ispitivanje VI		**Ispitivanje II**		**Ispitivanje III**	
Stopa odgovora	Abatacept[a] + MTX n = 256	Placebo + MTX n = 253	Abatacept[a] + MTX n = 424	Placebo + MTX n = 214	Abatacept[a] + DMARD-ovi[b] n = 256	Placebo + DMARD-ovi[b] n = 133
ACR 20						
15. dan	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %
3. mjesec	64 %††	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %
6. mjesec	75 %†	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %
12. mjesec	76 %‡	62 %	73 %***	40 %	ND[d]	ND[d]
ACR 50						
3. mjesec	40 %‡	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %
6. mjesec	53 %‡	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %
12. mjesec	57 %‡	42 %	48 %***	18 %	ND[d]	ND[d]
ACR 70						
3. mjesec	19 %†	10 %	13 %***	3 %	6 %††	1 %
6. mjesec	32 %†	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %
12. mjesec	43 %‡	27 %	29 %***	6 %	ND[d]	ND[d]
Značajan klinički odgovor[c]	27 %‡	12 %	14 %***	2 %	ND[d]	ND[d]
Remisija prema indeksu DAS28-CRP[e]						
6. mjesec	28 %‡	15 %	ND	ND	ND	ND
12. mjesec	41 %‡	23 %	ND	ND	ND	ND

* p < 0,05, abatacept naspram placeba.
** p < 0,01, abatacept naspram placeba.
*** p < 0,001, abatacept naspram placeba.
† p < 0,01, abatacept i MTX naspram MTX i placebo
‡ p < 0,001, abatacept i MTX naspram MTX i placebo
†† p < 0,05, abatacept i MTX naspram MTX i placebo
[a] Fiksna doza od približno 10 mg/kg (vidjeti dio 4.2).
[b] Istodobno primijenjeni DMARD-ovi uključuju jedan ili više od sljedećih: metotreksat, klorokin/hidroklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, zlato i anakinru.
[c] Značajan klinički odgovor definiran je kao postizanje odgovora ACR 70 tijekom kontinuiranog razdoblja od 6 mjeseci.
[d] Nakon 6 mjeseci bolesnici su dobili priliku za ulazak u otvoreno ispitivanje.
[e] Remisija prema DAS28-CRP definirana je kao DAS28-CRP rezultat < 2,6.
ND = nije dostupno

Postojani i održani odgovori ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70 zabilježeni su tijekom otvorenog nastavka ispitivanja 7 godina liječenja abataceptom u ispitivanju I, tijekom 5 godina u ispitivanjima II i III te tijekom 2 godine liječenja abataceptom u ispitivanju VI. U ispitivanju I, ACR odgovori su ocijenjeni nakon 7 godina u 43 bolesnika, pri čemu je njih 72 % postiglo odgovor ACR 20, 58 % odgovor ACR 50, a 44 % odgovor ACR 70. U ispitivanju II, ACR odgovori su ocijenjeni nakon 5 godina u 270 bolesnika, pri čemu je njih 84 % postiglo odgovor ACR 20, 61 % odgovor ACR 50, a 40 % odgovor ACR 70. U ispitivanju III, ACR odgovori su ocijenjeni nakon 5 godina u 91 bolesnika, pri čemu je njih 74 % postiglo odgovor ACR 20, 51 % odgovor ACR 50, a 23 % odgovor ACR 70. U ispitivanju VI, ACR odgovori su ocijenjeni nakon 2 godine u 232 bolesnika, pri čemu je njih 85 % postiglo odgovor ACR 20, 74 % odgovor ACR 50, a 54 % odgovor ACR 70.

Kod primjene abatacepta opažena su veća poboljšanja u odnosu na placebo u drugim mjerilima aktivnosti reumatoidnog artritisa koja nisu obuhvaćena kriterijima ACR odgovora, primjerice jutarnjoj ukočenosti.

DAS28 odgovor
Aktivnost bolesti procijenjena je i pomoću indeksa aktivnosti bolesti 28 (engl. *Disease Activity Score*, DAS28). U ispitivanjima II, III, V i VI zabilježeno je značajno poboljšanje DAS rezultata u odnosu na placebo ili usporedni lijek.

U ispitivanju VI, u koje su uključeni samo odrasli bolesnici, nakon godinu dana liječenja je remisiju prema indeksu DAS28-CRP (rezultat < 2,6) postigao značajno veći udio bolesnika u skupini abatacept i metotreksat (41 %) u usporedbi s bolesnicima u skupini metotreksat i placebo (23 %). Odgovor nakon 1. godine u skupini liječenoj abataceptom održao se tijekom 2. godine liječenja.

Bolesnici koji su nakon 2 godine postigli remisiju (DAS28 ESR [sedimentacija eritrocita] < 2,6) i najmanje godinu dana su bili liječeni abataceptom u ispitivanju VI, mogli su se uključiti u podispitivanje u sklopu ispitivanja VI. U tom je podispitivanju 108 ispitanika randomizirano na dvostruko slijepi način u omjeru 1:1 da primaju abatacept u dozama od približno 10 mg/kg (ABA 10) ili 5 mg/kg (ABA 5). Nakon 1 godine liječenja održanje remisije ocijenjeno je s obzirom na relaps bolesti. Vrijeme do relapsa i udio bolesnika s relapsom bolesti bili su podjednaki u obje skupine.

Ispitivanje V: abatacept ili infliksimab naspram placeba
Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti abatacepta ili infliksimaba naspram placeba u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat (ispitivanje V). Primarna mjera ishoda bila je prosječna vrijednost promjene bolesti u bolesnika liječenih abataceptom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo nakon 6 mjeseci, s naknadnom dvostruko slijepom ocjenom sigurnosti i djelotvornosti abatacepta i infliksimaba nakon 12 mjeseci. U placebom kontroliranom dijelu ispitivanja su nakon 6 mjeseci zabilježena veća poboljšanja ($p < 0,001$) indeksa DAS28 kod primjene abatacepta i infliksimaba u odnosu na placebo; rezultati u skupinama liječenima abataceptom i infliksimabom bili su podjednaki. ACR odgovori u ispitivanju V bili su u skladu s rezultatom indeksa DAS28. Kod primjene abatacepta zabilježeno je daljnje poboljšanje nakon 12 mjeseci. Nakon 6 mjeseci je incidencija infekcija kao nuspojave u skupini liječenoj abataceptom iznosila 48,1 % (75), u skupini liječenoj infliksimabom 52,1 % (86), a u skupini koja je primala placebo 51,8 % (57). Incidencija infekcija kao ozbiljne nuspojave bila je u skupini liječenoj abataceptom 1,3 % (2), u skupini liječenoj infliksimabom 4,2 % (7), dok je u skupini koja je primala placebo iznosila 2,7 % (3). Nakon 12 mjeseci je incidencija infekcija kao nuspojave u skupini liječenoj abataceptom iznosila 59,6 % (93), a u skupini liječenoj infliksimabom 68,5 % (113), dok je incidencija infekcija kao ozbiljne nuspojave u skupini liječenoj abataceptom bila 1,9 % (3), a u skupini liječenoj infliksimabom 8,5 % (14). Otvorena faza ispitivanja omogućila je procjenu sposobnosti abatacepta da održi djelotvornost u ispitanika koji su početno bili randomizirani na abatacept kao i procjenu djelotvornosti u onih ispitanika koji su prebačeni na abatacept nakon liječenja infliksimabom. Smanjenje prosječnog DAS28 rezultata 365. dana u odnosu na početne vrijednosti (-3,06) održalo se do 729. dana (-3,34) u onih bolesnika koji su nastavili primati abatacept. U bolesnika koji su u početku primali infliksimab, a potom su prebačeni na abatacept, smanjenje prosječnog DAS28 rezultata u odnosu na početne vrijednosti iznosilo je 3,29 729. dana te 2,48 365. dana.

Ispitivanje SC-II: abatacept naspram adalimumaba
Randomizirano, jednostruko (za ispitivača) slijepo ispitivanje neinferiornosti provedeno je s ciljem ocjenjivanja sigurnosti i djelotvornosti abatacepta primijenjenog supkutano (s.c.) jedanput na tjedan bez intravenske (i.v.) udarne doze abatacepta naspram adalimumaba primijenjenog supkutano jedanput svaka dva tjedna u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat; oba lijeka primjenjivala su se uz osnovnu terapiju MTX-om (ispitivanje SC-II). Primarna mjera ishoda pokazala je neinferiornost (unaprijed određena granična vrijednost od 12 %) odgovora ACR 20 nakon 12 mjeseci liječenja, sa 64,8 % (206/318) bolesnika u skupini liječenoj abataceptom za supkutanu primjenu te 63,4 % (208/328) bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom za supkutanu primjenu; razlika između liječenja iznosila je 1,8 % [95 %-tni interval pouzdanosti (CI): -5,6; 9,2], a odgovori su bili usporedivi tijekom cijelog 24-mjesečnog razdoblja. Odgovor ACR 20 je u 24. mjesecu postiglo 59,7 % (190/318) bolesnika u skupini koja je primala abatacept za supkutanu primjenu te 60,1 % (197/328) bolesnika u skupini koja je primala adalimumab za supkutanu primjenu. Odgovori ACR 50 i ACR 70 u 12. mjesecu i 24. mjesecu bili su konzistentni i slični u skupini koja je primala abatacept i onoj koja je primala adalimumab. U 24. mjesecu je prilagođena srednja promjena (standardna greška; engl. *standard error*, SE) indeksa DAS28-CRP od početne vrijednosti iznosila -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: -2,51; -2,19] u skupini koja je primala abatacept za supkutanu primjenu te -2,33 (SE 0,08) [95 % CI: -2,50; -2,17] u skupini koja je primala adalimumab, uz slične promjene tijekom vremena. U 24. mjesecu je 50,6 % (127/251) [95 % CI: 44,4; 56,8] bolesnika u skupini koja je primala abatacept i 53,3 % (130/244) [95 % CI: 47,0; 59,5] bolesnika u skupini koja je primala adalimumab postiglo DAS 28 rezultat < 2,6. Poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u 24. mjesecu i tijekom vremena, mjereno indeksom onesposobljenosti iz upitnika za procjenu zdravlja (HAQ-DI), također je bilo slično u skupini koja je primala abatacept za supkutanu primjenu i onoj koja je primala adalimumab za supkutanu primjenu.

Procjene sigurnosti i strukturnog oštećenja provedene su nakon jedne i nakon dvije godine liječenja. Ukupan sigurnosni profil s obzirom na nuspojave bio je sličan u obje skupine tijekom 24-mjesečnog razdoblja. Nakon 24 mjeseca nuspojave su prijavljene u 41,5 % (132/318) bolesnika liječenih abataceptom i 50 % (164/328) bolesnika liječenih adalimumabom. Ozbiljne nuspojave prijavljene su u 3,5 % (11/318) bolesnika liječenih abataceptom i 6,1 % (20/328) bolesnika liječenih adalimumabom. Nakon 24 mjeseca liječenje je prekinulo 20,8 % (66/318) bolesnika liječenih abataceptom i 25,3 % (83/328) bolesnika liječenih adalimumabom.

U ispitivanju SC-II su tijekom 24-mjesečnog razdoblja ozbiljne infekcije prijavljene u 3,8 % (12/318) bolesnika liječenih abataceptom primijenjenim supkutano jedanput na tjedan (niti jedna od njih nije uzrokovala prekid liječenja) te u 5,8 % (19/328) bolesnika liječenih adalimumabom primijenjenim supkutano jedanput svaka dva tjedna (u 9 slučajeva dovele su do prekida liječenja).

Učestalost lokalnih reakcija na mjestu injekcije iznosila je 3,8 % (12/318) u skupini liječenoj abataceptom za supkutanu primjenu i 9,1 % (30/328) u skupini liječenoj adalimumabom za supkutanu primjenu nakon 12 mjeseci (p = 0,006), a 4,1 % (13/318) odnosno 10,4 % (34/328) nakon 24 mjeseca. Tijekom 2-godišnjeg razdoblja ispitivanja, autoimune poremećaje blage do umjerene težine (npr. psorijazu, Raynaudov fenomen, nodozni eritem) prijavilo je 3,8 % (12/318) bolesnika liječenih abataceptom za supkutanu primjenu te 1,5 % (5/328) bolesnika liječenih adalimumabom za supkutanu primjenu.

Ispitivanje SC-III: Indukcija remisije u bolesnika s RA koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom
U randomiziranom i dvostruko slijepom ispitivanju ocjenjivali su se abatacept za supkutanu primjenu u kombinaciji s metotreksatom (abatacept + MTX), monoterapija abataceptom za supkutanu primjenu i monoterapija metotreksatom (skupina liječena samo MTX-om) s obzirom na indukciju remisije nakon 12 mjeseci liječenja te održavanje remisije bez liječenja nakon potpunog prekida terapije u odraslih bolesnika s izrazito aktivnim ranim oblikom reumatoidnog artritisa koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om i koji su imali loše prognostičke faktore. Potpuni prekid terapije doveo je do gubitka remisije (povratka aktivne bolesti) u sve tri liječene skupine (abatacept u kombinaciji s metotreksatom, monoterapija abataceptom ili monoterapija metotreksatom) kod većine bolesnika (Tablica 4).

Tablica 4: Stope remisije na kraju razdoblja liječenja i razdoblja bez liječenja u ispitivanju SC-III

Broj bolesnika	**Abatacept za supkutanu primjenu + MTX n = 119**	**MTX n = 116**	**Abatacept za supkutanu primjenu n = 116**
Udio randomiziranih bolesnika s induciranom remisijom nakon 12 mjeseci liječenja			
Remisija prema indeksu DAS28[a]	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Omjer izgleda (95 % CI) u odnosu na MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/P	0,92 (0,55; 1,57)
P-vrijednost	0,010	N/P	N/P
Klinička remisija prema indeksu SDAI[b]	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Procijenjena razlika (95 % CI) u odnosu na MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/P	4,31 (-7,98; 16,61)
Klinička remisija prema načelima Booleove algebre	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Procijenjena razlika (95 % CI) u odnosu na MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/P	4,31 (-7,62; 16,24)
Udio randomiziranih bolesnika u remisiji nakon 12 mjeseci i nakon 18 mjeseci (6 mjeseci nakon potpunog prekida terapije)			
Remisija prema indeksu DAS28 [a]	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Omjer izgleda (95 % CI) u odnosu na MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/P	2,04 (0,81; 5,14)
P-vrijednost	0,045	N/P	N/P

[a] Remisija definirana prema indeksu DAS28 (DAS28-CRP < 2,6)
[b] Prema pojednostavljenom indeksu aktivnosti bolesti (engl. *simplified disease activity index*, SDAI) (SDAI ≤ 3,3)

Sveukupno su sigurnosni profili u ispitivanju SC-III bili slični u sve tri liječene skupine (abatacept + MTX, monoterapija abataceptom, skupina liječena samo MTX-om). Tijekom 12-mjesečnog razdoblja liječenja, nuspojave su prijavljene u 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) odnosno 44,0 % (51/116) bolesnika, dok su ozbiljne nuspojave prijavljene u 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) odnosno 0,9 % (1/116) bolesnika liječenih u navedene tri skupine. Ozbiljne infekcije prijavljene su u 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) odnosno 0 % (0/116) bolesnika.

Radiografski odgovor

Strukturno oštećenje zglobova ocjenjivano je radiografski tijekom dvogodišnjeg razdoblja u ispitivanjima II i VI. Rezultati su mjereni pomoću ukupne ocjene na po Genantu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali (engl. *Total Sharp score*, TSS) i ocjene njezinih komponenata, ocjene erozije i ocjene suženja zglobnog prostora (engl. *joint space narrowing*, JSN).

U ispitivanju II je početni medijan TSS-a bio 31,7 u bolesnika liječenih abataceptom, odnosno 33,4 u bolesnika koji su primali placebo. Abatacept i metotreksat su nakon 12 mjeseci liječenja smanjili brzinu napredovanja strukturnog oštećenja u usporedbi s primjenom placeba i metotreksata, kako je prikazano u Tablici 5. Brzina napredovanja strukturnog oštećenja je za bolesnike randomizirane na abatacept bila značajno manja u 2. nego u 1. godini ($p < 0,0001$). Svi ispitanici koji su nakon godinu dana dvostruko slijepog liječenja ušli u dugoročni nastavak ispitivanja primali su abatacept te je radiografski procijenjena progresija bolesti tijekom 5-godišnjeg liječenja. Podaci su analizirani "prema opaženome" (engl. "*as-observed" analysis*), na temelju prosječne vrijednosti promjene u ukupnom rezultatu od prethodne godišnje kontrole. U bolesnika početno randomiziranih da primaju abatacept i

MTX, prosječna promjena od 1. do 2. godine iznosila je 0,41 (n = 290), od 2. do 3. godine 0,37 (n = 293), od 3. do 4. godine 0,34 (n = 290), a od 4. do 5. godine 0,26 (n = 233). U bolesnika početno randomiziranih da primaju placebo plus MTX, prosječna promjena od 1. do 2. godine iznosila je 0,74 (n = 130), od 2. do 3. godine 0,68 (n = 130), od 3. do 4. godine 0,43 (n = 128), a od 4. do 5. godine 0,29 (n = 114).

Tablica 5: Prosječne vrijednosti radiografskih promjena tijekom 12 mjeseci u ispitivanju II

Parametar	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-vrijednost[a]
Ukupna ocjena na Sharpovoj skali	1,21	2,32	0,012
Ocjena erozije	0,63	1,14	0,029
Ocjena JSN-a	0,58	1,18	0,009

[a] Na temelju neparametrijske analize.

U ispitivanju VI, prosječna vrijednost promjene TSS-a nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u bolesnika liječenih abataceptom i metotreksatom u odnosu na one koji su primali metotreksat i placebo. Nakon 12 mjeseci, u 61 % (148/242) bolesnika liječenih abataceptom i metotreksatom te u 53 % (128/242) bolesnika koji su primali metotreksat i placebo nije došlo do progresije (TSS ≤ 0). Progresija strukturnih oštećenja bila je manja u bolesnika koji su kontinuirano primali abatacept i metotreksat (tijekom 24 mjeseca) u usporedbi s bolesnicima koji su najprije primali metotreksat i placebo (tijekom 12 mjeseci) te su prebačeni na liječenje abataceptom i metotreksatom sljedećih 12 mjeseci. Među bolesnicima koji su ušli u otvoreno 12-mjesečno razdoblje ispitivanja, progresija nije nastupila u 59 % (125/213) onih koji su kontinuirano liječeni abataceptom i metotreksatom te u 48 % (92/192) bolesnika koji su najprije primali metotreksat i placebo pa su potom prebačeni na kombinaciju s abataceptom.

U ispitivanju SC-III, strukturno oštećenje zglobova ocjenjivalo se oslikavanjem magnetskom rezonancijom (engl. *magnetic resonance imagining*, MRI). U skupini koja je primala abatacept + MTX zabilježena je manja progresija strukturnog oštećenja nego u skupini koja je primala samo MTX, što pokazuje srednja vrijednost razlike između liječenja abataceptom + MTX-om i liječenja samo MTX-om (Tablica 6).

Tablica 6: Ocjena strukturnog oštećenja i upale MRI oslikavanjem u ispitivanju SC-III

Srednja vrijednost razlike između liječenja abataceptom za supkutanu primjenu + MTX-om i samo MTX-om nakon 12 mjeseci liječenja (95 % CI)*	
MRI rezultat za eroziju	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI rezultat za osteitis/koštani edem	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI rezultat za sinovitis	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 za abatacept za supkutanu primjenu + MTX; n = 116 za MTX

Odgovor fizičke funkcije

Poboljšanje fizičke funkcije se u ispitivanjima II, III, IV, V i VI mjerilo indeksom nesposobnosti Upitnika za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), a u ispitivanju I modificiranim HAQ-DI indeksom. Rezultati iz ispitivanja II, III i VI prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7: Poboljšanje fizičke funkcije u kontroliranim ispitivanjima

	Nisu primali metotreksat		Nedovoljan odgovor na metotreksat		Nedovoljan odgovor na TNF-inhibitor	
	Ispitivanje VI		Ispitivanje II		Ispitivanje III	
HAQ[c] indeks nesposobnosti	Abatacept[a] + MTX	Placebo + MTX	Abatacept[a] + MTX	Placebo + MTX	Abatacept[a] + DMARD-ovi[b]	Placebo + DMARD-ovi[b]
Početna vrijednost (prosječna)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Prosječno poboljšanje od početne vrijednosti						
6. mjesec	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. mjesec	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	ND[e]	ND[e]
Udio bolesnika s klinički značajnim poboljšanjem[d]						
6. mjesec	72 %[†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
12. mjesec	72 %[†]	62 %	64 %***	39 %	ND[e]	ND[e]

*** p < 0,001, abatacept naspram placeba.
[†] p < 0,05, abatacept i MTX naspram MTX i placebo
[a] Fiksna doza od približno 10 mg/kg (vidjeti dio 4.2).
[b] Istodobno primijenjeni DMARD-ovi uključuju jedan ili više od sljedećih: metotreksat, klorokin/hidroklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, zlato i anakinru.
[c] Upitnik za procjenu zdravlja: 0 = najbolje, 3 = najgore; 20 pitanja, 8 kategorija: odijevanje i njega, ustajanje, hranjenje, hod, higijena, dosezanje stvari, držanje stvari i aktivnosti.
[d] Smanjenje HAQ-DI indeksa za ≥ 0,3 jedinice u odnosu na početnu vrijednost.
[e] Nakon 6 mjeseci bolesnici su dobili priliku da se uključe u otvoreno ispitivanje.

Među bolesnicima koji su imali klinički značajno poboljšanje nakon 12 mjeseci u ispitivanju II, odgovor se održao u njih 88 % nakon 18 mjeseci, a u njih 85 % nakon 24 mjeseca. U otvorenim razdobljima ispitivanja I, II, III i VI, poboljšanje fizičke funkcije održalo se tijekom 7 godina u ispitivanju I, tijekom 5 godina u ispitivanjima II i III te tijekom 2 godine u ispitivanju VI.

U ispitivanju SC-III, udio ispitanika s HAQ odgovorom kao mjerilom klinički značajnog poboljšanja fizičke funkcije (smanjenje od početne vrijednosti HAQ-DI indeksa za ≥ 0,3) u 12. mjesecu bio je veći u skupini koja je primala abatacept + MTX nego u skupini koja je primala samo MTX (65,5 % naspram 44,0 %; razlika između liječenja u odnosu na skupinu koja je primala samo MTX iznosila je 21,6 % [95 % CI: 8,3; 34,9]).

Ishodi vezani uz zdravlje i kvaliteta života

Kvaliteta života vezana uz zdravlje ocijenjena je pomoću upitnika SF-36 nakon 6 mjeseci u ispitivanjima I, II i III te nakon 12 mjeseci u ispitivanjima I i II. U tim je ispitivanjima zabilježeno klinički i statistički značajno poboljšanje u skupini liječenoj abataceptom, u odnosu na skupinu koja je primala placebo, u svih 8 domena upitnika SF-36 (4 domene fizičkog zdravlja: fizičko funkcioniranje, ograničenje zbog fizičkih teškoća, tjelesni bolovi i percepcija općeg zdravlja te 4 domene psihičkog

zdravlja: vitalnost, socijalno funkcioniranje, ograničenje zbog emocionalnih teškoća i psihičko zdravlje), kao i poboljšanje profila fizičkog zdravlja (engl. *Physical Component Summary*, PCS) i profila psihičkog zdravlja (engl. *Mental Component Summary*, MCS). U ispitivanju VI je nakon 12 mjeseci zabilježeno poboljšanje i PCS-a i MCS-a u skupini liječenoj abataceptom i metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je primala metotreksat i placebo, koje se održalo tijekom 2 godine.

Ispitivanje VII: Sigurnost abatacepta u bolesnika sa ili bez faze ispiranja nakon prethodne terapije TNF-inhibitorima

Ispitivanje otvorene primjene abatacepta uz osnovnu terapiju nebiološkim DMARD-ovima provedeno je u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodnu (faza ispiranja u trajanju od najmanje 2 mjeseca, n = 449) ili trenutnu (bez faze ispiranja, n = 597) terapiju TNF-inhibitorima (ispitivanje VII). Primarna mjera ishoda (incidencija nuspojava, ozbiljnih nuspojava i prekida liječenja zbog nuspojava tijekom 6 mjeseci) bila je podjednaka u bolesnika koji su TNF-inhibitorima liječeni ranije i onih koji su uzimali TNF-inhibitore neposredno prije uključivanja u ispitivanje. Isto je vrijedilo i za učestalost ozbiljnih infekcija.

Klinička djelotvornost i sigurnost u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom

Djelotvornost i sigurnost abatacepta ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (PsA-I i PsA-II) provedena u odraslih bolesnika u dobi od 18 ili više godina. Bolesnici su imali aktivan PsA (≥ 3 otečena zgloba i ≥ 3 bolna zgloba) unatoč prethodnom liječenju DMARD-ovima te su imali jednu psorijatičnu kožnu leziju promjera najmanje 2 cm koja ih je kvalificirala za sudjelovanje u ispitivanju.

U ispitivanju PsA-I, 170 bolesnika primalo je intravenski placebo ili abatacept 1., 15. i 29. dana te svakih 28 dana nakon toga na dvostruko slijep način tijekom 24 tjedna, nakon čega je uslijedila otvorena primjena abatacepta u dozi od 10 mg/kg intravenski svakih 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placeba, abatacepta u dozi od 3 mg/kg, abatacepta u dozi od 10 mg/kg ili dviju doza abatacepta od 30 mg/kg, praćenih s 10 mg/kg tijekom 24 tjedna, bez mogućnosti prijevremenog prelaska s placeba na abatacept (engl. *escape*), nakon čega je uslijedila otvorena primjena abatacepta u dozi od 10 mg/kg intravenski svaki mjesec. Bolesnicima je tijekom ispitivanja bilo dopušteno istodobno primati stabilne doze metotreksata, niske doze kortikosteroida (ekvivalentne ≤ 10 mg prednizona) i/ili NSAIL-e.

U ispitivanju PsA-II, 424 bolesnika bila su randomizirana u omjeru 1:1 za dvostruko slijepo primanje tjednih supkutanih doza placeba ili abatacepta u dozi od 125 mg bez udarne doze tijekom 24 tjedna, nakon čega je uslijedila otvorena primjena abatacepta u supkutanoj dozi od 125 mg tjedno. Bolesnicima je tijekom ispitivanja bilo dopušteno istodobno primati stabilne doze metotreksata, sulfasalazina, leflunomida, hidroksiklorokina, niske doze kortikosteroida (ekvivalentne ≤ 10 mg prednizona) i/ili NSAIL-e. Bolesnici kojima se početni broj bolnih i otečenih zglobova nije poboljšao za najmanje 20 % do 16. tjedna prešli su na otvoreno liječenje abataceptom u supkutanoj dozi od 125 mg tjedno.

Primarna mjera ishoda i u ispitivanju PsA-I i u ispitivanju PsA-II bio je udio bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 u 24. tjednu (169. dana).

Klinički odgovor

Znakovi i simptomi
Postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20, 50 ili 70 pri preporučenim dozama abatacepta u ispitivanjima PsA-I (10 mg/kg intravenski) i PsA-II (125 mg supkutano) naveden je u Tablici 8.

Tablica 8: Udio bolesnika s ACR odgovorima u 24. tjednu ispitivanja PsA-I i PsA-II

	PsA-I[a]			PsA-II[b,c]		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N = 40	**Placebo N = 42**	**Procjena razlike (95 % CI)**	**Abatacept 125 mg s.c. N = 213**	**Placebo N = 211**	**Procjena razlike (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)

* $p < 0,05$ naspram placeba; p-vrijednosti nisu se ocjenjivale za ACR 50 i ACR 70.
[a] 37 % bolesnika prethodno je bilo liječeno TNF-inhibitorom.
[b] 61 % bolesnika prethodno je bilo liječeno TNF-inhibitorom.
[c] Bolesnici kojima se broj bolnih i otečenih zglobova poboljšao za manje od 20 % do 16. tjedna ispunjavali su kriterije za prijevremeni prelazak na abatacept i smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

U cjelokupnoj je ispitivanoj populaciji značajno veći udio bolesnika postigao odgovor ACR 20 u 24. tjednu nakon liječenja abataceptom u dozi od 10 mg/kg intravenski (PsA-I) ili 125 mg supkutano (PsA-II) nego nakon primjene placeba. U oba su ispitivanja opažene više stope odgovora ACR 20 uz abatacept nego uz placebo neovisno o prethodnom liječenju TNF-inhibitorima. U manjem ispitivanju PsA-I, među bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni TNF-inhibitorima odgovor ACR 20 postiglo je 55,6 % bolesnika liječenih abataceptom u intravenskoj dozi od 10 mg/kg i 20,0 % onih koji su primali placebo, dok je među bolesnicima prethodno liječenima TNF-inhibitorima isto zabilježeno u 30,8 % odnosno 16,7 % bolesnika. U ispitivanju PsA-II, među bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni TNF-inhibitorima odgovor ACR 20 postiglo je 44,0 % bolesnika liječenih abataceptom u supkutanoj dozi od 125 mg i 22,2 % onih koji su primali placebo (21,9 [8,3; 35,6], procjena razlike [95 % CI]), dok je među bolesnicima prethodno liječenima TNF-inhibitorima isto zabilježeno u 36,4 % odnosno 22,3 % bolesnika (14,0 [3,3; 24,8], procjena razlike [95 % CI]).

U ispitivanju PsA-II, više stope odgovora ACR 20 uz abatacept u supkutanoj dozi od 125 mg nego uz placebo opažene su neovisno o istodobnom liječenju nebiološkim DMARD-ovima. Među bolesnicima koji nisu primjenjivali nebiološke DMARD-ove, odgovor ACR 20 postiglo je 27,3 % bolesnika liječenih abataceptom u supkutanoj dozi od 125 mg i 12,1 % onih koji su primali placebo (15,15 [1,83; 28,47], procjena razlike [95 % CI]), dok je među bolesnicima koji su primjenjivali nebiološke DMARD-ove isto zabilježeno u 44,9 % odnosno 26,9 % bolesnika (18,00 [7,20; 28,81], procjena razlike [95 % CI]). Klinički odgovori održali su se ili su se nastavili poboljšavati do godinu dana u ispitivanjima PsA-I i PsA-II.

Strukturni odgovor

U ispitivanju PsA-II, udio bolesnika bez radiografske progresije (promjena ≤ 0 u odnosu na početak ispitivanja) prema ukupnom Sharpovom/van der Heijdeovom rezultatu (SHS) prilagođenom za PsA na rendgenskim snimkama u 24. tjednu bio je veći u skupini liječenoj abataceptom u supkutanoj dozi od 125 mg (42,7 %) nego u onoj koja je primala placebo (32,7 %) (10,0 [1,0; 19,1] procjena razlike [95 % CI]).

Odgovor fizičke funkcije

U ispitivanju PsA-I, udio bolesnika koji su postigli smanjenje početnog HAQ-DI indeksa za $\geq 0,30$ bodova u 24. tjednu iznosio je 45,0 % uz intravenski primijenjen abatacept i 19,0 % uz placebo (26,1 [6,8; 45,5], procjena razlike [95 % CI]). U ispitivanju PsA-II, udio bolesnika koji su postigli smanjenje početnog HAQ-DI indeksa za najmanje $\geq 0,35$ bodova iznosio je 31,0 % uz abatacept i 23,7 % uz placebo (7,2 [-1,1; 15,6], procjena razlike [95 % CI]). Poboljšanja HAQ-DI indeksa održala su se ili poboljšavala do godinu dana uz nastavak liječenja abataceptom i u ispitivanju PsA-I i u ispitivanju PsA-II.

Tijekom 24-tjednog dvostruko slijepog razdoblja nisu primijećene značajne promjene indeksa proširenosti i težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) kod liječenja abataceptom. Bolesnici uključeni u dva ispitivanja PsA imali su blagu do umjerenu psorijazu i medijan PASI indeksa od 8,6 bodova u ispitivanju PsA-I te 4,5 bodova u ispitivanju PsA-II. U ispitivanju PsA-I, udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 50 iznosio je 28,6 % uz abatacept i 14,3 % uz placebo (14,3 [-15,3; 43,9], procjena razlike [95 % CI]), dok je udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75 iznosio 14,3 % uz abatacept odnosno 4,8 % uz placebo (9,5 [-13,0; 32,0], procjena razlike [95 % CI]). U ispitivanju PsA-II, udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 50 iznosio je 26,7 % uz abatacept i 19,6 % uz placebo (7,3 [-2,2; 16,7], procjena razlike [95 % CI]), dok je udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75 iznosio 16,4 % uz abatacept odnosno 10,1 % uz placebo (6,4 [-1,3; 14,1], procjena razlike [95 % CI]).

Pedijatrijska populacija s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

U ispitivanje su uključena djeca i adolescenti s umjerenim do teškim oblikom aktivnog pJIA-a u dobi od 6 do 17 godina, koji nisu podnosili ili nisu dovoljno dobro odgovorili na barem jedan DMARD, koji je mogao biti i biološki lijek. Sigurnost i djelotvornost intravenski primijenjenog abatacepta ispitane su u trodijelnom ispitivanju. Razdoblje A predstavljalo je 4-mjesečno otvoreno uvodno razdoblje, ustrojeno tako da se potakne odgovor Ped ACR30. Bolesnici koji su na kraju Razdoblja A postigli najmanje odgovor Ped ACR30 randomizirani su u dvostruko slijepu fazu ustezanja (Razdoblje B) te su primali ili abatacept ili placebo tijekom 6 mjeseci ili do razbuktavanja bolesti kako je definirano u ispitivanju. Ako nisu prekinuli liječenje zbog sigurnosnih razloga, svim bolesnicima koji su završili Razdoblje B ili im se tijekom tog razdoblja bolest razbuktala te onima koji nisu odgovorili na liječenje u Razdoblju A ponuđeno je uključivanje u Razdoblje C, otvoreni nastavak ispitivanja u kojemu se ispitivala dugoročna sigurnost i djelotvornost.

U Razdoblju A, svi su bolesnici primili abatacept u dozi od 10 mg/kg 1., 15., 29., 57. i 85. dana, a ocijenjeni su 113. dana. Tijekom Razdoblja A je 74 % bolesnika uzimalo metotreksat (prosječna doza pri uključivanju u ispitivanje 13,2 mg/m^2 na tjedan), što znači da je njih 26 % primalo monoterapiju abataceptom. Od 190 bolesnika uključenih u ispitivanje, njih 57 (30 %) je prethodno bilo na terapiji TNF-inhibitorima.

Bolesnici s odgovorom Ped ACR30 na kraju Razdoblja A randomizirani su u Razdoblje B, dvostruko slijepu fazu ustezanja, tako da su primali ili abatacept ili placebo tijekom 6 mjeseci ili do razbuktavanja JIA-a.

Razbuktavanje je definirano kao:
- ≥ 30 %-tno pogoršanje najmanje 3 od 6 osnovnih varijabli pJIA-a
- ≥ 30 %-tno poboljšanje najviše 1 od 6 osnovnih varijabli pJIA-a
- ako je za definiciju razbuktavanja korištena Globalna ocjena liječnika ili roditelja, moralo je biti prisutno pogoršanje ≥ 2 cm (moguće i do 10 cm)
- ako je za definiciju razbuktavanja korišten broj aktivnih zglobova ili zglobova ograničene pokretljivosti, moralo je biti prisutno pogoršanje u ≥ 2 zgloba

Prosječna dob bolesnika uključenih u ispitivanje iznosila je 12,4 godine, dok im je bolest trajala prosječno 4,4 godine. Bolesnici su imali aktivnu bolest te su na početku ispitivanja imali prosječno 16 aktivnih zglobova, 16 zglobova u kojima je pokretljivost bila izgubljena, povišene razine C-reaktivnog proteina (CRP) (prosječna vrijednost 3,2 mg/dl) i povišenu brzinu sedimentacije eritrocita (prosječna vrijednost 32 mm/h). Na početku bolesti imali su sljedeće podtipove pJIA-e: oligoartikularni (16 %), poliartikularni (64 %, 20 % od ukupnog broja bilo je pozitivno na reumatoidni faktor) i sustavni (20 %).

Od 190 bolesnika uključenih u ispitivanje, 170 ih je završilo Razdoblje A, 65 % (123/190) njih je postiglo odgovor Ped ACR30, a 122 bolesnika randomizirana su u Razdoblje B. Odgovori su bili slični u svim ispitanim podtipovima pJIA-a kao i u bolesnika koji jesu i onih koji nisu uzimali metotreksat. Od 133 (70 %) bolesnika koji prethodno nisu bili na terapiji TNF-inhibitorima,

101 (76 %) je postigao barem odgovor Ped ACR30. Od 57 bolesnika koji su prethodno primali TNF-inhibitore, njih 22 (39 %) su postigla barem odgovor Ped ACR30.

Tijekom Razdoblja B, vrijeme do razbuktavanja bolesti u bolesnika randomiziranih na placebo bilo je značajno kraće nego u bolesnika randomiziranih na abatacept (primarna mjera ishoda, p = 0,0002; log-rang test). Tijekom Razdoblja B bolest se razbuktala u značajno većem broju bolesnika koji su primali placebo (33/62; 53 %) nego onih koji su održavani abataceptom (12/60, 20 %; hi-kvadrat p < 0,001). Rizik od razbuktavanja bolesti u bolesnika koji su nastavili primati abatacept iznosio je manje od trećine toga rizika u bolesnika koji su primali placebo (procijenjeni omjer rizika = 0,31; 95 % CI: 0,16; 0,59).

U Razdoblje C ušla je većina bolesnika randomiziranih u Razdoblje B (58/60 bolesnika koji su u Razdoblju B primali abatacept; 59/62 bolesnika koji su u Razdoblju B primali placebo) kao i 36 od 47 bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje u Razdoblju A (n = 153 bolesnika ukupno).

Stope odgovora na liječenje na kraju Razdoblja A, na kraju Razdoblja B i nakon 5 godina izloženosti u Razdoblju C prikazani su u Tablici 9:

Tablica 9: Udio (%) bolesnika s poliartikularnim JIA-om s ACR odgovorom ili neaktivnom bolešću

	Kraj Razdoblja A (113. dan)	Kraj Razdoblja B[a] (169. dan)		Razdoblje C[b] (1765. dan)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Abatacept skupina u Razdoblju B	Placebo skupina u Razdoblju B	Nisu odgovorili u Razdoblju A
	n = 190	n = 58	n = 59	n = 33	n = 30	n = 13
ACR 30	65	85	68	97	87	69
ACR 50	50	79	53	94	80	69
ACR 70	28	55	31	79	63	54
ACR 90	13	41	15	67	40	39
Neaktivna bolest	Nisu ocijenjeni	31	10	52	33	31

[a] Za bolesnike liječene u Razdoblju C dalje su se prenosili rezultati zabilježeni 169. dana
[b] Prema opaženome

Sudionici u Razdoblju C 1765. dana uključivali su: 33 od 58 bolesnika koji su u Razdoblju B primali abatacept, 30 od 59 bolesnika koji su u Razdoblju B primali placebo i 13 od 36 bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje u Razdoblju A. Medijan trajanja liječenja abataceptom u Razdoblju C bio je 1815 dana (raspon 57-2415 dana, gotovo 61 mjesec). U Razdoblju C su 102 (67 %) ispitanika imala najmanje 1080 dana (~ 36 mjeseci) liječenja abataceptom. Svi su se bolesnici prethodno liječili abataceptom tijekom najmanje 4 mjeseca u otvorenoj fazi Razdoblja A.

U bolesnika s pJIA-om abatacept se također ispitivao u supkutanoj formulaciji u djece i adolescenata s umjerenim do teškim oblikom aktivnog pJIA-a u dobi od 2 do 17 godina koji na najmanje jedan DMARD nisu dovoljno dobro odgovorili ili ga nisu podnosili, a koji je mogao biti i biološki lijek. Sigurnost i djelotvornost abatacepta u ispitivanju supkutane formulacije koje je trenutno u tijeku odgovaraju rezultatima opaženima u ispitivanju intravenske formulacije abatacepta (za cjeloviti opis i rezultate ispitivanja vidjeti dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka za ORENCIA otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Reumatoidni artritis u odraslih

Nakon višekratnih intravenskih infuzija (1., 15. i 30. dana te svaka 4 tjedna nakon toga), farmakokinetika abatacepta u bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazala je dozi sukladno povećanje C_{max} i AUC-a u rasponu doza od 2 mg/kg do 10 mg/kg. Pri dozi od 10 mg/kg, prosječan terminalni poluvijek bio je 13,1 dan, a kretao se od 8 do 25 dana. Prosječan volumen distribucije (Vss) iznosio je 0,07 l/kg, a kretao se od 0,02 do 0,13 l/kg. Sustavni klirens bio je približno 0,22 ml/h/kg. Prosječne najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su približno 25 µg/ml, a prosječne C_{max} koncentracije približno 290 µg/ml. U bolesnika s reumatoidnim artritisom nije došlo do sustavne akumulacije abatacepta nakon kontinuiranog ponovljenog liječenja dozom od 10 mg/kg u mjesečnim intervalima.

Analize populacijske farmakokinetike otkrile su trend povećanja klirensa abatacepta s povećanjem tjelesne težine. Dob i spol (korigirani za tjelesnu težinu) nisu utjecali na klirens. Utvrđeno je da metotreksat, NSAIL-i, kortikosteroidi i TNF-inhibitori ne utječu na klirens abatacepta. Nisu provedena ispitivanja učinaka oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije na farmakokinetiku abatacepta.

Psorijatični artritis u odraslih

U ispitivanju PsA-I, bolesnici su bili randomizirani za intravensko primanje placeba ili abatacepta u dozi od 3 mg/kg (3/3 mg/kg), abatacepta u dozi od 10 mg/kg (10/10 mg/kg) ili dviju doza abatacepta od 30 mg/kg, a zatim doze od 10 mg/kg (30/10 mg/kg) 1., 15. i 29. dana te svakih 28 dana nakon toga. U tom su ispitivanju koncentracije abatacepta u stanju dinamičke ravnoteže bile povezane s dozom. Geometrijska srednja vrijednost (CV %) C_{min} 169. dana iznosila je 7,8 µg/ml (56,3 %) za režim doziranja 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8 %) za režim doziranja 10/10 mg/kg te 26,6 µg/ml (39,0 %) za režim doziranja 30/10 mg/kg.

U ispitivanju PsA-II, nakon tjednih supkutanih primjena abatacepta u dozi od 125 mg abatacept je postigao stanje dinamičke ravnoteže 57. dana, uz geometrijsku srednju vrijednost (CV %) C_{min} u rasponu od 22,3 (54,2 %) do 25,6 (47,7 %) µg/ml 57. odnosno 169. dana.

U skladu s rezultatima već opaženima u bolesnika s RA, populacijske farmakokinetičke analize abatacepta u bolesnika s PsA otkrile su trend povećanja klirensa abatacepta (l/h) s povećanjem tjelesne težine.

Pedijatrijska populacija

Populacijska farmakokinetička analiza podataka o serumskim koncentracijama abatacepta u bolesnika s pJIA-om u dobi od 6 do 17 godina nakon intravenske primjene abatacepta u dozi od 10 mg/kg otkrila je da je procijenjeni klirens abatacepta, kada se normalizira za početnu tjelesnu težinu, bio veći u bolesnika s pJIA-om (0,4 ml/h/kg za dijete teško 40 kg) naspram odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom. Tipičan procijenjeni volumen distribucije za dijete teško 40 kg bio je 0,12 l/kg, a tipični procijenjeni poluvijek eliminacije 11,4 dana. Kao rezultat većeg klirensa normaliziranog za tjelesnu težinu i većeg volumena distribucije u bolesnika s pJIA-om, predviđene i opažene razine sistemske izloženosti abataceptu bile su niže nego u odraslih, tako da su opažene prosječne (raspon) najviše i najniže koncentracije bile 204 (66 do 595) µg/ml i 10,6 (0,15 do 44,2) µg/ml u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg, odnosno 229 (58 do 700) µg/ml i 13,1 (0,34 do 44,6) µg/ml u bolesnika tjelesne težine 40 kg ili više.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nizu *in vitro* ispitivanja nije opaženo mutageno ni klastogeno djelovanje abatacepta. U ispitivanju kancerogenosti na miševima došlo je do povećane incidencije malignih limfoma i tumora mliječnih žlijezda (u ženki). Povećana incidencija limfoma i tumora mliječne žlijezde opažena u miševa kojima je primijenjen abatacept možda je bila povezana sa smanjenom kontrolom virusa mišje leukemije i

virusa mišjeg tumora mliječne žlijezde zbog dugotrajne imunomodulacije. U jednogodišnjem istraživanju toksičnosti na makaki majmunima, abatacept nije bio povezan sa značajnom toksičnošću. Reverzibilni farmakološki učinci obuhvaćali su minimalno prolazno sniženje razine IgG-a u serumu te minimalnu do tešku limfoidnu depleciju germinativnih centara u slezeni i/ili limfnim čvorovima. Nisu opaženi znakovi limfoma ni preneoplastičnih morfoloških promjena, unatoč prisutnosti limfokriptovirusa, virusa za koji se zna da unutar vremenskog okvira ove studije uzrokuje takve lezije u imunosuprimiranih majmuna. Nije poznat značaj ovih nalaza za kliničku primjenu abatacepta.

U štakora abatacept nije izazvao štetne učinke na plodnost mužjaka ni ženki. Istraživanja embrio-fetalnog razvoja provedena su s abataceptom na miševima, štakorima i kunićima pri dozama do 20-30 puta većima od doze za ljude od 10 mg/kg te nisu opaženi neželjeni učinci na mladunčad. U štakora i kunića je izloženost abataceptu, na temelju AUC-a, bila do 29 puta veća od izloženosti u ljudi pri dozi od 10 mg/kg. Pokazalo se da abatacept prolazi kroz placentu u štakora i kunića. U istraživanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja kod primjene abatacepta u štakora, nisu zabilježeni štetni učinci na mladuncima ženki koje su primale abatacept u dozama do 45 mg/kg, što predstavlja 3 puta veću izloženost od one u ljudi pri dozi od 10 mg/kg, na temelju AUC-a. Pri dozi od 200 mg/kg, što na temelju AUC-a predstavlja 11 puta veću razinu izloženosti od one u ljudi pri dozi od 10 mg/kg, opažene su ograničene promjene u funkcioniranju imunosnog sustava (9 puta povećanje prosječnog o T-stanicama ovisnog odgovora protutijela u ženske mladunčadi i upala štitnjače u jednog mladunca ženskog spola između 10 muških i 10 ženskih mladunaca ispitanih pri toj dozi).

Neklinička ispitivanja relevantna za primjenu u pedijatrijskoj populaciji

Istraživanja na štakorima izloženima abataceptu pokazala su abnormalnosti u imunosnom sustavu, uključujući nisku incidenciju smrtonosnih infekcija (u mladih štakora). Osim toga, i u mladih i u odraslih štakora izloženih abataceptu često su zabilježene upala štitnjače i gušterače. Mladi su štakori, čini se, osjetljiviji na limfocitnu upalu štitnjače. Ispitivanja na odraslim miševima i majmunima nisu pokazala slične rezultate. Povećana osjetljivost na oportunističke infekcije opažena u mladih štakora vjerojatno je povezana s izlaganjem abataceptu prije razvoja memorijskih odgovora. Nije poznat značaj tih rezultata za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

maltoza
natrijev dihidrogenfosfat, hidrat
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. ORENCIA se ne smije davati istodobno u istoj intravenskoj infuziji s drugim lijekovima.

ORENCIA se NE SMIJE primjenjivati silikoniziranim štrcaljkama (vidjeti dio 6.6).

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon rekonstitucije

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine u primjeni je 24 sata na temperaturi od 2 °C - 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiranu otopinu treba odmah razrijediti.

Nakon razrjeđivanja

Kada se rekonstituirana otopina odmah razrijedi, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju je 24 sata na temperaturi od 2 °C - 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (15 ml, staklo tipa 1) s čepom (halobutilna guma) i zaštitnom "flip-off" kapicom i prstenom (aluminij)

Pakiranje od 1 bočice i 1 nesilikonske štrcaljke (polietilen) i višestruka pakiranja koja sadrže 2, odnosno 3 bočice i 2, odnosno 3 nesilikonske štrcaljke (2 ili 3 pakiranja po 1).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstituciju i razrjeđivanje treba provesti sukladno pravilima dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

Rekonstitucija

1. Odredite dozu i potreban broj bočica lijeka ORENCIA (vidjeti dio 4.2).

2. U aseptičkim uvjetima rekonstituirajte svaku bočicu s 10 ml vode za injekcije, koristeći **nesilikonsku štrcaljku za jednokratnu uporabu priloženu uz svaku bočicu** (vidjeti dio 6.2) i iglu veličine 18-21 G.
   - Skinite poklopac s vrha bočice i obrišite vrh vatom natopljenom alkoholom.
   - Uvedite iglu u bočicu kroz sredinu gumenog čepa i usmjerite mlaz vode za injekcije na staklenu stijenku bočice.
   - Nemojte koristiti bočicu, ako u njoj nije vakuum.
   - Izvadite štrcaljku i iglu nakon što ste 10 ml vode za injekcije ubrizgali u bočicu.
   - Kako biste smanjili stvaranje pjene u otopini lijeka ORENCIA, bočicu treba nježno okretati dok se sadržaj potpuno ne otopi. **Ne tresite bočicu.** Izbjegavajte dugotrajno i žustro protresanje.
   - Nakon potpunog otapanja praška, bočicu treba odzračiti iglom kako bi se odstranila eventualna pjena.
   - Rekonstituirana otopina mora biti bistra i bezbojna do blijedožuta. Ne koristite otopinu ako se u njoj pojave neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako je promijenila boju.

Razrjeđivanje

3. Odmah nakon rekonstitucije, koncentrat se mora dodatno razrijediti do volumena od 100 ml otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).
   - Iz infuzijske vrećice ili boce od 100 ml izvucite volumen otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) jednak volumenu rekonstituiranih bočica.
   - Polako dodajte rekonstituiranu otopinu lijeka ORENCIA iz svake bočice u infuzijsku vrećicu ili bocu, koristeći istu **nesilikonsku štrcaljku za jednokratnu uporabu priloženu uz svaku bočicu**.

- Lagano promiješajte. Konačna koncentracija abatacepta u vrećici ili boci ovisit će o količini dodane djelatne tvari, ali neće biti veća od 10 mg/ml.
- Neiskorišteni dio u bočicama mora se odmah zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

4. Kada su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u aseptičkim uvjetima, otopina za infuziju lijeka ORENCIA može se upotrijebiti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Prije primjene treba pregledati sadrži li otopina lijeka ORENCIA čestice i je li promijenila boju.
   - Otopinu treba baciti ako se uoče čestice ili promjena boje.

Neiskorišteni dio otopine za infuziju ne smije se čuvati za ponovnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. svibnja 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. ožujka 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ORENCIA 87,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ORENCIA 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg abatacepta u 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 87,5 mg abatacepta u 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 125 mg abatacepta u jednom ml.

Abatacept je fuzijski protein proizveden tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama jajnika kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bistra, bezbojna do svjetložuta, pH vrijednosti 6,8 do 7,4.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

ORENCIA je, u kombinaciji s metotreksatom, indicirana za:
- liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodnu terapiju jednim ili više lijekova koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD), uključujući metotreksat (MTX) ili inhibitor faktora nekroze tumora (TNF)-alfa.
- liječenje izrazito aktivne i progresivne bolesti u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

Tijekom kombiniranog liječenja abataceptom i metotreksatom pokazana je redukcija progresije oštećenja zglobova i poboljšanje fizičke funkcije.

Psorijatični artritis

ORENCIA je, sama ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indicirana za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa (PsA) u odraslih bolesnika u kojih odgovor na prethodnu terapiju DMARD-ovima, uključujući MTX, nije bio dovoljno dobar i kojima nije potrebna dodatna sistemska terapija za psorijatične kožne lezije.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

ORENCIA je u kombinaciji s metotreksatom indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa (pJIA) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodno liječenje DMARD-ovima.

ORENCIA se može primjenjivati kao monoterapija u slučaju nepodnošenja metotreksata ili kada liječenje metotreksatom nije prikladno.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa.

Ako se odgovor na abatacept ne postigne unutar 6 mjeseci liječenja, treba razmisliti o nastavku liječenja (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Reumatoidni artritis

Odrasli
Liječenje lijekom ORENCIA za supkutanu (s.c.) primjenu može započeti intravenskom udarnom dozom ili bez nje. ORENCIA za supkutanu primjenu primjenjuje se supkutanom injekcijom u dozi od 125 mg abatacepta jedanput na tjedan, neovisno o tjelesnoj težini (vidjeti dio 5.1). Ako se za početak liječenja daje jednokratna intravenska infuzija (intravenska udarna doza prije supkutane primjene), prvu supkutanu dozu abatacepta od 125 mg treba primijeniti unutar jednoga dana od intravenske infuzije, nakon čega se liječenje nastavlja supkutanim injekcijama abatacepta u dozi od 125 mg jedanput na tjedan (za doziranje intravenske udarne doze, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava za lijek ORENCIA 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju).

Bolesnicima koji prelaze s intravenskog liječenja abataceptom na supkutanu primjenu ovog lijeka, prvu supkutanu dozu treba dati umjesto sljedeće predviđene intravenske doze.

Nije potrebno prilagođavati dozu kada se ovaj lijek koristi u kombinaciji s drugim DMARD-ovima, kortikosteroidima, salicilatima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) ili analgeticima.

Psorijatični artritis

Odrasli
ORENCIA se primjenjuje supkutanom (s.c.) injekcijom u dozi od 125 mg jedanput na tjedan, bez potrebe za udarnom intravenskom (i.v.) dozom.

U bolesnika koji prelaze s intravenskog liječenja lijekom ORENCIA na supkutanu primjenu, prvu supkutanu dozu treba primijeniti umjesto sljedeće predviđene intravenske doze.

Pedijatrijska populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Preporučenu tjednu dozu ORENCIA otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do 17 godina treba uvesti bez intravenske udarne doze i primjenjivati u skladu s doziranjem prema rasponu tjelesne težine, kako je navedeno u tablici u nastavku:

Tablica 1: Tjedna doza lijeka ORENCIA

Tjelesna masa bolesnika	Doza
od 10 kg do manje od 25 kg	50 mg
od 25 kg do manje od 50 kg	87,5 mg
50 kg ili više	125 mg

U bolesnika koji prelaze s intravenskog liječenja abataceptom na supkutanu primjenu, prvu supkutanu dozu treba primijeniti umjesto sljedeće predviđene intravenske doze.

Za liječenje pJIA-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 ili više godina dostupan je ORENCIA prašak za koncentrat za otopinu za infuziju za intravensku primjenu (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ORENCIA prašak za koncentrat za otopinu za infuziju).

Propuštena doza
Propusti li bolesnik injekciju abatacepta, a od planirane primjene nije prošlo više od 3 dana, treba mu/joj savjetovati da odmah primijeni propuštenu dozu te se dalje pridržava originalnog tjednog rasporeda doziranja. Ako se doza propusti za više od 3 dana, bolesnika treba uputiti kada da primijeni sljedeću dozu na temelju medicinske procjene (stanje bolesnika, stupanj aktivnosti bolesti, itd.).

Posebne populacije

Stariji bolesnici
Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega i jetre
ORENCIA nije ispitivana u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka ORENCIA u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Nema relevatne primjene lijeka ORENCIA u djece mlađe od dvije godine.

Način primjene

Za supkutanu primjenu.

ORENCIA je namijenjena za primjenu pod vodstvom zdravstvenog radnika. Nakon odgovarajuće obuke za primjenu supkutane tehnike injiciranja, bolesnik si može sam davati injekcije lijeka ORENCIA ili mu ih može davati skrbnik, ako liječnik/zdravstveni radnik odluči da je to primjereno.

Cjelokupan sadržaj napunjene štrcaljke treba primijeniti isključivo supkutanom injekcijom. Treba mijenjati mjesta injiciranja, a injekcija se nikada ne smije davati u područja na kojima je koža osjetljiva, gdje su prisutne modrice, crvenilo ili otvrdnuća.

Cjelovite upute za pripremu i primjenu lijeka ORENCIA u napunjenoj štrcaljki navedene su u uputi o lijeku i 'Važnim uputama za uporabu'.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teške i nekontrolirane infekcije poput sepse i oportunističkih infekcija (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kombinacija s TNF-inhibitorima

Iskustvo s primjenom abatacepta u kombinaciji s TNF-inhibitorima je ograničeno (vidjeti dio 5.1). U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima je u bolesnika liječenih kombinacijom TNF-inhibitora i abatacepta zabilježen porast broja ukupnih infekcija i ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su primali TNF-inhibitore i placebo (vidjeti dio 4.5). Ne preporučuje se primjena abatacepta u kombinaciji s TNF-inhibitorima.

Kod prijelaza s terapije TNF-inhibitorom na lijek ORENCIA bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi infekcije (vidjeti dio 5.1, ispitivanje VII).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije prijavljene su manje često kod primjene abatacepta u kliničkim ispitivanjima kada se nije zahtijevalo prethodno liječenje radi sprečavanja alergijskih reakcija (vidjeti dio 4.8). Anafilaksija ili anafilaktoidne reakcije mogu se pojaviti nakon prve infuzije i mogu biti opasne po život. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je slučaj anafilaksije sa smrtnim ishodom nakon prve infuzije lijeka ORENCIA. U slučaju ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, intravenska ili supkutana primjena lijeka ORENCIA mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuća terapija, a liječenje lijekom ORENCIA mora se trajno obustaviti (vidjeti dio 4.8).

Učinci na imunosni sustav

Lijekovi koji djeluju na imunosni sustav, uključujući lijek ORENCIA, mogu utjecati na obranu domaćina protiv infekcija i zloćudnih bolesti kao i na odgovor organizma na cijepljenje.

Istodobna primjena lijeka ORENCIA s biološkim imunosupresivnim ili imunomodulatornim lijekovima može pojačati učinke abatacepta na imunosni sustav (vidjeti dio 4.5).

Infekcije
Kod primjene abatacepta prijavljene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu i pneumoniju (vidjeti dio 4.8). Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Mnoge ozbiljne infekcije javile su se u bolesnika na istodobnoj imunosupresivnoj terapiji, koja ih je, uz postojeću bolest, mogla dodatno predisponirati za infekcije. Ne smije se započinjati liječenje lijekom ORENCIA u bolesnika s aktivnim infekcijama dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Liječnici moraju s oprezom razmatrati primjenu lijeka ORENCIA u bolesnika s anamnezom rekurentnih infekcija ili podležećim stanjima koja mogu predstavljati predispoziciju za infekcije. Bolesnike koji tijekom liječenja lijekom ORENCIA razviju novu infekciju treba pomno nadzirati. Primjena lijeka ORENCIA mora se prekinuti ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju.

U pivotalnim placebom kontroliranim ispitivanjima nije opažen povećan broj slučajeva tuberkuloze; međutim, u svih bolesnika liječenih lijekom ORENCIA proveden je test na tuberkulozu. Sigurnost primjene lijeka ORENCIA u osoba s latentnom tuberkulozom nije poznata. U bolesnika koji su primali lijek ORENCIA prijavljeni su slučajevi tuberkuloze (vidjeti dio 4.8). Prije uvođenja lijeka ORENCIA bolesnike treba testirati na latentnu tuberkulozu. Treba uzeti u obzir i postojeće medicinske smjernice.

Antireumatska terapija povezuju se s reaktivacijom hepatitisa B. Stoga prije započinjanja terapije lijekom ORENCIA treba obaviti testiranje na virusni hepatitis sukladno objavljenim smjernicama.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)
Slučajevi PML-a prijavljeni su uglavnom u bolesnika koji su primali abatacept u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima. PML može biti smrtonosan i treba ga uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi u imunosuprimiranih bolesnika s novonastalim neurološkim, psihijatrijskim i kognitivnim

simptomima ili pogoršanjem tih simptoma. Pojave li se tijekom terapije lijekom ORENCIA simptomi koji upućuju na PML, treba prekinuti primjenu lijeka ORENCIA i započeti odgovarajuće dijagnostičke postupke.

Zloćudne bolesti
U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima učestalost zloćudnih bolesti iznosila je 1,2 % u bolesnika liječenih abataceptom, a 0,9 % u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s postojećom zloćudnom bolešću nisu bili uključeni u ta klinička ispitivanja. U ispitivanjima kancerogenosti na miševima opažen je porast broja limfoma i tumora mliječnih žlijezda. Klinički značaj toga nalaza nije poznat (vidjeti dio 5.3). Nije poznata moguća uloga abatacepta u razvoju zloćudnih bolesti, uključujući limfom, u ljudi. U bolesnika koji su primali lijek ORENCIA prijavljeni su nemelanomski oblici raka kože (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože za sve bolesnike, a osobito one s faktorima rizika za razvoj raka kože.

Cijepljenje
Bolesnici liječeni lijekom ORENCIA mogu istodobno primati cijepljenja, osim živim cjepivima. Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s abataceptom niti unutar 3 mjeseca nakon prekida liječenja. Lijekovi koji djeluju na imunosni sustav, uključujući abatacept, mogu umanjiti učinkovitost nekih cijepljenja (vidjeti dio 4.5).

Stariji bolesnici

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima abatacept su intravenski primala ukupno 404 bolesnika u dobi od 65 ili više godina, uključujući i 67 bolesnika u dobi od 75 ili više godina. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima abatacept je supkutano primalo ukupno 270 bolesnika u dobi od 65 ili više godina, uključujući i 46 bolesnika u dobi od 75 ili više godina. Učestalost ozbiljnih infekcija i zloćudnih bolesti bila je, u odnosu na placebo, veća u bolesnika liječenih intravenski primijenjenim abataceptom starijih od 65 godina, nego u onih mlađih od 65 godina. Slično tomu, učestalost ozbiljnih infekcija i zloćudnih bolesti kod supkutane primjene abatacepta bila je veća u bolesnika starijih od 65 godina, nego u onih mlađih od 65 godina. S obzirom da je u starijih osoba općenito povećana incidencija infekcija i zloćudnih bolesti, potreban je oprez u liječenju starijih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Autoimuni procesi

Teoretski se pri liječenju abataceptom može povećati rizik od autoimunih procesa u odraslih, primjerice pogoršanje multiple skleroze. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima liječenje abataceptom nije dovelo do povećanog stvaranja autoprotutijela, poput antinuklearnih i anti-dsDNA protutijela, u usporedbi s primjenom placeba (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Bolesnici na dijeti s kontroliranim unosom natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj.zanemarive količine natrija.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacija s TNF-inhibitorima

Ograničeno je iskustvo s primjenom abatacepta u kombinaciji s TNF-inhibitorima (vidjeti dio 5.1). Iako TNF-inhibitori nisu utjecali na klirens abatacepta, u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnici koji su istodobno liječeni abataceptom i TNF-inhibitorima imali su više

infekcija i ozbiljnih infekcija nego bolesnici liječeni samo TNF-inhibitorima. Stoga se ne preporučuje istodobna terapija abatacceptom i TNF-inhibitorom.

Kombinacija s drugim lijekovima

Analiza populacijske farmakokinetike nije otkrila učinke metotreksata, NSAIL-a ni kortikosteroida na klirens abatacepta (vidjeti dio 5.2).

Nisu utvrđeni značajni problemi s obzirom na sigurnost primjene kada se abatacept primjenjivao u kombinaciji sa sulfasalazinom, hidroksiklorokinom ili leflunomidom.

Kombinacija s drugim lijekovima koji djeluju na imunosni sustav i s cijepljenjima

Istodobna primjena abatacepta s biološkim imunosupresivnim ili imunomodulatornim lijekovima može pojačati učinke abatacepta na imunosni sustav. Nema dovoljno dokaza da bi se mogla procijeniti sigurnost i djelotvornost abatacepta u kombinaciji s anakinrom ili rituksimabom (vidjeti dio 4.4).

Cijepljenja
Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s abatacceptom niti unutar 3 mjeseca nakon prekida liječenja. Nema podataka o sekundarnom prijenosu infekcije s osobe koja je primila živo cjepivo na bolesnike koji primaju abatacept. Lijekovi koji djeluju na imunosni sustav, uključujući abatacept, mogu umanjiti učinkovitost nekih cijepljenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Eksplorativna ispitivanja kojima se ocjenjivao učinak abatacepta na odgovor protutijela na cijepljenje u zdravih ispitanika te odgovor protutijela na cjepiva protiv gripe i pneumokoka u bolesnika s reumatoidnim artritisom, ukazuju na to da abatacept može umanjiti učinkovitost imunog odgovora, ali ne inhibira značajno sposobnost razvoja klinički značajnog ili pozitivnog imunog odgovora.

Abatacept je ocijenjen u otvorenom ispitivanju u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primili 23-valentno pneumokokno cjepivo. Nakon cijepljenja protiv pneumokoka, 62 od 112 bolesnika liječenih abatacceptom uspjelo je postići odgovarajući imuni odgovor od najmanje dvostrukog povećanja titra protutijela na polisaharidno pneumokokno cjepivo.

Abatacept je ocijenjen i u otvorenom ispitivanju u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primili trovalentno virusno cjepivo protiv sezonske gripe. Nakon cijepljenja protiv gripe, 73 od 119 bolesnika liječenih abatacceptom koji na početku ispitivanja nisu imali zaštitnu razinu protutijela, uspjelo je postići odgovarajući imuni odgovor od najmanje četverostrukog povećanja titra protutijela na trovalentno cjepivo protiv gripe.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i žene reproduktivne dobi

Nema odgovarajućih podataka o primjeni abatacepta u trudnica. U pretkliničkim istraživanjima embrio-fetalnog razvoja nisu zabilježene nuspojave pri dozama koje su, na temelju AUC-a, bile do 29 puta veće od doze za ljude od 10 mg/kg. U istraživanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima opažene su ograničene promjene u funkcioniranju imunosnog sustava pri dozama koje su, na temelju AUC-a, bile 11 puta veće od doze za ljude od 10 mg/kg (vidjeti dio 5.3).

ORENCIA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje abatacceptom. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i do 14 tjedana nakon posljednje doze abatacepta.

Abatacept može proći kroz placentu u serum novorođenčadi čije su majke liječene abatacceptom tijekom trudnoće. Zbog toga u te novorođenčadi može postojati povećan rizik od infekcije. Sigurnost primjene živih cjepiva u novorođenčadi izložene abatacceptu *in utero* nije poznata. Ne preporučuje se

davati živa cjepiva novorođenčadi izloženoj abataceptu *in utero* tijekom 14 tjedana nakon majčina posljednjeg izlaganja abataceptu tijekom trudnoće.

Dojenje

Abatacept je pronađen u mlijeku štakorica.

Nije poznato izlučuje li se abatacept u majčino mlijeko u ljudi.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom ORENCIA i do 14 tjedana nakon posljednje doze abatacepta.

Plodnost

Nisu provedena formalna ispitivanja mogućih učinaka abatacepta na plodnost kod ljudi.
Kod štakora abatacept nije izazvao štetne učinke na plodnost mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sudeći prema njegovu mehanizmu djelovanja, očekuje se da abatacept ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, omaglica je prijavljena kao česta, a smanjena oštrina vida kao manje česta nuspojava u bolesnika liječenih lijekom ORENCIA. Stoga, osjeti li bolesnik takve simptome, treba izbjegavati vožnju i rukovanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila kod reumatoidnog artritisa

Abatacept je ispitivan u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (2653 bolesnika primala su abatacept, a 1485 placebo).

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima abatacepta nuspojave su prijavljene u 49,4 % bolesnika liječenih abataceptom i 45,8 % bolesnika koji su primali placebo. Najčešće prijavljene nuspojave (≥ 5 %) u bolesnika liječenih abataceptom bile su glavobolja, mučnina i infekcije gornjeg dijela respiratornog trakta (uključujući sinusitis). Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava iznosio je 3,0 % među bolesnicima liječenima abataceptom te 2,0 % među bolesnicima koji su primali placebo.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 2 nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja, prema sljedećim kategorijama: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave

Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija gornjeg dijela respiratornog trakta (uključujući traheitis, nazofaringitis i sinusitis)
	često	infekcija donjeg dijela respiratornog trakta (uključujući bronhitis), infekcija urinarnog trakta, infekcije herpes virusima (uključujući herpes simplex, oralni herpes i herpes zoster), pneumonija, influenca
	manje često	infekcija zuba, onihomikoza, sepsa, mišićno-koštane infekcije, kožni apsces, pijelonefritis, rinitis, infekcija uha
	rijetko	tuberkuloza, bakterijemija, gastrointestinalne infekcije, upalna bolest zdjelice
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	karcinom bazalnih stanica, kožni papilom
	rijetko	limfom, zloćudna novotvorina pluća, karcinom skvamoznih stanica
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	trombocitopenija, leukopenija
Poremećaji imunosnog sustava	manje često	preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji	manje često	depresija, anksioznost, poremećaj spavanja (uključujući nesanicu)
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja, omaglica
	manje često	migrena, parestezije
Poremećaji oka	manje često	konjunktivitis, suhe oči, smanjena oštrina vida
Poremećaji uha i labirinta	manje često	vrtoglavica
Srčani poremećaji	manje često	palpitacije, tahikardija, bradikardija
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, povišen krvni tlak
	manje često	hipotenzija, navala vrućine, navale crvenila, vaskulitis, snižen krvni tlak

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	kašalj
	manje često	egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti, bronhospazam, piskanje pri disanju, dispneja, stezanje u grlu
Poremećaji probavnog sustava	često	bol u abdomenu, proljev, mučnina, dispepsija, ulceracije u ustima, aftozni stomatitis, povraćanje
	manje često	gastritis
Poremećaji jetre i žuči	često	abnormalni rezultati testova jetrene funkcije (uključujući povišene vrijednosti transaminaza)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip (uključujući dermatitis)
	manje često	povećana sklonost nastanku modrica, suha koža, alopecija, pruritus, urtikarija, psorijaza, akne, eritem, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	artralgija, bol u ekstremitetima
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	amenoreja, menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor, astenija, lokalna reakcija na mjestu injekcije, sistemske reakcije na injekciju*
	manje često	bolest nalik influenci, povećanje tjelesne težine

* (npr. svrbež, stezanje grla, dispneja)

Opis odabranih nuspojava

Infekcije
U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima abatacepta, infekcije koje su bile barem moguće povezane s liječenjem prijavljene su u 22,7 % bolesnika liječenih abataceptom i 20,5 % bolesnika koji su primali placebo.

Ozbiljne infekcije koje su bile barem moguće povezane s liječenjem prijavljene su u 1,5 % bolesnika liječenih abataceptom i 1,1 % bolesnika koji su primali placebo. Vrsta ozbiljnih infekcija bila je slična u skupini liječenoj abataceptom i onoj koja je primala placebo (vidjeti dio 4.4).

Stopa incidencije (95 % CI) ozbiljnih infekcija u dvostruko slijepim ispitivanjima iznosila je 3,0 (2,3; 3,8) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom te 2,3 (1,5; 3,3) na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali placebo.

U kumulativnom razdoblju u kliničkim ispitivanjima, u 7044 bolesnika liječena abataceptom tijekom 20 510 bolesnik-godina stopa incidencije ozbiljnih infekcija iznosila je 2,4 na 100 bolesnik-godina te je ostala stabilna na godišnjoj razini.

Zloćudne bolesti
U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima zloćudne su bolesti prijavljene u 1,2 % (31/2653) bolesnika liječenih abataceptom te u 0,9 % (14/1485) bolesnika koji su primali placebo. Stopa incidencije zloćudnih bolesti iznosila je 1,3 (0,9; 1,9) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom te 1,1 (0,6; 1,9) na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali placebo.

U kumulativnom su razdoblju 7044 bolesnika liječena abataceptom tijekom 21 011 bolesnik-godina (od kojih je više od 1000 liječeno abataceptom dulje od 5 godina), a stopa incidencije zloćudnih bolesti iznosila je 1,2 (1,1; 1,4) na 100 bolesnik-godina te je ostala stabilna na godišnjoj razini.

Najčešće prijavljena zloćudna bolest u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bio je nemelanomski rak kože, čija je stopa incidencije iznosila 0,6 (0,3; 1,0) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom, 0,4 (0,1; 0,9) na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali placebo te 0,5 (0,4; 0,6) na 100 bolesnik-godina u kumulativnom razdoblju.

Najčešće prijavljen oblik raka organa u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bio je rak pluća, čija je stopa incidencije iznosila 0,17 (0,05; 0,43) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom, 0 u bolesnika koji su primali placebo te 0,12 (0,08; 0,17) na 100 bolesnik-godina u kumulativnom razdoblju. Najčešći hematološki malignom bio je limfom, čija je stopa incidencije iznosila 0,04 (0; 0,24) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom, 0 u bolesnika koji su primali placebo te 0,06 (0,03; 0,1) na 100 bolesnik-godina u kumulativnom razdoblju.

Ispitivanja temeljena na podacima iz danskog i švedskog registra pokazala su višu stopu nemelanomskog raka kože u bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih abataceptom u usporedbi s drugim DMARD-ovima. U Danskoj, standardizirane stope incidencije (engl. *incidence rate*, IR) za karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC) u bolesnika liječenih abataceptom (n = 1280) bile su 0,86/100 bolesnik-godina (95 % CI 0,66 – 1,11) odnosno 0,21/100 bolesnik-godina (95 % CI 0,12 – 0,36), a omjeri hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) prilagođeni za dob, spol i anamnezu za BCC i SCC u bolesnika liječenih abataceptom bili su 1,49 (95 % CI 1,07 – 2,09) odnosno 2,49 (1,26 – 4,91) u usporedbi s ciljanim DMARD-ovima (n = 9256). U podacima iz Švedske stope IR-a u bolesnika liječenih abataceptom (n = 5052) bile su 1,13/100 bolesnik-godina (95 % CI 1,01 – 1,26) odnosno 0,38/100 bolesnik-godina (95 % CI 0,32 – 0,46) za BCC odnosno SCC, a odgovarajuće prilagođene vrijednosti HR-a bile su 1,11 (95 % CI 0,98 – 1,25) odnosno 1,61 (95 % CI 1,29 – 1,99) u bolesnika liječenih abataceptom u usporedbi s bolesnicima liječenim biološkim lijekovima / ciljanim DMARD-ovima (n = 43 096). Bolesnici liječeni abataceptom na početku liječenja većinom su imali teži reumatoidni artritis i veće opterećenje komorbiditetima. U tim podacima iz registara nije uočen povećan rizik od drugih malignih bolesti.

Nuspojave u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB)
U ispitivanju IV bilo je 37 bolesnika s KOPB-om koji su bili liječeni intravenski primijenjenim abataceptom i 17 onih koji su primali placebo. U bolesnika s KOPB-om liječenih abataceptom nuspojave su se javljale češće nego u onih koji su primali placebo (51,4 % naspram 47,1 %). Poremećaji respiratornog trakta razvijali su se češće u bolesnika liječenih abataceptom nego u bolesnika koji su primali placebo (10,8 % naspram 5,9 %), a obuhvaćali su pogoršanje KOPB-a i dispneju. Ozbiljnu je nuspojavu razvio veći postotak bolesnika s KOPB-om liječenih abataceptom u odnosu na one koji su primali placebo (5,4 % naspram 0 %), što je uključivalo pogoršanje KOPB-a (1 od 37 bolesnika [2,7 %]) i bronhitis (1 od 37 bolesnika [2,7 %]).

Autoimuni procesi
Terapija abataceptom nije dovela do povećanog stvaranja autoprotutijela, tj. antinuklearnih i anti-dsDNA protutijela, u usporedbi s placebom.

Stopa incidencije autoimunih bolesti u bolesnika liječenih abataceptom tijekom dvostruko slijepog razdoblja iznosila je 8,8 (7,6; 10,1) na 100 bolesnik-godina izloženosti, dok je u bolesnika koji su primali placebo iznosila 9,6 (7,9; 11,5) na 100 bolesnik-godina izloženosti. Stopa incidencije u

bolesnika liječenih abatacceptom tijekom kumulativnog razdoblja iznosila je 3,8 na 100 bolesnik-godina. Najčešće prijavljeni autoimuni poremećaji (osim indikacije za koju se lijek ispitivao) tijekom ukupnog razdoblja bili su psorijaza, reumatoidni noduli i Sjögrenov sindrom.

Imunogenost u odraslih bolesnika liječenih abatacceptom primijenjenim intravenski
Postojanje protutijela usmjerenih protiv molekule abatacepta ispitano je ELISA testovima u 3985 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih abatacceptom najdulje 8 godina. Tijekom liječenja su se u 187 od 3877 (4,8 %) bolesnika razvila protutijela na abatacept. Među bolesnicima koji su testirani na protutijela na abatacept nakon prekida liječenja abatacceptom (> 42 dana nakon posljednje doze), seropozitivno je bilo 103 od 1888 ispitanih (5,5 %).

U uzorcima u kojima je potvrđeno vezivanje za CTLA-4 ispitana je prisutnost neutralizirajućih protutijela. Značajno neutralizirajuća aktivnost utvrđena je u 22 od 48 bolesnika dostupnih za evaluaciju. Nije poznat mogući klinički značaj stvaranja neutralizirajućih protutijela.

Sveukupno, nije postojala očita korelacija između stvaranja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava. Međutim, broj bolesnika koji su razvili protutijela bio je premalen za definitivnu ocjenu. Budući da su analize imunogenosti specifične za pojedini lijek, nije primjereno uspoređivati stope stvaranja protutijela s onima kod primjene drugih lijekova.

Imunogenost u odraslih bolesnika liječenih abatacceptom primijenjenim supkutano
U ispitivanju SC-I uspoređivala se imunogenost na abatacept nakon supkutane odnosno intravenske primjene, primjenom ELISA testa. Tijekom početnog dvostruko slijepog 6-mjesečnog razdoblja (kratkotrajno razdoblje) ukupna učestalost imunogenosti na abatacept iznosila je 1,1 % (8/725) u skupini u kojoj je primijenjen supkutano te 2,3 % (16/710) u skupini u kojoj je primijenjen intravenski. Ta je stopa u skladu s ranijim iskustvom, a imunogenost nije utjecala na farmakokinetiku, sigurnost i djelotvornost.

Imunogenost na abatacept nakon dugotrajne supkutane primjene ispitana je pomoću novog elektrokemiluminiscentnog (ECL) testa. Nije primjereno uspoređivati stope incidencije dobivene različitim testovima jer je ECL test razvijen kako bi bio osjetljiviji i tolerantniji na lijek od prethodnog ELISA testa. Kumulativna učestalost imunogenosti na abatacept dobivena ECL testom s barem jednim pozitivnim uzorkom u kombiniranom kratkotrajnom i dugotrajnom razdoblju zajedno bila je 15,7 % (215/1369) tijekom primjene abatacepta, s prosječnim trajanjem izloženosti od 48,8 mjeseci, 17,3 % (194/1121) nakon prekida primjene (> 21 dan do 168 dana nakon posljednje doze lijeka). Stopa incidencije prema izloženosti (izraženo kao 100 osoba-godina) ostala je stabilna tijekom cijelog trajanja liječenja.

U skladu s ranijim iskustvom, titrovi i postojanost odgovora protutijela su uglavnom bili niski i nisu se povećavali nakon kontinuirane primjene (6,8 % ispitanika bilo je seropozitivno na 2 uzastopne posjete) te nije postojala očita korelacija između stvaranja protutijela i kliničkog odgovora, nuspojava ili farmakokinetike.

U ispitivanju SC-III su tijekom dvostruko slijepog 12-mjesečnog razdoblja primijećene slične stope imunogenosti u bolesnika koji su primali abatacept + MTX i onih koji su se liječili monoterapijom abatacceptom (2,9 % [3/103] naspram 5,0 % [5/101]). Kao i u ispitivanju SC-I, imunogenost nije utjecala ni na sigurnost ni na djelotvornost.

Imunogenost i sigurnost abatacepta nakon prekida i ponovnog uvođenja liječenja
U sklopu programa ispitivanja supkutane primjene lijeka provedeno je ispitivanje učinaka prekida primjene (na 3 mjeseca) te ponovnog uvođenja supkutanog liječenja abatacceptom na imunogenost. Nakon prekida supkutane primjene abatacepta, povećanje stope imunogenosti bilo je sukladno onome zabilježenom nakon prekida intravenske primjene abatacepta. Nakon ponovnog uvođenja terapije nisu zabilježene reakcije na injekciju niti drugi problem vezani uz sigurnost primjene u bolesnika koji su prekinuli supkutano liječenje do najdulje 3 mjeseca, bez obzira na to je li liječenje ponovno uvedeno s primjenom intravenske udarne doze, ili bez nje. Sigurnost primjene u skupini koja je ponovno liječenje

započela intravenskom udarnom dozom također je bila sukladna onoj opaženoj u drugim ispitivanjima.

U ispitivanju SC-III primijećene su povećane stope imunogenosti u ispitanika u kojih se provodilo testiranje tijekom razdoblja od 6 mjeseci nakon potpunog prekida terapije u skupini koja je primala abatacept + MTX i onoj liječenoj monoterapijom abataceptom (37,7 % [29/77] odnosno 44,1 % [27/59]), uz načelno nizak titar odgovora protutijela. Nije primijećen klinički utjecaj tih odgovora protutijela te nisu opaženi nikakvi sigurnosni problemi nakon ponovnog uvođenja liječenja abataceptom.

Reakcije na injekcije u odraslih bolesnika liječenih abataceptom primijenjenim supkutano
U ispitivanju SC-I uspoređivala se sigurnost primjene abatacepta, uključujući reakcije na mjestu injekcije nakon supkutane odnosno intravenske primjene. Ukupna učestalost reakcija na mjestu injekcije iznosila je 2,6 % (19/736) u skupini koja je supkutano primala abatacept te 2,5 % (18/721) u skupini koja je supkutano primala placebo (intravenski abatacept). Sve su reakcije na mjestu injekcije opisane kao blage do umjerene (hematom, svrbež ili eritem) te u pravilu nisu zahtijevale prekid primjene lijeka. Tijekom kumulativnog razdoblja ispitivanja, koje je obuhvatilo sve ispitanike liječene abataceptom u 7 ispitivanja supkutane primjene, učestalost reakcija na mjestu injekcije iznosila je 4,6 % (116/2538), uz stopu incidencije od 1,32 na 100 bolesnik-godina.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena su izvješća o sistemskim reakcijama na injekciju (npr. svrbež, stezanje grla, dispneja) nakon supkutane primjene lijeka ORENCIA.

Podaci o sigurnosti s obzirom na farmakološku skupinu
Abatacept je prvi selektivni modulator kostimulacije. Podaci o relativnoj sigurnosti u kliničkom ispitivanju u odnosu na infliksimab sažeto su prikazani u dijelu 5.1.

Sažetak sigurnosnog profila kod psorijatičnog artritisa

Abatacept se ispitivao u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom u dvama placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (341 bolesnik primao je abatacept, a 253 placebo) (vidjeti dio 5.1). U 24-tjednom placebom kontroliranom razdoblju u sklopu većeg kliničkog ispitivanja (PsA-II), udio bolesnika s nuspojavama bio je sličan u skupini liječenoj abataceptom i u onoj koja je primala placebo (15,5 % odnosno 11,4 %). Ni u jednoj od tih dviju liječenih skupina nijedna se nuspojava nije javila u ≥ 2 % bolesnika tijekom 24-tjednog placebom kontroliranog razdoblja. Ukupan sigurnosni profil bio je usporediv u ispitivanju PsA-I i PsA-II te je bio u skladu sa sigurnosnim profilom kod reumatoidnog artritisa (Tablica 2).

Pedijatrijska populacija

Abatacept se ispitivao u bolesnika s pJIA-om u dvama kliničkim ispitivanjima (ispitivanje pJIA SC, koje je u tijeku, i ispitivanje pJIA IV). Ispitivanje pJIA SC uključivalo je kohortu s 46 bolesnika u dobi od 2 do 5 godina i kohortu sa 173 bolesnika u dobi od 6 do 17 godina. Ispitivanje pJIA IV uključivalo je kohortu sa190 bolesnika u dobi od 6 do 17 godina. Tijekom prvog 4-mjesečnog otvorenog razdoblja ukupan sigurnosni profil u tih 409 bolesnika s pJIA-om bio je sličan onome opaženome u populaciji s reumatoidnim artritisom, uz sljedeće izuzetke u bolesnika s pJIA-om:

- Česte nuspojave: pireksija
- Manje česte nuspojave: hematurija, otitis (media i externa).

Opis odabranih nuspojava

Infekcije
Infekcije su bile najčešće prijavljen štetni događaj u bolesnika s pJIA om. Vrste infekcija bile su u skladu s onima koje se uobičajeno vide u ambulantnoj pedijatrijskoj populaciji. Tijekom prvog 4-mjesečnog razdoblja intravenskog i supkutanog liječenja abataceptom u 409 bolesnika s pJIA-om, najčešće nuspojave bile su nazofaringitis (3,7 % bolesnika) i infekcija gornjih dišnih putova

(2,9 % bolesnika). U prva 4 mjeseca liječenja abataceptom prijavljene su dvije ozbiljne infekcije (varičela i sepsa).

Reakcije na injekciju
Od 219 bolesnika s pJIA-om koji su tijekom prva 4 mjeseca liječenja primali supkutanu formulaciju abatacepta učestalost lokalnih reakcija na injekciju iznosila je 4,6 % (10/219), a najčešće prijavljene lokalne reakcije na injekciju bile su bol na mjestu injiciranja i eritem na mjestu injiciranja. Nisu prijavljene sistemske reakcije preosjetljivosti.

Imunogenost u bolesnika s pJIA-om liječenih supkutanom formulacijom abatacepta
Postojanje protutijela usmjerenih protiv cijele molekule abatacepta ili protiv njezina dijela CTLA-4 ispitano je ECL testom u bolesnika s pJIA-om nakon ponovljenog liječenja supkutanim abataceptom. Sveukupno, 6,9 % (15/218) ispitanika (kohorte u kombinaciji) imalo je pozitivan odgovor na imunogenost u odnosu na početnu vrijednost tijekom kumulativnog razdoblja, uključujući 4-mjesečno razdoblje kratkoročnog liječenja, 20-mjesečni razdoblje nastavka liječenja i 6-mjesečno razdoblje praćenja nakon abatacepta. U kohorti ispitanika od 6 do 17 godina starosti, ukupna stopa seropozitivnosti tijekom kumulativnog razdoblja, uključujući praćenje nakon abatacepta iznosila je 4,7 % (8/172): 2,3 % (4/172) na terapiji i 13,6 % (6/44) nakon prestanka primjene abatacepta (≥ 28 dana nakon posljednje doze). U kohorti ispitanika od 2 do 5 godina starosti, ukupna stopa seropozitivnosti tijekom kumulativnog razdoblja, uključujući praćenje nakon abatacepta iznosila je 15,2 % (7/46): 10,9 % (5/46) na terapiji i 37,5 % (3/8) nakon prestanka primjene abatacepta (≥ 28 dana nakon posljednje doze).

Ukupna protutijela protiv abatacepta bila su općenito prolazna i niskog titra. Čini se da izostanak istodobne primjene metotreksata nije bio povezan s višom stopom seropozitivnosti. Značaj veće incidencije u kohorti od 2 do 5 godina starosti nije poznat, uzimajući u obzir razliku u veličini uzorka. Prisutnost protutijela nije bila povezana s nuspojavama ni infuzijskim reakcijama, kao niti s promjenama djelotvornosti ili serumskih koncentracija abatacepta, u bilo kojoj kohorti.

Dugoročno razdoblje nastavka ispitivanja
Tijekom razdoblja nastavka ispitivanja primjene kod pJIA (20 mjeseci u ispitivanju pJIA SC, koje je još u tijeku, i 5 godina u ispitivanju pJIA IV) sigurnosni profil u bolesnika s pJIA-om u dobi od 6 do 17 godina bio je usporediv s onim u odraslih bolesnika. U jednog je bolesnika tijekom razdoblja nastavka ispitivanja pJIA IV dijagnosticirana multipla skleroza. Jedna ozbiljna nuspojava infekcije (apsces udova) prijavljena je u kohorti od 2 do 5 godina starosti tijekom 20-mjesečnog razdoblja nastavka ispitivanja pJIA SC.

Podaci o dugoročnoj sigurnosti prikupljeni u bolesnika s pJIA om u kohorti ispitanika u dobi od 2 do 5 godina starosti bili su ograničeni, no postojeći dokazi nisu ukazali ni na kakve nove sigurnosne probleme u toj mlađoj pedijatrijskoj populaciji. Tijekom 24-mjesečnog kumulativnog razdoblja ispitivanja pJIA SC (4-mjesečno kratkoročno razdoblje plus 20-mjesečno razdoblje nastavka), veća učestalost infekcija prijavljena je u kohorti od 2 do 5 godina starosti (87,0 %) u usporedbi s onim prijavljenim u kohorti ispitanika u dobi od 6 do 17 godina starosti (68,2 %). To je uglavnom bilo zbog neozbiljnih infekcija gornjih dišnih putova u kohorti 2 do 5 godina starosti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Intravenska primjena doza do 50 mg/kg nije izazvala vidljive toksične učinke. U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika kako bi se uočili eventualni znakovi ili simptomi nuspojava te započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA24

Abatacept je fuzijski protein koji se sastoji od izvanstanične domene antigena 4 povezanog s ljudskim citotoksičnim T-limfocitom (CTLA-4) vezane na modificirani dio Fc ljudskog imunoglobulina G1 (IgG1). Abatacept se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Mehanizam djelovanja

Abatacept selektivno modulira ključni kostimulacijski signal potreban za potpuno aktiviranje T-limfocita koji eksprimiraju CD28. Za potpuno aktiviranje T-limfocita potrebna su dva signala koja daju stanice koje prezentiraju antigen: prepoznavanje specifičnog antigena od strane T-staničnog receptora (signal 1) i drugi, kostimulatorni signal. Glavni put kostimulacije uključuje vezivanje molekula CD80 i CD86 na površini stanica koje prezentiraju antigen na receptor CD28 na T-limfocitima (signal 2). Abatacept selektivno inhibira taj put kostimulacije tako što se specifično vezuje za CD80 i CD86. Ispitivanja pokazuju da abatacept više utječe na odgovor naivnih T-limfocita nego na odgovor memorijskih T-limfocita.

Istraživanja *in vitro* i na životinjskim modelima pokazuju da abatacept modulira o T-limfocitima ovisan odgovor protutijela te upalu. Abatacept *in vitro* umanjuje aktivaciju ljudskih T-limfocita, što je izraženo smanjenjem proliferacije i stvaranja citokina. Abatacept umanjuje stvaranje antigenski specifičnog TNFα, interferona-γ i interleukina-2 od strane T-limfocita.

Farmakodinamički učinci

Kod primjene abatacepta opaženo je o dozi ovisno smanjenje serumskih koncentracija topivih receptora interleukina-2 (biljega aktivacije T-limfocita), interleukina-6 (proizvoda aktiviranih sinovijskih makrofaga i sinoviocita nalik fibroblastima u reumatoidnom artritisu), reumatoidnog faktora (autoprotutijela koje proizvode plazmatske stanice) te C-reaktivnog proteina (reaktanta u akutnoj fazi upale). Dodatno, smanjene su i serumske koncentracije matriks metaloproteinaze-3 koja izaziva razaranje hrskavice i preoblikovanje tkiva. Opaženo je i sniženje vrijednosti TNFα u serumu.

Klinička djelotvornost i sigurnost u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost i sigurnost intravenski primijenjenog abatacepta ispitane su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom dijagnosticiranim prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). U ispitivanjima I, II, III, V i VI bolesnici su u trenutku randomizacije morali imati najmanje 12 bolnih i 10 otečenih zglobova. U ispitivanju IV nije se tražio određen broj bolnih ili otečenih zglobova. Ispitivanje SC-I bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano ispitivanje neinferiornosti u bolesnika stratificiranih prema tjelesnoj težini (< 60 kg, 60 do 100 kg, > 100 kg), u kojemu se uspoređivala djelotvornost i sigurnost abatacepta primijenjenog supkutano i intravenski u ispitanika s reumatoidnim artritisom koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom (MTX) na koju nisu dovoljno dobro odgovorili (engl. *inadequate response to MTX*, MTX-IR).

U ispitivanjima I, II i V ispitivala se djelotvornost i sigurnost abatacepta u usporedbi s placebom u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat i koji su nastavili uzimati metotreksat u svojim stabilnim dozama. Osim toga, u ispitivanju V ispitivale su se sigurnost i djelotvornost abatacepta ili infliksimaba u odnosu na placebo. U ispitivanju III ispitivala se djelotvornost i sigurnost abatacepta u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na liječenje TNF-inhibitorom. Njima je

liječenje TNF-inhibitorom prekinuto prije randomizacije, no bila je dopuštena primjena drugih DMARD-ova. Ispitivanje IV prvenstveno je ocjenjivalo sigurnost u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom kojima je bila potrebna dodatna intervencija usprkos postojećoj terapiji nebiološkim i/ili biološkim DMARD-ovima, a bolesnici su nastavili uzimati sve DMARD-ove koje su koristili u trenutku uključivanja u ispitivanje. U ispitivanju VI ispitivale su se djelotvornost i sigurnost abatacepta u bolesnika s ranim, erozivnim reumatoidnim artritisom (trajanje bolesti ≤ 2 godine) koji prethodno nisu primali metotreksat, a imali su pozitivan nalaz reumatoidnog faktora (RF) i/ili protutijela na ciklički citrulinirani peptid 2 (anti-CCP2). Bolesnici su randomizirani da primaju abatacept i metotreksat ili metotreksat i placebo. U ispitivanju SC-I cilj je bio dokazati neinferiornost u pogledu djelotvornosti te usporedivu sigurnost abatacepta primijenjenog supkutano u odnosu na intravensku primjenu u ispitanika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa koji nisu dovoljno dobro odgovorili na MTX. U ispitivanju SC-II ispitivale su se relativna djelotvornost i sigurnost abatacepta i adalimumaba u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog RA koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodnu terapiju MTX-om; oba su se lijeka primjenjivala supkutano bez intravenske udarne doze, uz osnovnu terapiju MTX-om. U ispitivanju SC-III ocjenjivao se abatacept za supkutanu primjenu u kombinaciji s metotreksatom (MTX) ili u monoterapiji u usporedbi s monoterapijom MTX-om s obzirom na indukciju remisije nakon 12 mjeseci liječenja te moguće održavanje remisije bez liječenja nakon potpunog prekida terapije u odraslih bolesnika s izrazito aktivnim ranim oblikom reumatoidnog artritisa (srednja vrijednost indeksa DAS28-CRP: 5,4; srednja vrijednost trajanja simptoma: manje od 6,7 mjeseci) koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om i koji su imali loše prognostičke faktore za brzo progredirajuću bolest (npr. protutijela na citrulinirane proteine [engl. *anti-citrullinated protein antibodies*, ACPA+], koja su se određivala anti-CCP2 testom, i/ili pozitivan nalaz RF-a, erozije zglobova na početku ispitivanja).

U ispitivanju I bolesnici su randomizirani da tijekom 12 mjeseci primaju abatacept u dozi od 2 ili 10 mg/kg, odnosno placebo. U ispitivanjima II, III, IV i VI bolesnici su randomizirani da primaju fiksnu dozu od približno 10 mg/kg abatacepta ili placebo tijekom 12 (ispitivanja II, IV i VI) ili 6 mjeseci (ispitivanje III). Doza abatacepta iznosila je 500 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 60 kg, 750 mg za bolesnike tjelesne težine 60 do 100 kg, odnosno 1000 mg za bolesnike teže od 100 kg. U ispitivanju SC-I abatacept je bolesnicima primijenjen supkutano nakon jedne udarne intravenske doze abatacepta, a nakon toga svakog tjedna. Ispitanici su od dana randomizacije nastavili uzimati MTX u dotadašnjoj dozi. U ispitivanju V bolesnici su randomizirani tako da su tijekom 6 mjeseci primali abatacept u istoj toj fiksnoj dozi, infliksimab u dozi od 3 mg/kg ili placebo. Ispitivanje V nastavljeno je dodatnih 6 mjeseci samo sa skupinama koje su primale abatacept i infliksimab.

U ispitivanjima I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II i SC-III ocijenjeno je 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 odnosno 351 odraslih bolesnika.

Klinički odgovor

ACR odgovor
Postotak bolesnika liječenih abataceptom koji su postigli odgovore ACR 20, ACR 50 te ACR 70 u ispitivanju II (bolesnici koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat), ispitivanju III (bolesnici koji nisu dovoljno dobro odgovorili na TNF-inhibitor), ispitivanju VI (bolesnici koji prethodno nisu primali metotreksat) i ispitivanju SC-I (supkutana primjena abatacepta) prikazani su u Tablici 3.

U bolesnika liječenih abataceptom u ispitivanjima II i III opaženo je statistički značajno poboljšanje odgovora ACR 20 naspram placeba nakon primjene prve doze (15. dan) i to je poboljšanje ostalo značajno tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja. U ispitivanju VI je tijekom 29 dana opaženo statistički značajno poboljšanje odgovora ACR 20 u bolesnika koji su primali abatacept i metotreksat u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, i to je poboljšanje ostalo značajno tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja. U ispitivanju II 43 % bolesnika koji nisu postigli odgovor ACR 20 nakon 6 mjeseci razvilo je odgovor ACR 20 nakon 12 mjeseci.

U ispitivanju SC-I abatacept primijenjen supkutano (s.c.) nije bio inferioran u odnosu na intravenske (i.v.) infuzije abatacepta u pogledu odgovora ACR 20 u razdoblju do 6 mjeseci liječenja. Nakon

6 mjeseci, bolesnici koji su abatacept primali supkutano također su postigli odgovore ACR 50 i ACR 70 u podjednakoj mjeri kao i bolesnici koji su abatacept primali intravenski.

Nisu opažene razlike u kliničkom odgovoru između supkutane i intravenske primjene abatacepta u tri skupine prema tjelesnoj težini. U ispitivanju SC-I udio odgovora ACR 20 169. dana iznosio je 78,3 % (472/603) kod supkutane primjene i 76,0 % (456/600) kod intravenske primjene u bolesnika mlađih od 65 godina, u odnosu na 61,1 % (55/909) kod supkutane primjene te 74,4 % (58/78) kod intravenske primjene u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

Tablica 3: Klinički odgovori u kontroliranim ispitivanjima

	Postotak bolesnika							
	Intravenska primjena						**Supkutana primjena**	
	Nisu primali MTX		**Nedovoljan odgovor na MTX**		**Nedovoljan odgovor na TNF-inhibitor**		**Nedovoljan odgovor na MTX**	
	Ispitivanje VI		**Ispitivanje II**		**Ispitivanje III**		**Ispitivanje SC-I**	
Stopa odgovora	Abatacept[a] + MTX n = 256	Placebo + MTX n = 253	Abatacept[a] + MTX n = 424	Placebo + MTX n = 214	Abatacept[a] + DMARD-ovi[b] n = 256	Placebo + DMARD-ovi[b] n = 133	Abatacept[f] SC + MTX n = 693	Abatacept[f] IV + MTX n = 678
ACR 20								
15. dan	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
3. mjesec	64 %[††]	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
6. mjesec	75 %[†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 %[§]	76 %
12. mjesec	76 %[‡]	62 %	73 %***	40 %	ND[d]	ND[d]	ND	ND
ACR 50								
3. mjesec	40 %[‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
6. mjesec	53 %[‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
12. mjesec	57 %[‡]	42 %	48 %***	18 %	ND[d]	ND[d]	ND	ND
ACR 70								
3. mjesec	19 %[†]	10 %	13 %***	3 %	6 %[††]	1 %	13 %	16 %
6. mjesec	32 %[†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
12. mjesec	43 %[‡]	27 %	29 %***	6 %	ND[d]	ND[d]	ND	ND
Značajan klinički odgovor[c]	27 %[‡]	12 %	14 %***	2 %	ND[d]	ND[d]	ND	ND
Remisija prema indeksu DAS28-CRP[e]								
6. mjesec	28 %[‡]	15 %	ND	ND	ND	ND	24 %[§§]	25 %
12. mjesec	41 %[‡]	23 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND

* p < 0,05, abatacept naspram placeba.
** p < 0,01, abatacept naspram placeba.
*** p < 0,001, abatacept naspram placeba.
[†] p < 0,01, abatacept i MTX naspram MTX i placebo
[‡] p < 0,001, abatacept i MTX naspram MTX i placebo
[††] p < 0,05, abatacept i MTX naspram MTX i placebo
[§] 95 % CI: − 4,2; 4,8 (na temelju prethodno određene granice za neinferiornost od − 7,5 %)
[§§]U tablici su prikazani podaci za populaciju svih uključenih bolesnika (engl. *intend-to-treat*, ITT)
[a] Fiksna doza od približno 10 mg/kg (vidjeti dio 4.2).

[b] Istodobno primijenjeni DMARD-ovi uključuju jedan ili više od sljedećih: metotreksat, klorokin/hidroklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, zlato i anakinru.
[c] Značajan klinički odgovor definiran je kao postizanje odgovora ACR 70 tijekom kontinuiranog razdoblja od 6 mjeseci.
[d] Nakon 6 mjeseci bolesnici su dobili priliku za ulazak u otvoreno ispitivanje.
[e] Remisija prema DAS28-CRP definirana je kao DAS28-CRP rezultat < 2,6.
[f] U tablici su prikazani podaci za analizu po realiziranom protokolu. Za ITT; n = 736 za abatacept za supkutanu (s.c.) primjenu, n = 721 za abatacept za intravensku (i.v.) primjenu

Postojani i održani odgovori ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70 zabilježeni su tijekom 7 godina liječenja abataceptom u ispitivanju I, tijekom 5 godina u ispitivanjima II i III, tijekom 2 godine liječenja abataceptom u ispitivanju VI te tijekom 5 godina u ispitivanju SC-I. U ispitivanju I, ACR odgovori su ocijenjeni nakon 7 godina u 43 bolesnika, pri čemu je njih 72 % postiglo odgovor ACR 20, 58 % odgovor ACR 50, a 44 % odgovor ACR 70. U ispitivanju II, ACR odgovori su ocijenjeni nakon 5 godina u 270 bolesnika, pri čemu je njih 84 % postiglo odgovor ACR 20, 61 % odgovor ACR 50, a 40 % odgovor ACR 70. U ispitivanju III, ACR odgovori su ocijenjeni nakon 5 godina u 91 bolesnika, pri čemu je njih 74 % postiglo odgovor ACR 20, 51 % odgovor ACR 50, a 23 % odgovor ACR 70. U ispitivanju VI, ACR odgovori su ocijenjeni nakon 2 godine u 232 bolesnika, pri čemu je njih 85 % postiglo odgovor ACR 20, 74 % odgovor ACR 50, a 54 % odgovor ACR 70. U ispitivanju SC-I, ACR odgovori ocijenjeni su nakon 5 godina pri čemu je njih 85 % postiglo odgovor ACR 20 (356/421), njih 66 % odgovor ACR 50 (277/423), te njih 45 % odgovor ACR 70 (191/425).

Kod primjene abatacepta opažena su veća poboljšanja u odnosu na placebo u drugim mjerilima aktivnosti reumatoidnog artritisa koja nisu obuhvaćena kriterijima ACR odgovora, primjerice jutarnjoj ukočenosti.

DAS28 odgovor
Aktivnost bolesti procijenjena je i pomoću indeksa aktivnosti bolesti 28 (engl. *Disease Activity Score*, DAS28). U ispitivanjima II, III, V i VI zabilježeno je značajno poboljšanje DAS rezultata u odnosu na placebo ili usporedni lijek.

U ispitivanju VI, u koje su uključeni samo odrasli bolesnici, nakon godinu dana liječenja je remisiju prema indeksu DAS28-CRP (rezultat < 2,6) postigao značajno veći udio bolesnika u skupini abatacept i metotreksat (41 %) u usporedbi s bolesnicima u skupini metotreksat i placebo (23 %). Odgovor nakon 1. godine u skupini liječenoj abataceptom održao se tijekom 2. godine liječenja.

Ispitivanje V: abatacept ili infliksimab naspram placeba
Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti intravenski infliksimaba naspram placeba u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat (ispitivanje V). Primarna mjera ishoda bila je prosječna vrijednost promjene bolesti u bolesnika liječenih abataceptom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo nakon 6 mjeseci, s naknadnom dvostruko slijepom ocjenom sigurnosti i djelotvornosti abatacepta i infliksimaba nakon 12 mjeseci. U placebom kontroliranom dijelu ispitivanja su nakon 6 mjeseci zabilježena veća poboljšanja ($p < 0,001$) indeksa DAS28 kod primjene abatacepta i infliksimaba u odnosu na placebo; rezultati u skupinama liječenima abataceptom i infliksimabom bili su podjednaki. ACR odgovori u ispitivanju V bili su u skladu s rezultatom indeksa DAS28. Kod primjene abatacepta zabilježeno je daljnje poboljšanje nakon 12 mjeseci. Nakon 6 mjeseci je incidencija infekcija kao nuspojave u skupini liječenoj abataceptom iznosila 48,1 % (75), u skupini liječenoj infliksimabom 52,1 % (86), a u skupini koja je primala placebo 51,8 % (57). Incidencija infekcija kao ozbiljne nuspojave bila je u skupini liječenoj abataceptom 1,3 % (2), u skupini liječenoj infliksimabom 4,2 % (7), dok je u skupini koja je primala placebo iznosila 2,7 % (3). Nakon 12 mjeseci je incidencija infekcija kao nuspojave u skupini liječenoj abataceptom iznosila 59,6 % (93), a u skupini liječenoj infliksimabom 68,5 % (113), dok je incidencija infekcija kao ozbiljne nuspojave u skupini liječenoj abataceptom bila 1,9 % (3), a u skupini liječenoj infliksimabom 8,5 % (14). Otvorena faza ispitivanja omogućila je procjenu sposobnosti abatacepta da održi djelotvornost u ispitanika koji su početno bili randomizirani na abatacept kao i procjenu djelotvornosti u onih ispitanika koji su prebačeni na abatacept nakon liječenja infliksimabom. Smanjenje prosječnog DAS28 rezultata 365. dana u odnosu na početne vrijednosti (-3,06) održalo se do 729. dana (-3,34) u onih bolesnika koji su nastavili primati abatacept. U bolesnika koji su u početku primali infliksimab, a potom su prebačeni na abatacept, smanjenje

prosječnog DAS28 rezultata u odnosu na početne vrijednosti iznosilo je 3,29 729. dana te 2,48 365. dana.

Ispitivanje SC-II: abatacept naspram adalimumaba
Randomizirano, jednostruko (za ispitivača) slijepo ispitivanje neinferiornosti provedeno je s ciljem ocjenjivanja sigurnosti i djelotvornosti abatacepta primijenjenog supkutano (s.c.) jedanput na tjedan bez intravenske (i.v.) udarne doze abatacepta naspram adalimumaba primijenjenog supkutano jedanput svaka dva tjedna u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat; oba lijeka primjenjivala su se uz osnovnu terapiju MTX-om (ispitivanje SC-II). Primarna mjera ishoda pokazala je neinferiornost (unaprijed određena granična vrijednost od 12 %) odgovora ACR 20 nakon 12 mjeseci liječenja, sa 64,8 % (206/318) bolesnika u skupini liječenoj abataceptom za supkutanu primjenu te 63,4 % (208/328) bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom za supkutanu primjenu; razlika između liječenja iznosila je 1,8 % [95 %-tni interval pouzdanosti (CI): 5,6; 9,2], a odgovori su bili usporedivi tijekom cijelog 24-mjesečnog razdoblja. Odgovor ACR 20 je u 24. mjesecu postiglo 59,7 % (190/318) bolesnika u skupini koja je primala abatacept za supkutanu primjenu te 60,1 % (197/328) bolesnika u skupini koja je primala adalimumab za supkutanu primjenu. Odgovori ACR 50 i ACR 70 u 12. mjesecu i 24. mjesecu bili su konzistentni i slični u skupini koja je primala abatacept i onoj koja je primala adalimumab. U 24. mjesecu je prilagođena srednja promjena (standardna greška; engl. *standard error*, SE) indeksa DAS28-CRP od početne vrijednosti iznosila -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: -2,51; -2,19] u skupini koja je primala abatacept za supkutanu primjenu te -2,33 (SE 0,08) [95 % CI: -2,50; -2,17] u skupini koja je primala adalimumab, uz slične promjene tijekom vremena. U 24. mjesecu je 50,6 % (127/251) [95 % CI: 44,4; 56,8] bolesnika u skupini koja je primala abatacept i 53,3 % (130/244) [95 % CI: 47,0; 59,5] bolesnika u skupini koja je primala adalimumab postiglo DAS 28 rezultat < 2,6. Poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u 24. mjesecu i tijekom vremena, mjereno indeksom onesposobljenosti iz upitnika za procjenu zdravlja (HAQ-DI), također je bilo slično u skupini koja je primala abatacept za supkutanu primjenu i onoj koja je primala adalimumab za supkutanu primjenu.

Procjene sigurnosti i strukturnog oštećenja provedene su nakon jedne i nakon dvije godine liječenja. Ukupan sigurnosni profil s obzirom na nuspojave bio je sličan u obje skupine tijekom 24-mjesečnog razdoblja. Nakon 24 mjeseca nuspojave su prijavljene u 41,5 % (132/318) bolesnika liječenih abataceptom i 50 % (164/328) bolesnika liječenih adalimumabom. Ozbiljne nuspojave prijavljene su u 3,5 % (11/318) bolesnika liječenih abataceptom i 6,1 % (20/328) bolesnika liječenih adalimumabom. Nakon 24 mjeseca liječenje je prekinulo 20,8 % (66/318) bolesnika liječenih abataceptom i 25,3 % (83/328) bolesnika liječenih adalimumabom.
U ispitivanju SC-II su tijekom 24-mjesečnog razdoblja ozbiljne infekcije prijavljene u 3,8 % (12/318) bolesnika liječenih abataceptom primijenjenim supkutano jedanput na tjedan (niti jedna od njih nije uzrokovala prekid liječenja) te u 5,8 % (19/328) bolesnika liječenih adalimumabom primijenjenim supkutano jedanput svaka dva tjedna (u 9 slučajeva dovele su do prekida liječenja).

Učestalost lokalnih reakcija na mjestu injekcije iznosila je 3,8 % (12/318) u skupini liječenoj abataceptom za supkutanu primjenu i 9,1 % (30/328) u skupini liječenoj adalimumabom za supkutanu primjenu nakon 12 mjeseci (p = 0,006), a 4,1 % (13/318) odnosno 10,4 % (34/328) nakon 24 mjeseca. Tijekom 2-godišnjeg razdoblja ispitivanja, autoimune poremećaje blage do umjerene težine (npr. psorijazu, Raynaudov fenomen, nodozni eritem) prijavilo je 3,8 % (12/318) bolesnika liječenih abataceptom za supkutanu primjenu te 1,5 % (5/328) bolesnika liječenih adalimumabom za supkutanu primjenu.

Ispitivanje SC-III: Indukcija remisije u bolesnika s RA koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom
U randomiziranom i dvostruko slijepom ispitivanju ocjenjivali su se abatacept za supkutanu primjenu u kombinaciji s metotreksatom (abatacept + MTX), monoterapija abataceptom za supkutanu primjenu i monoterapija metotreksatom (skupina liječena samo MTX-om) s obzirom na indukciju remisije nakon 12 mjeseci liječenja te održavanje remisije bez liječenja nakon potpunog prekida terapije u odraslih bolesnika s izrazito aktivnim ranim oblikom reumatoidnog artritisa koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om i koji su imali loše prognostičke faktore. Potpuni prekid terapije doveo je do gubitka remisije (povratka aktivne bolesti) u sve tri liječene skupine (abatacept u kombinaciji s metotreksatom, monoterapija abataceptom ili monoterapija metotreksatom) kod većine bolesnika (Tablica 4).

Tablica 4: Stope remisije na kraju razdoblja liječenja i razdoblja bez liječenja u ispitivanju SC-III

Broj bolesnika	Abatacept za supkutanu primjenu + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept za supkutanu primjenu n = 116
Udio randomiziranih bolesnika s induciranom remisijom nakon 12 mjeseci liječenja			
Remisija prema indeksu DAS28[a]	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Omjer izgleda (95 % CI) u odnosu na MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/P	0,92 (0,55; 1,57)
P-vrijednost	0,010	N/P	N/P
Klinička remisija prema indeksu SDAI[b]	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Procijenjena razlika (95 % CI) u odnosu na MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/P	4,31 (-7,98; 16,61)
Klinička remisija prema načelima Booleove algebre	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Procijenjena razlika (95 % CI) u odnosu na MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/P	4,31 (-7,62; 16,24)
Udio randomiziranih bolesnika u remisiji nakon 12 mjeseci i nakon 18 mjeseci (6 mjeseci nakon potpunog prekida terapije)			
Remisija prema indeksu DAS28 [a]	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Omjer izgleda (95 % CI) u odnosu na MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/P	2,04 (0,81; 5,14)
P-vrijednost	0,045	N/P	N/P

[a] Remisija definirana prema indeksu DAS28 (DAS28-CRP < 2,6)
[b] Prema pojednostavljenom indeksu aktivnosti bolesti (engl. *simplified disease activity score*, SDAI) (SDAI ≤ 3,3)

Sveukupno su sigurnosni profili u ispitivanju SC-III bili slični u sve tri liječene skupine (abatacept + MTX, monoterapija abataceptom, skupina liječena samo MTX-om). Tijekom 12-mjesečnog razdoblja liječenja, nuspojave su prijavljene u 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) odnosno 44,0 % (51/116) bolesnika, dok su ozbiljne nuspojave prijavljene u 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) odnosno 0,9 % (1/116) bolesnika liječenih u navedene tri skupine. Ozbiljne infekcije prijavljene su u 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) odnosno 0 % (0/116) bolesnika.

Radiografski odgovor

Strukturno oštećenje zglobova ocjenjivano je radiografski tijekom dvogodišnjeg razdoblja u ispitivanjima II, VI i SC-II. Rezultati su mjereni pomoću ukupne ocjene na po Genantu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali (engl. *Total Sharp score*, TSS) i ocjene njezinih komponenata, ocjene erozije i ocjene suženja zglobnog prostora (engl. *joint space narrowing*, JSN).

U ispitivanju II je početni medijan TSS-a bio 31,7 u bolesnika liječenih abataceptom, odnosno 33,4 u bolesnika koji su primali placebo. Abatacept i metotreksat su nakon 12 mjeseci liječenja smanjili brzinu napredovanja strukturnog oštećenja u usporedbi s primjenom placeba i metotreksata, kako je prikazano u Tablici 5. Brzina napredovanja strukturnog oštećenja je za bolesnike randomizirane na abatacept bila značajno manja u 2. nego u 1. godini ($p < 0,0001$). Svi ispitanici koji su nakon godinu dana dvostruko slijepog liječenja ušli u dugoročno produljenje ispitivanja primali su abatacept te je radiografski procijenjena progresija bolesti tijekom 5-godišnjeg liječenja. Podaci su analizirani "prema opaženome" (engl. *"as-observed" analysis*), na temelju prosječne vrijednosti promjene u ukupnom rezultatu od prethodne godišnje kontrole. U bolesnika početno randomiziranih da primaju abatacept i MTX, prosječna promjena od 1. do 2. godine iznosila je 0,41 (n = 290), od 2. do 3. godine 0,37 (n = 293), od 3. do 4. godine 0,34 (n = 290), a od 4. do 5. godine 0,26 (n = 233). U bolesnika

početno randomiziranih da primaju placebo plus MTX, prosječna promjena od 1. do 2. godine iznosila je 0,74 (n = 130), od 2. do 3. godine 0,68 (n = 130), od 3. do 4. godine 0,43 (n = 128), a od 4. do 5. godine 0,29 (n = 114).

Tablica 5: Prosječne vrijednosti radiografskih promjena tijekom 12 mjeseci u ispitivanju II

Parametar	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-vrijednost[a]
Ukupna ocjena na Sharpovoj skali	1,21	2,32	0,012
Ocjena erozije	0,63	1,14	0,029
Ocjena JSN-a	0,58	1,18	0,009

[a] Na temelju neparametrijske analize.

U ispitivanju VI, prosječna vrijednost promjene TSS-a nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u bolesnika liječenih abataceptom i metotreksatom u odnosu na one koji su primali metotreksat i placebo. Nakon 12 mjeseci, u 61 % (148/242) bolesnika liječenih abataceptom i metotreksatom te u 53 % (128/242) bolesnika koji su primali metotreksat i placebo nije došlo do progresije (TSS $\leq$ 0). Progresija strukturnih oštećenja bila je manja u bolesnika koji su kontinuirano primali abatacept i metotreksat (tijekom 24 mjeseca) u usporedbi s bolesnicima koji su najprije primali metotreksat i placebo (tijekom 12 mjeseci) te su prebačeni na liječenje abataceptom i metotreksatom sljedećih 12 mjeseci. Među bolesnicima koji su ušli u otvoreno 12-mjesečno razdoblje ispitivanja, progresija nije nastupila u 59 % (125/213) onih koji su kontinuirano liječeni abataceptom i metotreksatom te u 48 % (92/192) bolesnika koji u najprije primali metotreksat i placebo pa su potom prebačeni na kombinaciju s abataceptom.

U ispitivanju SC-II, strukturno oštećenje zglobova ocijenjeno je radiografski i izraženo kao promjena ukupne ocjene na po van der Heijdeu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali (engl. *modified Total Sharp Score*, mTSS) i njezinim komponentama u odnosu na početnu vrijednost. U obje je skupine, onoj koja je primala abatacept (n = 257) i onoj koja je primala adalimumab (n = 260), primijećena slična inhibicija tijekom 24 mjeseca (mTSS (srednja vrijednost ± standardno odstupanje = 0,89 ± 4,13 naspram 1,13 ± 8,66), ocjena erozije (0,41 ± 2,57 naspram 0,41 ± 5,04) i ocjena JSN-a (0,48 ± 2,18 naspram 0,72 ± 3,81)).

U ispitivanju SC-III, strukturno oštećenje zglobova ocjenjivalo se oslikavanjem magnetskom rezonancijom (engl. magnetic resonance imagining, MRI). U skupini koja je primala abatacept + MTX zabilježena je manja progresija strukturnog oštećenja nego u skupini koja je primala samo MTX, što pokazuje srednja vrijednost razlike između liječenja abataceptom + MTX-om i liječenja samo MTX-om (Tablica 6).

Tablica 6: Ocjena strukturnog oštećenja i upale MRI oslikavanjem u ispitivanju SC-III

Srednja vrijednost razlike između liječenja abataceptom za supkutanu primjenu + MTX-om i samo MTX-om nakon 12 mjeseci liječenja (95 % CI)*	
MRI rezultat za eroziju	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI rezultat za osteitis/koštani edem	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI rezultat za sinovitis	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 za abatacept za supkutanu primjenu + MTX; n = 116 za MTX

Odgovor fizičke funkcije

Poboljšanje fizičke funkcije se u ispitivanjima II, III, IV, V i VI mjerilo indeksom nesposobnosti Upitnika za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), a u ispitivanju I modificiranim HAQ-DI indeksom. U ispitivanju SC-I je poboljšanje u odnosu na

početne vrijednosti, mjereno indeksom HAQ-DI nakon 6 mjeseci i tijekom vremena, bilo podjednako kod supkutane i intravenske primjene. Rezultati iz ispitivanja II, III i VI prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7: Poboljšanje fizičke funkcije u kontroliranim ispitivanjima

	Nisu primali metotreksat		**Nedovoljan odgovor na metotreksat**		**Nedovoljan odgovor na TNF-inhibitor**	
	Ispitivanje VI		**Ispitivanje II**		**Ispitivanje III**	
HAQ[c] indeks nesposobnosti	Abatacept[a] + MTX	Placebo + MTX	Abatacept[a] + MTX	Placebo + MTX	Abatacept[a] + DMARD-ovi[b]	Placebo + DMARD-ovi[b]
Početna vrijednost (prosječna)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Prosječno poboljšanje od početne vrijednosti						
6. mjesec	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. mjesec	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	ND[e]	ND[e]
Udio bolesnika s klinički značajnim poboljšanjem[d]						
6. mjesec	72 %[†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
12. mjesec	72 %[†]	62 %	64 %***	39 %	ND[e]	ND[e]

*** p < 0,001, abatacept naspram placeba.
[†] p < 0,05, abatacept i MTX naspram MTX i placebo
[a] Fiksna doza od približno 10 mg/kg (vidjeti dio 4.2).
[b] Istodobno primijenjeni DMARD-ovi uključuju jedan ili više od sljedećih: metotreksat, klorokin/hidroklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, zlato i anakinru.
[c] Upitnik za procjenu zdravlja: 0 = najbolje, 3 = najgore; 20 pitanja, 8 kategorija: odijevanje i njega, ustajanje, hranjenje, hod, higijena, dosezanje stvari, držanje stvari i aktivnosti.
[d] Smanjenje HAQ-DI indeksa za ≥ 0,3 jedinice u odnosu na početnu vrijednost.
[e] Nakon 6 mjeseci bolesnici su dobili priliku da se uključe u otvoreno ispitivanje.

Među bolesnicima koji su imali klinički značajno poboljšanje nakon 12 mjeseci u ispitivanju II, odgovor se održao u njih 88 % nakon 18 mjeseci, a u njih 85 % nakon 24 mjeseca. U otvorenim razdobljima ispitivanja I, II, III i VI, poboljšanje fizičke funkcije održalo se tijekom 7 godina u ispitivanju I, tijekom 5 godina u ispitivanjima II i III te tijekom 2 godine u ispitivanju VI.

U ispitivanju SC-III, udio ispitanika s HAQ odgovorom kao mjerilom klinički značajnog poboljšanja fizičke funkcije (smanjenje od početne vrijednosti HAQ-DI indeksa za ≥ 0,3) u 12. mjesecu bio je veći u skupini koja je primala abatacept + MTX nego u skupini koja je primala samo MTX (65,5 % naspram 44,0 %; razlika između liječenja u odnosu na skupinu koja je primala samo MTX iznosila je 21,6 % [95 % CI: 8,3; 34,9]).

Ishodi vezani uz zdravlje i kvaliteta života

Kvaliteta života vezana uz zdravlje ocijenjena je pomoću upitnika SF-36 nakon 6 mjeseci u ispitivanjima I, II i III te nakon 12 mjeseci u ispitivanjima I i II. U tim je ispitivanjima zabilježeno klinički i statistički značajno poboljšanje u skupini liječenoj abataceptom, u odnosu na skupinu koja je primala placebo, u svih 8 domena upitnika SF-36 (4 domene fizičkog zdravlja: fizičko funkcioniranje,

ograničenje zbog fizičkih teškoća, tjelesni bolovi i percepcija općeg zdravlja te 4 domene psihičkog zdravlja: vitalnost, socijalno funkcioniranje, ograničenje zbog emocionalnih teškoća i psihičko zdravlje), kao i poboljšanje profila fizičkog zdravlja (engl. *Physical Component Summary*, PCS) i profila psihičkog zdravlja (engl. *Mental Component Summary*, MCS). U ispitivanju VI je nakon 12 mjeseci zabilježeno poboljšanje i PCS-a i MCS-a u skupini liječenoj abataceptom i metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je primala metotreksat i placebo, koje se održalo tijekom 2 godine.

Ispitivanje VII: Sigurnost abatacepta u bolesnika sa ili bez faze ispiranja nakon prethodne terapije TNF-inhibitorima

Ispitivanje otvorene intravenske primjene abatacepta uz osnovnu terapiju nebiološkim DMARD-ovima provedeno je u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodnu (faza ispiranja u trajanju od najmanje 2 mjeseca, n = 449) ili trenutnu (bez faze ispiranja, n = 597) terapiju TNF-inhibitorima (ispitivanje VII). Primarna mjera ishoda (incidencija nuspojava, ozbiljnih nuspojava i prekida liječenja zbog nuspojava tijekom 6 mjeseci) bila je podjednaka u bolesnika koji su TNF-inhibitorima liječeni ranije i onih koji su uzimali TNF-inhibitore neposredno prije uključivanja u ispitivanje. Isto je vrijedilo i za učestalost ozbiljnih infekcija.

Klinička djelotvornost i sigurnost u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom

Djelotvornost i sigurnost abatacepta ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (PsA-I i PsA-II) provedena u odraslih bolesnika u dobi od 18 ili više godina. Bolesnici su imali aktivan PsA (≥ 3 otečena zgloba i ≥ 3 bolna zgloba) unatoč prethodnom liječenju DMARD-ovima te su imali jednu psorijatičnu kožnu leziju promjera najmanje 2 cm koja ih je kvalificirala za sudjelovanje u ispitivanju.

U ispitivanju PsA-I, 170 bolesnika primalo je intravenski placebo ili abatacept 1., 15. i 29. dana te svakih 28 dana nakon toga na dvostruko slijep način tijekom 24 tjedna, nakon čega je uslijedila otvorena primjena abatacepta u dozi od 10 mg/kg intravenski svakih 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placeba, abatacepta u dozi od 3 mg/kg, abatacepta u dozi od 10 mg/kg ili dviju doza abatacepta od 30 mg/kg, praćenih s 10 mg/kg tijekom 24 tjedna, bez mogućnosti prijevremenog prelaska s placeba na abatacept (engl. *escape*), nakon čega je uslijedila otvorena primjena abatacepta u dozi od 10 mg/kg intravenski svaki mjesec. Bolesnicima je tijekom ispitivanja bilo dopušteno istodobno primati stabilne doze metotreksata, niske doze kortikosteroida (ekvivalentne ≤ 10 mg prednizona) i/ili NSAIL-e.

U ispitivanju PsA-II, 424 bolesnika bila su randomizirana u omjeru 1:1 za dvostruko slijepo primanje tjednih supkutanih doza placeba ili abatacepta u dozi od 125 mg bez udarne doze tijekom 24 tjedna, nakon čega je uslijedila otvorena primjena abatacepta u supkutanoj dozi od 125 mg tjedno. Bolesnicima je tijekom ispitivanja bilo dopušteno istodobno primati stabilne doze metotreksata, sulfasalazina, leflunomida, hidroksiklorokina, niske doze kortikosteroida (ekvivalentne ≤ 10 mg prednizona) i/ili NSAIL-e. Bolesnici kojima se početni broj bolnih i otečenih zglobova nije poboljšao za najmanje 20 % do 16. tjedna prešli su na otvoreno liječenje abataceptom u supkutanoj dozi od 125 mg tjedno.

Primarna mjera ishoda i u ispitivanju PsA-I i u ispitivanju PsA-II bio je udio bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 u 24. tjednu (169. dana).

Klinički odgovor

Znakovi i simptomi
Postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20, 50 ili 70 pri preporučenim dozama abatacepta u ispitivanjima PsA-I (10 mg/kg intravenski) i PsA-II (125 mg supkutano) naveden je u Tablici 8.

Tablica 8: Udio bolesnika s ACR odgovorima u 24. tjednu ispitivanja PsA-I i PsA-II

	PsA-I[a]			PsA-II[b,c]		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N = 40	**Placebo N = 42**	**Procjena razlike (95 % CI)**	**Abatacept 125 mg s.c. N = 213**	**Placebo N = 211**	**Procjena razlike (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)

* $p < 0,05$ naspram placeba; p-vrijednosti nisu se ocjenjivale za ACR 50 i ACR 70.
[a] 37 % bolesnika prethodno je bilo liječeno TNF-inhibitorom.
[b] 61 % bolesnika prethodno je bilo liječeno TNF-inhibitorom.
[c] Bolesnici kojima se broj bolnih i otečenih zglobova poboljšao za manje od 20 % do 16. tjedna ispunjavali su kriterije za prijevremeni prelazak na abatacept i smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

U cjelokupnoj je ispitivanoj populaciji značajno veći udio bolesnika postigao odgovor ACR 20 u 24. tjednu nakon liječenja abataceptom u dozi od 10 mg/kg intravenski (PsA-I) ili 125 mg supkutano (PsA-II) nego nakon primjene placeba. U oba su ispitivanja opažene više stope odgovora ACR 20 uz abatacept nego uz placebo neovisno o prethodnom liječenju TNF-inhibitorima. U manjem ispitivanju PsA-I, među bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni TNF-inhibitorima odgovor ACR 20 postiglo je 55,6 % bolesnika liječenih abataceptom u intravenskoj dozi od 10 mg/kg i 20,0 % onih koji su primali placebo, dok je među bolesnicima prethodno liječenima TNF-inhibitorima isto zabilježeno u 30,8 % odnosno 16,7 % bolesnika. U ispitivanju PsA-II, među bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni TNF-inhibitorima odgovor ACR 20 postiglo je 44,0 % bolesnika liječenih abataceptom u supkutanoj dozi od 125 mg i 22,2 % onih koji su primali placebo (21,9 [8,3; 35,6], procjena razlike [95 % CI]), dok je među bolesnicima prethodno liječenima TNF-inhibitorima isto zabilježeno u 36,4 % odnosno 22,3 % bolesnika (14,0 [3,3; 24,8], procjena razlike [95 % CI]).

U ispitivanju PsA-II, više stope odgovora ACR 20 uz abatacept u supkutanoj dozi od 125 mg nego uz placebo opažene su neovisno o istodobnom liječenju nebiološkim DMARD-ovima. Među bolesnicima koji nisu primjenjivali nebiološke DMARD-ove, odgovor ACR 20 postiglo je 27,3 % bolesnika liječenih abataceptom u supkutanoj dozi od 125 mg i 12,1 % onih koji su primali placebo (15,15 [1,83; 28,47], procjena razlike [95 % CI]), dok je među bolesnicima koji su primjenjivali nebiološke DMARD-ove isto zabilježeno u 44,9 % odnosno 26,9 % bolesnika (18,00 [7,20; 28,81], procjena razlike [95 % CI]). Klinički odgovori održali su se ili su se nastavili poboljšavati do godinu dana u ispitivanjima PsA-I i PsA-II.

Strukturni odgovor

U ispitivanju PsA-II, udio bolesnika bez radiografske progresije (promjena ≤ 0 u odnosu na početak ispitivanja) prema ukupnom Sharpovom/van der Heijdeovom rezultatu (SHS) prilagođenom za PsA na rendgenskim snimkama u 24. tjednu bio je veći u skupini liječenoj abataceptom u supkutanoj dozi od 125 mg (42,7 %) nego u onoj koja je primala placebo (32,7 %) (10,0 [1,0; 19,1] procjena razlike [95 % CI]).

Odgovor fizičke funkcije

U ispitivanju PsA-I, udio bolesnika koji su postigli smanjenje početnog HAQ-DI indeksa za $\geq 0,30$ bodova u 24. tjednu iznosio je 45,0 % uz intravenski primijenjen abatacept i 19,0 % uz placebo (26,1 [6,8; 45,5], procjena razlike [95 % CI]). U ispitivanju PsA-II, udio bolesnika koji su postigli smanjenje početnog HAQ-DI indeksa za najmanje $\geq 0,35$ bodova iznosio je 31,0 % uz abatacept i 23,7 % uz placebo (7,2 [-1,1; 15,6], procjena razlike [95 % CI]). Poboljšanja HAQ-DI indeksa održala su se ili poboljšavala do godinu dana uz nastavak liječenja abataceptom i u ispitivanju PsA-I i u ispitivanju PsA-II.

Tijekom 24-tjednog dvostruko slijepog razdoblja nisu primijećene značajne promjene indeksa proširenosti i težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) kod liječenja abataceptom. Bolesnici uključeni u dva ispitivanja PsA imali su blagu do umjerenu psorijazu i medijan PASI indeksa od 8,6 bodova u ispitivanju PsA-I te 4,5 bodova u ispitivanju PsA-II. U ispitivanju PsA-I, udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 50 iznosio je 28,6 % uz abatacept i 14,3 % uz placebo (14,3 [-15,3; 43,9], procjena razlike [95 % CI]), dok je udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75 iznosio 14,3 % uz abatacept odnosno 4,8 % uz placebo (9,5 [-13,0; 32,0], procjena razlike [95 % CI]). U ispitivanju PsA-II, udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 50 iznosio je 26,7 % uz abatacept i 19,6 % uz placebo (7,3 [-2,2; 16,7], procjena razlike [95 % CI]), dok je udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75 iznosio 16,4 % uz abatacept odnosno 10,1 % uz placebo (6,4 [-1,3; 14,1], procjena razlike [95 % CI]).

Pedijatrijska populacija s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Supkutana formulacija

Djelotvornost supkutane formulacije abatacepta u djece u dobi od 2 do 17 godina temelji se na farmakokinetičkoj izloženosti i ekstrapolaciji podataka o dokazanoj djelotvornosti iz ispitivanja intravenske formulacije abatacepta u bolesnika s pJIA-om i supkutane formulacije abatacepta u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom, a podupiru je i podaci iz kliničkog ispitivanja koje je još u tijeku. U tom su se ispitivanju liječila djeca i adolescenti s umjerenim do teškim oblikom aktivnog pJIA a u dobi od 2 do 17 godina (kohorta s 46 bolesnika u dobi od 2 do 5 godina starosti te kohorta sa 173 bolesnika u dobi od 6 do 17 godina starosti) koji na najmanje jedan DMARD nisu imali dovoljno dobar odgovor ili ga nisu podnosili, a koji je mogao biti i biološki lijek. Sigurnost i djelotvornost supkutane formulacije abatacepta ocjenjivale su se u otvorenom ispitivanju s jednom skupinom u kojem je primarna mjera ishoda bila najniža koncentracija (C_{min}) u stanju dinamičke ravnoteže nakon 4 mjeseca (kratkoročno razdoblje) u kohorti bolesnika u dobi od 6 do 17 godina starosti. Bolesnici su nastavili liječenje abataceptom u otvorenom produžetku ispitivanja koje je trenutno u tijeku, a u kojem su se ocjenjivale dugoročna sigurnost i djelotvornost tijekom dodatnih 20 mjeseci.

Na početku ispitivanja je 79 % od 219 bolesnika uključenih i liječenih u sklopu ispitivanja uzimalo metotreksat (srednja vrijednost doze pri uključivanju u ispitivanje iznosila je 12,3 mg/m^2 na tjedan), a 21 % bolesnika primalo je monoterapiju abataceptom. Od 219 bolesnika uključenih u ispitivanje, njih 56 (25,6 %) prethodno je bilo liječeno biološkim DMARD-ovima (uključujući TNF-inhibitore i tocilizumab).

Prosječna dob bolesnika uključenih u ispitivanje iznosila je 10,6 godina, dok im je bolest trajala prosječno 2,4 godine. Bolesnici su imali aktivnu bolest te su na početku ispitivanja imali prosječno 11,8 aktivnih zglobova, 10,3 zgloba u kojima je pokretljivost bila izgubljena i povišene razine C-reaktivnog proteina (CRP) (prosječna vrijednost: 1,24 mg/dl).

Od 219 liječenih bolesnika, njih 205 završilo je kratkoročno razdoblje, a 200 bolesnika ušlo je u dugoročni produžetak ispitivanja, koji je još u tijeku. U kohorti ispitanika u dobi od 2 do 5 godina, 39 (84.8 %) bolesnika dovršila su 2 godine liječenja. U kohorti ispitanika u dobi od 6 do 17 godina, 132 (76.3 %) bolesnika dovršila su 2 godine liječenja.

Stope odgovora na kraju kratkoročnog izlaganja sažeto su prikazane su Tablici 9:

Tablica 9: Udio (%) bolesnika s poliartikularnim JIA-om i ACRP odgovorima ili neaktivnom bolešću na kraju kratkoročnog razdoblja (4 mjeseca)

	Dob od 2 do 17 godina
	n = 219
ACRP30	84,5 %
ACRP50	75,3 %
ACRP70	57,1 %
ACRP90	34,7 %
ACRP100	20,1 %
Neaktivna bolest*	34,2 %

* Bez aktivnih zglobova, težina bolesti ≤ 10 mm prema globalnoj ocjeni liječnika i CRP ≤ 0,6 mg/dl.

Rezultati za ACRP odgovore i neaktivnu bolest održali su se tijekom 2 godine.

Intravenska formulacija
U ispitivanje su uključena djeca i adolescenti s umjerenim do teškim oblikom aktivnog pJIA-a u dobi od 6 do 17 godina, koji nisu podnosili ili nisu dovoljno dobro odgovorili na barem jedan DMARD, koji je mogao biti i biološki lijek. Sigurnost i djelotvornost intravenski primijenjenog abatacepta ispitane su u trodijelnom ispitivanju. Razdoblje A predstavljalo je 4-mjesečno otvoreno uvodno razdoblje, ustrojeno tako da se potakne odgovor Ped ACR30. Bolesnici koji su na kraju Razdoblja A postigli najmanje odgovor Ped ACR30 randomizirani su u dvostruko slijepu fazu ustezanja (Razdoblje B) te su primali ili abatacept ili placebo tijekom 6 mjeseci ili do razbuktavanja bolesti kako je definirano u ispitivanju. Ako nisu prekinuli liječenje zbog sigurnosnih razloga, svim bolesnicima koji su završili Razdoblje B ili im se tijekom tog razdoblja bolest razbuktala te onima koji nisu odgovorili na liječenje u Razdoblju A ponuđeno je uključivanje u Razdoblje C, otvoreno produljenje ispitivanja u kojemu se ispitivala dugoročna sigurnost i djelotvornost.

U Razdoblju A, svi su bolesnici primili abatacept u dozi od 10 mg/kg 1., 15., 29., 57. i 85. dana, a ocijenjeni su 113. dana. Tijekom Razdoblja A je 74 % bolesnika uzimalo metotreksat (prosječna doza pri uključivanju u ispitivanje 13,2 mg/m^2 na tjedan), što znači da je njih 26 % primalo monoterapiju abataceptom. Od 190 bolesnika uključenih u ispitivanje, njih 57 (30 %) prethodno je bilo na terapiji TNF-inhibitorima.

Bolesnici s odgovorom Ped ACR30 na kraju Razdoblja A randomizirani su u Razdoblje B, dvostruko slijepu fazu ustezanja, tako da su primali ili abatacept ili placebo tijekom 6 mjeseci ili do razbuktavanja JIA-a.
Razbuktavanje je definirano kao:
- ≥ 30 %-tno pogoršanje najmanje 3 od 6 osnovnih varijabli pJIA-a
- ≥ 30 %-tno poboljšanje najviše 1 od 6 osnovnih varijabli pJIA-a
- ako je za definiciju razbuktavanja korištena Globalna ocjena liječnika ili roditelja, moralo je biti prisutno pogoršanje ≥ 2 cm (moguće i do 10 cm)
- ako je za definiciju razbuktavanja korišten broj aktivnih zglobova ili zglobova ograničene pokretljivosti, moralo je biti prisutno pogoršanje u ≥ 2 zgloba

Prosječna dob bolesnika uključenih u ispitivanje iznosila je 12,4 godine, dok im je bolest trajala prosječno 4,4 godine. Bolesnici su imali aktivnu bolest te su na početku ispitivanja imali prosječno 16 aktivnih zglobova, 16 zglobova u kojima je pokretljivost bila izgubljena, povišene razine C-reaktivnog proteina (CRP) (prosječna vrijednost 3,2 mg/dl) i povišenu brzinu sedimentacije eritrocita (prosječna vrijednost 32 mm/h). Na početku bolesti imali su sljedeće podtipove pJIA-a: oligoartikularni (16 %), poliartikularni (64 %, 20 % od ukupnog broja bilo je pozitivno na reumatoidni faktor) i sustavni (20 %).

Od 190 bolesnika uključenih u ispitivanje, 170 ih je završilo Razdoblje A, 65 % (123/190) njih je postiglo odgovor Ped ACR30, a 122 bolesnika randomizirana su u Razdoblje B. Odgovori su bili slični u svim ispitanim podtipovima pJIA-a kao i u bolesnika koji jesu i onih koji nisu uzimali metotreksat. Od 133 (70 %) bolesnika koji prethodno nisu bili na terapiji TNF-inhibitorima, 101 (76 %) je postigao barem odgovor Ped ACR30. Od 57 bolesnika koji su prethodno primali TNF-inhibitore, njih 22 (39 %) su postigla barem odgovor Ped ACR30.

Tijekom Razdoblja B, vrijeme do razbuktavanja bolesti u bolesnika randomiziranih za placebo bilo je značajno kraće nego u bolesnika randomiziranih za abatacept (primarna mjera ishoda, p = 0,0002; log-rang test). Tijekom Razdoblja B bolest se razbuktala značajno većem broju bolesnika koji su primali placebo (33/62; 53 %) nego onih koji su održavani abataceptom (12/60, 20 %; hi-kvadrat p < 0,001). Rizik od razbuktavanja bolesti u bolesnika koji su nastavili primati abatacept iznosio je manje od trećine toga rizika u bolesnika koji su primali placebo (procijenjeni omjer rizika = 0,31; 95 % CI: 0,16; 0,59).

U Razdoblje C ušla je većina bolesnika randomiziranih u Razdoblje B (58/60 bolesnika koji su u Razdoblju B primali abatacept; 59/62 bolesnika koji su u Razdoblju B primali placebo) kao i 36 od 47 bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje u Razdoblju A (n = 153 bolesnika ukupno).

Stope odgovora na liječenje na kraju Razdoblja A, na kraju Razdoblja B i nakon 5 godina izloženosti u Razdoblju C prikazani su u Tablici 10:

Tablica 10: Udio (%) bolesnika s poliartikularnim JIA-om i ACR odgovorom ili neaktivnom bolešću

	Kraj Razdoblja A (113. dan)	Kraj Razdoblja B[a] (169. dan)		Razdoblje C[b] (1765. dan)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Abatacept skupina u Razdoblju B	Placebo skupina u Razdoblju B	Nisu odgovorili u Razdoblju A
	n = 190	n = 58	n = 59	n = 33	n = 30	n = 13
ACR 30	65	85	68	97	87	69
ACR 50	50	79	53	94	80	69
ACR 70	28	55	31	79	63	54
ACR 90	13	41	15	67	40	39
Neaktivna bolest	Nisu ocijenjeni	31	10	52	33	31

[a] Za bolesnike liječene u Razdoblju C dalje su se prenosili rezultati zabilježeni 169. dana
[b] Prema opaženome

Sudionici u Razdoblju C 1765. dana uključivali su: 33 od 58 bolesnika koji su u Razdoblju B primali abatacept, 30 od 59 bolesnika koji su u Razdoblju B primali placebo i 13 od 36 bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje u Razdoblju A. Medijan trajanja liječenja abataceptom u Razdoblju C bio je 1815 dana (raspon 57-2415 dana, gotovo 61 mjesec). U Razdoblju C su 102 (67 %) ispitanika imala najmanje 1080 dana (~ 36 mjeseci) liječenja abataceptom. Svi su se bolesnici prethodno liječili abataceptom tijekom najmanje 4 mjeseca u otvorenoj fazi Razdoblja A.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Reumatoidni artritis u odraslih

Procijenjena geometrijska sredina (90 %-tni interval pouzdanosti) za bioraspoloživost abatacepta nakon supkutane primjene u odnosu na intravensku primjenu iznosi 78,6 % (64,7 %; 95,6 %). Prosječne vrijednosti (raspon) C_{min} i C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže zabilježene nakon 85 dana

liječenja bile su 32,5 μg/ml (6,6 do 113,8 μg/ml), odnosno 48,1 μg/ml (9,8 to 132,4 μg/ml). Procijenjene prosječne vrijednosti sustavnog klirensa (0,28 ml/h/kg), volumena distribucije (0,11 l/kg) i terminalnog poluvijeka (14,3 dana) bile su usporedive kod supkutane i intravenske primjene.

Provedeno je samo jedno ispitivanje radi određivanja učinaka monoterapije abatacceptom na imunogenost nakon supkutane primjene bez intravenske udarne doze. Kada nije primijenjena intravenska udarna doza, prosječna najniža koncentracija od 12,6 μg/ml postignuta je nakon 2 tjedna primjene. Odgovor u smislu djelotvornosti tijekom vremena u ovom se ispitivanju činio sukladnim onomu u ispitivanjima koja su uključivala intravensku udarnu dozu, no učinak intravenske udarne doze na početak djelotvornosti nije formalno ispitivan.

Sukladno podacima o intravenskoj primjeni, analize populacijske farmakokinetike za abatacept primijenjen supkutano otkrile su trend povećanja klirensa abatacepta s povećanjem tjelesne težine. Dob i spol (korigirani za tjelesnu težinu) nisu utjecali na prividan klirens. Istodobno primijenjeni MTX, NSAIL-i, kortikosteroidi i TNF-inhibitori ne utječu na prividan klirens abatacepta.

Psorijatični artritis u odraslih

U ispitivanju PsA-I, bolesnici su bili randomizirani za intravensko primanje placeba ili abatacepta u dozi od 3 mg/kg (3/3 mg/kg), abatacepta u dozi od 10 mg/kg (10/10 mg/kg) ili dviju doza abatacepta od 30 mg/kg, a zatim doze od 10 mg/kg (30/10 mg/kg) 1., 15. i 29. dana te svakih 28 dana nakon toga. U tom su ispitivanju koncentracije abatacepta u stanju dinamičke ravnoteže bile povezane s dozom. Geometrijska srednja vrijednost (CV %) C_{min} 169. dana iznosila je 7,8 μg/ml (56,3 %) za režim doziranja 3/3 mg/kg, 24,3 μg/ml (40,8 %) za režim doziranja 10/10 mg/kg te 26,6 μg/ml (39,0 %) za režim doziranja 30/10 mg/kg.

U ispitivanju PsA-II, nakon tjednih supkutanih primjena abatacepta u dozi od 125 mg abatacept je postigao stanje dinamičke ravnoteže 57. dana, uz geometrijsku srednju vrijednost (CV %) C_{min} u rasponu od 22,3 (54,2 %) do 25,6 (47,7 %) μg/ml 57. odnosno 169. dana.

U skladu s rezultatima već opaženima u bolesnika s RA, populacijske farmakokinetičke analize abatacepta u bolesnika s PsA otkrile su trend povećanja klirensa abatacepta (l/h) s povećanjem tjelesne težine.

Pedijatrijska pJIA populacija

Farmakokinetika abatacepta za supkutanu injekciju ispitivala se u bolesnika u dobi od 2 do 17 godina.

Koncentracije abatacepta postigle su stanje dinamičke ravnoteže do 85. dana uz tjednu primjenu supkutanih doza abatacepta određenih na temelju tjelesne težine. Režimom liječenja supkutanom dozom određenom na temelju tjelesne težine postignute su usporedive najniže koncentracije u svim kategorijama tjelesne težine i dobnim skupinama. Srednja vrijednost (raspon) najnižih koncentracija abatacepta 113. dana iznosila je 46,2 μg/ml (13,4 - 96,2 μg/ml) u pedijatrijskih bolesnika s pJIA-om tjelesne težine od 10 do < 25 kg, 48,0 μg/ml (22,4 - 122,1 μg/ml) u onih tjelesne težine od 25 do < 50 kg i 38,5 μg/ml (9,3 - 73,2 μg/ml)u bolesnika tjelesne težine ≥ 50 kg.

Farmakokinetika abatacepta slična je u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom i pedijatrijskih bolesnika s pJIA-om, uz izuzetak veće apsorpcije kod supkutane primjene u bolesnika s pJIA-om. Bioraspoloživost (F) nakon supkutane primjene povećala se za 28 %, a konstanta brzine apsorpcije (KA) bila je veća u bolesnika s pJIA-om nego u onih s reumatoidnim artritisom.

U skladu s podacima za intravensku formulaciju, populacijske farmakokinetičke analize supkutane formulacije abatacepta u bolesnika s pJIA-om pokazale su trend povećanja klirensa abatacepta s porastom tjelesne težine. Dob i spol (korigirani za tjelesnu težinu) nisu utjecali na prividni klirens. Istodobno primijenjeni lijekovi, kao što su metotreksat, kortikosteroidi i NSAIL-i, nisu utjecali na prividni klirens abatacepta.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nizu *in vitro* ispitivanja nije opaženo mutageno ni klastogeno djelovanje abatacepta. U ispitivanju kancerogenosti na miševima došlo je do povećane incidencije malignih limfoma i tumora mliječnih žlijezda (u ženki). Povećana incidencija limfoma i tumora mliječne žlijezde opažena u miševa kojima je primijenjen abatacept možda je bila povezana sa smanjenom kontrolom virusa mišje leukemije i virusa mišjeg tumora mliječne žlijezde zbog dugotrajne imunomodulacije. U jednogodišnjem istraživanju toksičnosti na makaki majmunima, abatacept nije bio povezan sa značajnom toksičnošću. Reverzibilni farmakološki učinci obuhvaćali su minimalno prolazno sniženje razine IgG-a u serumu te minimalnu do tešku limfoidnu depleciju germinativnih centara u slezeni i/ili limfnim čvorovima. Nisu opaženi znakovi limfoma ni preneoplastičnih morfoloških promjena, unatoč prisutnosti limfokriptovirusa, virusa za koji se zna da unutar vremenskog okvira ove studije uzrokuje takve lezije u imunosuprimiranih majmuna. Nije poznat značaj ovih nalaza za kliničku primjenu abatacepta.

U štakora abatacept nije izazvao štetne učinke na plodnost mužjaka ni ženki. Istraživanja embrio-fetalnog razvoja provedena su s abataceptom na miševima, štakorima i kunićima pri dozama do 20-30 puta većima od doze za ljude od 10 mg/kg te nisu opaženi neželjeni učinci na mladunčad. U štakora i kunića je izloženost abataceptu, na temelju AUC-a, bila do 29 puta veća od izloženosti u ljudi pri dozi od 10 mg/kg. Pokazalo se da abatacept prolazi kroz placentu u štakora i kunića. U istraživanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja kod primjene abatacepta u štakora, nisu zabilježeni štetni učinci na mladuncima ženki koje su primale abatacept u dozama do 45 mg/kg, što predstavlja 3 puta veću izloženost od one u ljudi pri dozi od 10 mg/kg, na temelju AUC-a. Pri dozi od 200 mg/kg, što na temelju AUC-a predstavlja 11 puta veću razinu izloženosti od one u ljudi pri dozi od 10 mg/kg, opažene su ograničene promjene u funkcioniranju imunosnog sustava (9 puta povećanje prosječnog o T-stanicama ovisnog odgovora protutijela u ženske mladunčadi i upala štitnjače u jednog mladunca ženskog spola između 10 muških i 10 ženskih mladunaca ispitanih pri toj dozi).

Neklinička ispitivanja relevantna za primjenu u pedijatrijskoj populaciji

Istraživanja na štakorima izloženima abataceptu pokazala su abnormalnosti u imunosnom sustavu, uključujući nisku incidenciju smrtonosnih infekcija (u mladih štakora). Osim toga, i u mladih i u odraslih štakora izloženih abataceptu često su zabilježene upala štitnjače i gušterače. Mladi su štakori, čini se, osjetljiviji na limfocitnu upalu štitnjače. Ispitivanja na odraslim miševima i majmunima nisu pokazala slične rezultate. Povećana osjetljivost na oportunističke infekcije opažena u mladih štakora vjerojatno je povezana s izlaganjem abataceptu prije razvoja memorijskih odgovora. Nije poznat značaj tih rezultata za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
poloksamer 188
natrijev dihidrogenfosfat, hidrat
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

ORENCIA 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,4 ml u napunjenoj štrcalji (staklo tipa I) sa s automatskim sigurnosnim štitnikom za iglu i proširenim rubnikom (bijeli klip).
Pakiranja od 4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu.

ORENCIA 87,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Napunjena štrcaljka volumena 0,7 ml (staklo tipa 1) s automatskim sigurnosnim štitnikom za iglu i proširenim rubnikom (svjetloplavi klip).
Pakiranja od 4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu.

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Napunjena štrcaljka volumena 1 ml (staklo tipa 1) s proširenim rubnikom ili napunjena štrcaljka volumena 1 ml s automatskim sigurnosnim štitnikom za iglu i proširenim rubnikom (narančasti klip).
Pakiranja od 1 ili 4 napunjene štrcaljke i višestruko pakiranje koje sadrži 12 napunjenih štrcaljki (3 pakiranja po 4).
Pakiranja od 1, 3 ili 4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu i višestruko pakiranje koje sadrži 12 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu (3 pakiranja po 4).

Staklena štrcaljka (staklo tipa 1) ima obložen brombutilni čep i pričvršćenu iglu od nehrđajućeg čelika i tvrdi štitnik za iglu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek je samo za jednokratnu primjenu. Nakon što se napunjena štrcaljka izvadi iz hladnjaka, treba pričekati 30 minuta da se napunjena štrcaljka zagrije na sobnu temperaturu prije injiciranja lijeka ORENCIA. Štrcaljke se ne smiju tresti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. svibnja 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. ožujka 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica sadrži 125 mg abatacepta u jednom ml.

Abatacept je fuzijski protein proizveden tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama jajnika kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj brizgalici (ClickJect).

Otopina je bistra, bezbojna do svjetložuta, pH vrijednosti 6,8 do 7,4.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

ORENCIA je, u kombinaciji s metotreksatom, indicirana za:
- liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodnu terapiju jednim ili više lijekova koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD), uključujući metotreksat (MTX) ili inhibitor faktora nekroze tumora (TNF)-alfa.
- liječenje izrazito aktivne i progresivne bolesti u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

Tijekom kombiniranog liječenja abataceptom i metotreksatom pokazana je redukcija progresije oštećenja zglobova i poboljšanje fizičke funkcije.

Psorijatični artritis

ORENCIA je, sama ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indicirana za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa (PsA) u odraslih bolesnika u kojih odgovor na prethodnu terapiju DMARD-ovima, uključujući MTX, nije bio dovoljno dobar i kojima nije potrebna dodatna sistemska terapija za psorijatične kožne lezije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa.

Ako se odgovor na abatacept ne postigne unutar 6 mjeseci liječenja, treba razmisliti o nastavku liječenja (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Reumatoidni artritis

Odrasli
Liječenje lijekom ORENCIA za supkutanu (s.c.) primjenu može započeti intravenskom udarnom dozom ili bez nje. ORENCIA za supkutanu primjenu primjenjuje se supkutanom injekcijom u dozi od 125 mg jedanput na tjedan, neovisno o tjelesnoj težini (vidjeti dio 5.1). Ako se za početak liječenja daje jednokratna intravenska infuzija (intravenska udarna doza prije supkutane primjene), prvu supkutanu dozu abatacepta od 125 mg treba primijeniti unutar jednoga dana od intravenske infuzije, nakon čega se liječenje nastavlja supkutanim injekcijama abatacepta u dozi od 125 mg jedanput na tjedan (za doziranje intravenske udarne doze, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava za lijek ORENCIA 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju).

Bolesnicima koji prelaze s intravenskog liječenja lijekom ORENCIA na supkutanu primjenu ovog lijeka, prvu supkutanu dozu treba dati umjesto sljedeće predviđene intravenske doze.

Nije potrebno prilagođavati dozu kada se ovaj lijek koristi u kombinaciji s drugim DMARD-ovima, kortikosteroidima, salicilatima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) ili analgeticima.

Psorijatični artritis

Odrasli
ORENCIA se primjenjuje supkutanom (s.c.) injekcijom u dozi od 125 mg jedanput na tjedan, bez potrebe za udarnom intravenskom (i.v.) dozom.
U bolesnika koji prelaze s intravenskog liječenja lijekom ORENCIA na supkutanu primjenu, prvu supkutanu dozu treba primijeniti umjesto sljedeće predviđene intravenske doze.

Propuštena doza
Propusti li bolesnik injekciju lijeka ORENCIA, a od planirane primjene nije prošlo više od 3 dana, treba mu/joj savjetovati da odmah primijeni propuštenu dozu te se dalje pridržava originalnog tjednog rasporeda doziranja. Ako se doza propusti za više od 3 dana, bolesnika treba uputiti kada da primijeni sljedeću dozu na temelju medicinske procjene (stanje bolesnika, stupanj aktivnosti bolesti, itd.).

Posebne populacije

Stariji bolesnici
Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega i jetre
ORENCIA nije ispitivana u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost supkutane primjene ORENCIA otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Za liječenje pJIA-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 ili više godina dostupan je ORENCIA prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ORENCIA prašak za koncentrat za otopinu za infuziju).

Za liječenje pJIA-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 ili više godina dostupna je ORENCIA otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki za supkutanu primjenu (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ORENCIA otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki).

Način primjene

Za supkutanu primjenu.

ORENCIA je namijenjena za primjenu pod vodstvom zdravstvenog radnika. Nakon odgovarajuće obuke za primjenu supkutane tehnike injiciranja, bolesnik si može sam davati injekcije lijeka ORENCIA ako liječnik/zdravstveni radnik odluči da je to primjereno.

Cjelokupan sadržaj (1 ml) napunjene brizgalice treba primijeniti isključivo supkutanom injekcijom. Treba mijenjati mjesta injiciranja, a injekcija se nikada ne smije davati u područja na kojima je koža osjetljiva, gdje su prisutne modrice, crvenilo ili otvrdnuća.

Cjelovite upute za pripremu i primjenu lijeka ORENCIA u napunjenoj brizgalici navedene su u uputi o lijeku i 'Važnim uputama za uporabu'. Za upute o pripremi lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teške i nekontrolirane infekcije poput sepse i oportunističkih infekcija (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kombinacija s TNF-inhibitorima

Iskustvo s primjenom abatacepta u kombinaciji s TNF-inhibitorima je ograničeno (vidjeti dio 5.1). U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima je u bolesnika liječenih kombinacijom TNF-inhibitora i abatacepta zabilježen porast broja ukupnih infekcija i ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su primali TNF-inhibitore i placebo (vidjeti dio 4.5). Ne preporučuje se primjena abatacepta u kombinaciji s TNF-inhibitorima.

Kod prijelaza s terapije TNF-inhibitorom na lijek ORENCIA bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi infekcije (vidjeti dio 5.1, ispitivanje VII).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije prijavljene su manje često kod primjene abatacepta u kliničkim ispitivanjima kada se nije zahtijevalo prethodno liječenje radi sprečavanja alergijskih reakcija (vidjeti dio 4.8). Anafilaksija ili anafilaktoidne reakcije mogu se pojaviti nakon prve infuzije i mogu biti opasne po život. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je slučaj anafilaksije sa smrtnim ishodom nakon prve infuzije lijeka ORENCIA. U slučaju ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, intravenska ili supkutana primjena lijeka ORENCIA mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuća terapija, a liječenje lijekom ORENCIA mora se trajno obustaviti (vidjeti dio 4.8).

Učinci na imunosni sustav

Lijekovi koji djeluju na imunosni sustav, uključujući lijek ORENCIA, mogu utjecati na obranu domaćina protiv infekcija i zloćudnih bolesti kao i na odgovor organizma na cijepljenje.

Istodobna primjena lijeka ORENCIA s biološkim imunosupresivnim ili imunomodulatornim lijekovima može pojačati učinke abatacepta na imunosni sustav (vidjeti dio 4.5).

Infekcije
Kod primjene abatacepta prijavljene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu i pneumoniju (vidjeti dio 4.8). Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Mnoge ozbiljne infekcije javile su se u bolesnika na istodobnoj imunosupresivnoj terapiji, koja ih je, uz postojeću bolest, mogla dodatno predisponirati za infekcije. Ne smije se započinjati liječenje lijekom ORENCIA u bolesnika s aktivnim infekcijama dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Liječnici moraju s oprezom razmatrati primjenu lijeka ORENCIA u bolesnika s anamnezom rekurentnih infekcija ili podležećim stanjima koja mogu predstavljati predispoziciju za infekcije. Bolesnike koji tijekom liječenja lijekom ORENCIA razviju

novu infekciju treba pomno nadzirati. Primjena lijeka ORENCIA mora se prekinuti ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju.

U pivotalnim placebom kontroliranim ispitivanjima nije opažen povećan broj slučajeva tuberkuloze; međutim, u svih bolesnika liječenih lijekom ORENCIA proveden je test na tuberkulozu. Sigurnost primjene lijeka ORENCIA u osoba s latentnom tuberkulozom nije poznata. U bolesnika koji su primali lijek ORENCIA prijavljeni su slučajevi tuberkuloze (vidjeti dio 4.8). Prije uvođenja lijeka ORENCIA bolesnike treba testirati na latentnu tuberkulozu. Treba uzeti u obzir i postojeće medicinske smjernice.

Antireumatska terapija povezuju se s reaktivacijom hepatitisa B. Stoga prije započinjanja terapije lijekom ORENCIA treba obaviti testiranje na virusni hepatitis sukladno objavljenim smjernicama.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)
Slučajevi PML-a prijavljeni su uglavnom u bolesnika koji su primali abatacept u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima. PML može biti smrtonosan i treba ga uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi u imunosuprimiranih bolesnika s novonastalim neurološkim, psihijatrijskim i kognitivnim simptomima ili pogoršanjem tih simptoma. Pojave li se tijekom terapije lijekom ORENCIA simptomi koji upućuju na PML, treba prekinuti primjenu lijeka ORENCIA i započeti odgovarajuće dijagnostičke postupke.

Zloćudne bolesti
U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima učestalost zloćudnih bolesti iznosila je 1,2 % u bolesnika liječenih abataceptom, a 0,9 % u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s postojećom zloćudnom bolešću nisu bili uključeni u ta klinička ispitivanja. U ispitivanjima kancerogenosti na miševima opažen je porast broja limfoma i tumora mliječnih žlijezda. Klinički značaj toga nalaza nije poznat (vidjeti dio 5.3). Nije poznata moguća uloga abatacepta u razvoju zloćudnih bolesti, uključujući limfom, u ljudi. U bolesnika koji su primali lijek ORENCIA prijavljeni su nemelanomski oblici raka kože (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože za sve bolesnike, a osobito one s faktorima rizika za razvoj raka kože.

Cijepljenje
Bolesnici liječeni lijekom ORENCIA mogu istodobno primati cijepljenja, osim živim cjepivima. Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s abataceptom niti unutar 3 mjeseca nakon prekida liječenja. Lijekovi koji djeluju na imunosni sustav, uključujući abatacept, mogu umanjiti učinkovitost nekih cijepljenja (vidjeti dio 4.5).

Stariji bolesnici

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima abatacept su intravenski primala ukupno 404 bolesnika u dobi od 65 ili više godina, uključujući i 67 bolesnika u dobi od 75 ili više godina. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima abatacept je supkutano primalo ukupno 270 bolesnika u dobi od 65 ili više godina, uključujući i 46 bolesnika u dobi od 75 ili više godina. Učestalost ozbiljnih infekcija i zloćudnih bolesti bila je, u odnosu na placebo, veća u bolesnika liječenih intravenski primijenjenim abataceptom starijih od 65 godina, nego u onih mlađih od 65 godina. Slično tomu, učestalost ozbiljnih infekcija i zloćudnih bolesti kod supkutane primjene abatacepta bila je veća u bolesnika starijih od 65 godina, nego u onih mlađih od 65 godina. S obzirom da je u starijih osoba općenito povećana incidencija infekcija i zloćudnih bolesti, potreban je oprez u liječenju starijih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Autoimuni procesi

Teoretski se pri liječenju abataceptom može povećati rizik od autoimunih procesa u odraslih, primjerice pogoršanje multiple skleroze. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima liječenje abataceptom nije dovelo do povećanog stvaranja autoprotutijela, poput antinuklearnih i anti-dsDNA protutijela, u usporedbi s primjenom placeba (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Bolesnici na dijeti s kontroliranim unosom natrija

Ovaj lijek sadrži 0,014 (0,322 mg) mmol natrija po napunjenoj brizgalici, tj.zanemarive količine natrija.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacija s TNF-inhibitorima

Ograničeno je iskustvo s primjenom abatacepta u kombinaciji s TNF-inhibitorima (vidjeti dio 5.1). Iako TNF-inhibitori nisu utjecali na klirens abatacepta, u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnici koji su istodobno liječeni abataceptom i TNF-inhibitorima imali su više infekcija i ozbiljnih infekcija nego bolesnici liječeni samo TNF-inhibitorima. Stoga se ne preporučuje istodobna terapija abataceptom i TNF-inhibitorom.

Kombinacija s drugim lijekovima

Analiza populacijske farmakokinetike nije otkrila učinke metotreksata, NSAIL-a ni kortikosteroida na klirens abatacepta (vidjeti dio 5.2).

Nisu utvrđeni značajni problemi s obzirom na sigurnost primjene kada se abatacept primjenjivao u kombinaciji sa sulfasalazinom, hidroksiklorokinom ili leflunomidom.

Kombinacija s drugim lijekovima koji djeluju na imunosni sustav i s cijepljenjima

Istodobna primjena abatacepta s biološkim imunosupresivnim ili imunomodulatornim lijekovima može pojačati učinke abatacepta na imunosni sustav. Nema dovoljno dokaza da bi se mogla procijeniti sigurnost i djelotvornost abatacepta u kombinaciji s anakinrom ili rituksimabom (vidjeti dio 4.4).

Cijepljenje
Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s abataceptom niti unutar 3 mjeseca nakon prekida liječenja. Nema podataka o sekundarnom prijenosu infekcije s osobe koja je primila živo cjepivo na bolesnike koji primaju abatacept. Lijekovi koji djeluju na imunosni sustav, uključujući abatacept, mogu umanjiti učinkovitost nekih cijepljenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Eksplorativna ispitivanja kojima se ocjenjivao učinak abatacepta na odgovor protutijela na cijepljenje u zdravih ispitanika te odgovor protutijela na cjepiva protiv gripe i pneumokoka u bolesnika s reumatoidnim artritisom, ukazuju na to da abatacept može umanjiti učinkovitost imunog odgovora, ali ne inhibira značajno sposobnost razvoja klinički značajnog ili pozitivnog imunog odgovora.

Abatacept je ocijenjen u otvorenom ispitivanju u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primili 23-valentno pneumokokno cjepivo. Nakon cijepljenja protiv pneumokoka, 62 od 112 bolesnika liječenih abataceptom uspjelo je postići odgovarajući imuni odgovor od najmanje dvostrukog povećanja titra protutijela na polisaharidno pneumokokno cjepivo.

Abatacept je ocijenjen i u otvorenom ispitivanju u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primili trovalentno virusno cjepivo protiv sezonske gripe. Nakon cijepljenja protiv gripe, 73 od 119 bolesnika liječenih abataceptom koji na početku ispitivanja nisu imali zaštitnu razinu protutijela, uspjelo je postići odgovarajući imuni odgovor od najmanje četverostrukog povećanja titra protutijela na trovalentno cjepivo protiv gripe.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i žene reproduktivne dobi

Nema odgovarajućih podataka o primjeni abatacepta u trudnica. U pretkliničkim istraživanjima embrio-fetalnog razvoja nisu zabilježene nuspojave pri dozama koje su, na temelju AUC-a, bile do 29 puta veće od doze za ljude od 10 mg/kg. U istraživanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima opažene su ograničene promjene u funkcioniranju imunosnog sustava pri dozama koje su, na temelju AUC-a, bile 11 puta veće od doze za ljude od 10 mg/kg (vidjeti dio 5.3).

ORENCIA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje abataceptom.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i do 14 tjedana nakon posljednje doze abatacepta.

Abatacept može proći kroz placentu u serum novorođenčadi čije su majke liječene abataceptom tijekom trudnoće. Zbog toga u te novorođenčadi može postojati povećan rizik od infekcije. Sigurnost primjene živih cjepiva u novorođenčadi izložene abataceptu *in utero* nije poznata. Ne preporučuje se davati živa cjepiva novorođenčadi izloženoj abataceptu *in utero* tijekom 14 tjedana nakon majčina posljednjeg izlaganja abataceptu tijekom trudnoće.

Dojenje

Abatacept je pronađen u mlijeku štakorica.

Nije poznato izlučuje li se abatacept u majčino mlijeko u ljudi.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom ORENCIA i do 14 tjedana nakon posljednje doze abatacepta.

Plodnost

Nisu provedena formalna ispitivanja mogućih učinaka abatacepta na plodnost kod ljudi.
Kod štakora abatacept nije izazvao štetne učinke na plodnost mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sudeći prema njegovu mehanizmu djelovanja, očekuje se da abatacept ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, omaglica je prijavljena kao česta, a smanjena oštrina vida kao manje česta nuspojava u bolesnika liječenih lijekom ORENCIA. Stoga, osjeti li bolesnik takve simptome, treba izbjegavati vožnju i rukovanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila kod reumatoidnog artritisa

Abatacept je ispitivan u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (2653 bolesnika primala su abatacept, a 1485 placebo).

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima abatacepta nuspojave su prijavljene u 49,4 % bolesnika liječenih abataceptom i 45,8 % bolesnika koji su primali placebo. Najčešće prijavljene nuspojave (≥ 5 %) u bolesnika liječenih abataceptom bile su glavobolja, mučnina i infekcije gornjeg dijela respiratornog trakta (uključujući sinusitis). Udio bolesnika koji su prekinuli

liječenje zbog nuspojava iznosio je 3,0 % među bolesnicima liječenima abataceptom te 2,0 % među bolesnicima koji su primali placebo.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja, prema sljedećim kategorijama: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave

Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija gornjeg dijela respiratornog trakta (uključujući traheitis, nazofaringitis i sinusitis)
	često	infekcija donjeg dijela respiratornog trakta (uključujući bronhitis), infekcija urinarnog trakta, infekcije herpes virusima (uključujući herpes simplex, oralni herpes i herpes zoster), pneumonija, influenca
	manje često	infekcija zuba, onihomikoza, sepsa, mišićno-koštane infekcije, kožni apsces, pijelonefritis, rinitis, infekcija uha
	rijetko	tuberkuloza, bakterijemija, gastrointestinalne infekcije, upalna bolest zdjelice
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	karcinom bazalnih stanica, kožni papilom
	rijetko	limfom, zloćudna novotvorina pluća, karcinom skvamoznih stanica
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	trombocitopenija, leukopenija
Poremećaji imunosnog sustava	manje često	preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji	manje često	depresija, anksioznost, poremećaj spavanja (uključujući nesanicu)
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja, omaglica
	manje često	migrena, parestezije
Poremećaji oka	manje često	konjunktivitis, suhe oči, smanjena oštrina vida
Poremećaji uha i labirinta	manje često	vrtoglavica

Srčani poremećaji	manje često	palpitacije, tahikardija, bradikardija
Krvožilni poremećaji	često manje često	hipertenzija, povišen krvni tlak hipotenzija, navala vrućine, navale crvenila, vaskulitis, snižen krvni tlak
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često manje često	kašalj egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti, bronhospazam, piskanje pri disanju, dispneja, stezanje u grlu
Poremećaji probavnog sustava	često manje često	bol u abdomenu, proljev, mučnina, dispepsija, ulceracije u ustima, aftozni stomatitis, povraćanje gastritis
Poremećaji jetre i žuči	često	odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije (uključujući povišene vrijednosti transaminaza)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često manje često	osip (uključujući dermatitis) povećana sklonost nastanku modrica, suha koža, alopecija, pruritus, urtikarija, psorijaza, akne, eritem, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	artralgija, bol u ekstremitetima
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	amenoreja, menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često manje često	umor, astenija, lokalna reakcija na mjestu injekcije, sistemske reakcije na injekciju* bolest nalik influenci, povećanje tjelesne težine

* (npr. svrbež, stezanje grla, dispneja)

Opis odabranih nuspojava

Infekcije
U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima abatacepta, infekcije koje su bile barem moguće povezane s liječenjem prijavljene su u 22,7 % bolesnika liječenih abataceptom i 20,5 % bolesnika koji su primali placebo.

Ozbiljne infekcije koje su bile barem moguće povezane s liječenjem prijavljene su u 1,5 % bolesnika liječenih abataceptom i 1,1 % bolesnika koji su primali placebo. Vrsta ozbiljnih infekcija bila je slična u skupini liječenoj abataceptom i onoj koja je primala placebo (vidjeti dio 4.4).

Stopa incidencije (95 % CI) ozbiljnih infekcija u dvostruko slijepim ispitivanjima iznosila je 3,0 (2,3; 3,8) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom te 2,3 (1,5; 3,3) na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali placebo.

U kumulativnom razdoblju u kliničkim ispitivanjima, u 7044 bolesnika liječena abataceptom tijekom 20 510 bolesnik-godina stopa incidencije ozbiljnih infekcija iznosila je 2,4 na 100 bolesnik-godina te je ostala stabilna na godišnjoj razini.

Zloćudne bolesti
U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima zloćudne su bolesti prijavljene u 1,2 % (31/2653) bolesnika liječenih abataceptom te u 0,9 % (14/1485) bolesnika koji su primali placebo. Stopa incidencije zloćudnih bolesti iznosila je 1,3 (0,9; 1,9) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom te 1,1 (0,6; 1,9) na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali placebo.

U kumulativnom su razdoblju 7044 bolesnika liječena abataceptom tijekom 21 011 bolesnik-godina (od kojih je više od 1000 liječeno abataceptom dulje od 5 godina), a stopa incidencije zloćudnih bolesti iznosila je 1,2 (1,1; 1,4) na 100 bolesnik-godina te je ostala stabilna na godišnjoj razini.

Najčešće prijavljena zloćudna bolest u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bio je nemelanomski rak kože, čija je stopa incidencije iznosila 0,6 (0,3; 1,0) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom, 0,4 (0,1; 0,9) na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali placebo te 0,5 (0,4; 0,6) na 100 bolesnik-godina u kumulativnom razdoblju.

Najčešće prijavljen oblik raka organa u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bio je rak pluća, čija je stopa incidencije iznosila 0,17 (0,05; 0,43) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom, 0 u bolesnika koji su primali placebo te 0,12 (0,08; 0,17) na 100 bolesnik-godina u kumulativnom razdoblju. Najčešći hematološki malignom bio je limfom, čija je stopa incidencije iznosila 0,04 (0; 0,24) na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih abataceptom, 0 u bolesnika koji su primali placebo te 0,06 (0,03; 0,1) na 100 bolesnik-godina u kumulativnom razdoblju.

Ispitivanja temeljena na podacima iz danskog i švedskog registra pokazala su višu stopu nemelanomskog raka kože u bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih abataceptom u usporedbi s drugim DMARD-ovima. U Danskoj, standardizirane stope incidencije (engl. *incidence rate*, IR) za karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC) u bolesnika liječenih abataceptom (n = 1280) bile su 0,86/100 bolesnik-godina (95 % CI 0,66 – 1,11) odnosno 0,21/100 bolesnik-godina (95 % CI 0,12 – 0,36), a omjeri hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) prilagođeni za dob, spol i anamnezu za BCC i SCC u bolesnika liječenih abataceptom bili su 1,49 (95 % CI 1,07 – 2,09) odnosno 2,49 (1,26 – 4,91) u usporedbi s ciljanim DMARD-ovima (n = 9256). U podacima iz Švedske stope IR-a u bolesnika liječenih abataceptom (n = 5052) bile su 1,13/100 bolesnik-godina (95 % CI 1,01 – 1,26) odnosno 0,38/100 bolesnik-godina (95 % CI 0,32 – 0,46) za BCC odnosno SCC, a odgovarajuće prilagođene vrijednosti HR-a bile su 1,11 (95 % CI 0,98 – 1,25) odnosno 1,61 (95 % CI 1,29 – 1,99) u bolesnika liječenih abataceptom u usporedbi s bolesnicima liječenim biološkim lijekovima / ciljanim DMARD-ovima (n = 43 096). Bolesnici liječeni abataceptom na početku liječenja većinom su imali teži reumatoidni artritis i veće opterećenje komorbiditetima. U tim podacima iz registara nije uočen povećan rizik od drugih malignih bolesti.

Nuspojave u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB)
U ispitivanju IV bilo je 37 bolesnika s KOPB-om koji su bili liječeni intravenski primijenjenim abataceptom i 17 onih koji su primali placebo. U bolesnika s KOPB-om liječenih abataceptom nuspojave su se javljale češće nego u onih koji su primali placebo (51,4 % naspram 47,1 %). Poremećaji respiratornog trakta razvijali su se češće u bolesnika liječenih abataceptom nego u bolesnika koji su primali placebo (10,8 % naspram 5,9 %), a obuhvaćali su pogoršanje KOPB-a i dispneju. Ozbiljnu je nuspojavu razvio veći postotak bolesnika s KOPB-om liječenih abataceptom u odnosu na one koji su primali placebo (5,4 % naspram 0 %), što je uključivalo pogoršanje KOPB-a (1 od 37 bolesnika [2,7 %]) i bronhitis (1 od 37 bolesnika [2,7 %]).

Autoimuni procesi
Terapija abataceptom nije dovela do povećanog stvaranja autoprotutijela, tj. antinuklearnih i anti-dsDNA protutijela, u usporedbi s placebom.

Stopa incidencije autoimunih bolesti u bolesnika liječenih abataceptom tijekom dvostruko slijepog razdoblja iznosila je 8,8 (7,6; 10,1) na 100 bolesnik-godina izloženosti, dok je u bolesnika koji su primali placebo iznosila 9,6 (7,9; 11,5) na 100 bolesnik-godina izloženosti. Stopa incidencije u bolesnika liječenih abataceptom tijekom kumulativnog razdoblja iznosila je 3,8 na 100 bolesnik-godina. Najčešće prijavljeni autoimuni poremećaji (osim indikacije za koju se lijek ispitivao) tijekom kumulativnog razdoblja bili su psorijaza, reumatoidni noduli i Sjögrenov sindrom.

Imunogenost u odraslih bolesnika liječenih abataceptom primijenjenim intravenski
Postojanje protutijela usmjerenih protiv molekule abatacepta ispitano je ELISA testovima u 3985 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih abataceptom najdulje 8 godina. Tijekom liječenja su se u 187 od 3877 (4,8 %) bolesnika razvila protutijela na abatacept. Među bolesnicima koji su testirani na protutijela na abatacept nakon prekida liječenja abataceptom (> 42 dana nakon posljednje doze), seropozitivno je bilo 103 od 1888 ispitanih (5,5 %).

U uzorcima u kojima je potvrđeno vezivanje za CTLA-4 ispitana je prisutnost neutralizirajućih protutijela. Značajno neutralizirajuća aktivnost utvrđena je u 22 od 48 bolesnika dostupnih za evaluaciju. Nije poznat mogući klinički značaj stvaranja neutralizirajućih protutijela.

Sveukupno, nije postojala očita korelacija između stvaranja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava. Međutim, broj bolesnika koji su razvili protutijela bio je premalen za definitivnu ocjenu. Budući da su analize imunogenosti specifične za pojedini lijek, nije primjereno uspoređivati stope stvaranja protutijela s onima kod primjene drugih lijekova.

Imunogenost u odraslih bolesnika liječenih abataceptom primijenjenim supkutano
U ispitivanju SC-I uspoređivala se imunogenost na abatacept nakon supkutane odnosno intravenske primjene, primjenom ELISA testa. Tijekom početnog dvostruko slijepog 6-mjesečnog razdoblja (kratkotrajno razdoblje) ukupna učestalost imunogenosti na abatacept iznosila je 1,1 % (8/725) u skupini u kojoj je primijenjen supkutano te 2,3 % (16/710) u skupini u kojoj je primijenjen intravenski. Ta je stopa u skladu s ranijim iskustvom, a imunogenost nije utjecala na farmakokinetiku, sigurnost i djelotvornost.

Imunogenost na abatacept nakon dugotrajne supkutane primjene ispitana je pomoću novog elektrokemiluminiscentnog (ECL) testa. Nije primjereno uspoređivati stope incidencije dobivene različitim testovima jer je ECL test razvijen kako bi bio osjetljiviji i tolerantniji na lijek od prethodnog ELISA testa. Kumulativna učestalost frekvencije imunogenosti na abatacept dobivena ECL testom s barem jednim pozitivnim uzorkom u kratkotrajnom i dugotrajnom razdoblju bila je 15,7 % (215/1369) tijekom primjene abatacepta, s prosječnim trajanjem izloženosti od 48,8 mjeseci, 17,3 % (194/1121) nakon prekida primjene (> 21 dan do 168 dana nakon posljednje doze lijeka). Stopa incidencije prilagođena prema izloženosti (izraženo kao 100 osoba-godina) ostala je stabilna tijekom cijelog trajanja liječenja.

U skladu s ranijim iskustvom, titrovi i postojanost odgovora protutijela su uglavnom bili niski i nisu se povećavali nakon kontinuirane primjene (6,8 % ispitanika bilo je seropozitivno na 2 uzastopne posjete) te nije postojala očita korelacija između stvaranja protutijela i kliničkog odgovora, nuspojava ili farmakokinetike.

U ispitivanju SC-III su tijekom dvostruko slijepog 12-mjesečnog razdoblja primijećene slične stope imunogenosti u bolesnika koji su primali abatacept + MTX i onih koji su se liječili monoterapijom abataceptom (2,9 % [3/103] naspram 5,0 % [5/101]). Kao i u ispitivanju SC-I, imunogenost nije utjecala ni na sigurnost ni na djelotvornost.

Imunogenost i sigurnost abatacepta nakon prekida i ponovnog uvođenja liječenja
U sklopu programa ispitivanja supkutane primjene lijeka provedeno je ispitivanje učinaka prekida primjene (na 3 mjeseca) te ponovnog uvođenja supkutanog liječenja abataceptom na imunogenost. Nakon prekida supkutane primjene abatacepta, povećanje stope imunogenosti bilo je sukladno onome zabilježenom nakon prekida intravenske primjene abatacepta. Nakon ponovnog uvođenja terapije nisu

zabilježene reakcije na injekciju niti drugi problem vezani uz sigurnost primjene u bolesnika koji su prekinuli supkutano liječenje do najdulje 3 mjeseca, bez obzira na to je li liječenje ponovno uvedeno s primjenom intravenske udarne doze, ili bez nje. Sigurnost primjene u skupini koja je ponovno liječenje započela intravenskom udarnom dozom također je bila sukladna onoj opaženoj u drugim ispitivanjima.

U ispitivanju SC-III primijećene su povećane stope imunogenosti u ispitanika u kojih se provodilo testiranje tijekom razdoblja od 6 mjeseci nakon potpunog prekida terapije u skupini koja je primala abatacept + MTX i onoj liječenoj monoterapijom abataceptom (37,7 % [29/77] odnosno 44,1 % [27/59]), uz načelno nizak titar odgovora protutijela. Nije primijećen klinički utjecaj tih odgovora protutijela te nisu opaženi nikakvi sigurnosni problemi nakon ponovnog uvođenja liječenja abataceptom.

Reakcije na injekcije u odraslih bolesnika liječenih abataceptom primijenjenim supkutano
U ispitivanju SC-I uspoređivala se sigurnost primjene abatacepta, uključujući reakcije na mjestu injekcije nakon supkutane odnosno intravenske primjene. Ukupna učestalost reakcija na mjestu injekcije iznosila je 2,6 % (19/736) u skupini koja je supkutano primala abatacept te 2,5 % (18/721) u skupini koja je supkutano primala placebo (intravenski abatacept). Sve su reakcije na mjestu injekcije opisane kao blage do umjerene (hematom, svrbež ili eritem) te u pravilu nisu zahtijevale prekid primjene lijeka. Tijekom kumulativnog razdoblja ispitivanja, koje je obuhvatilo sve ispitanike liječene abataceptom u 7 ispitivanja supkutane primjene, učestalost reakcija na mjestu injekcije iznosila je 4,6 % (116/2538), uz stopu incidencije od 1,32 na 100 bolesnik-godina. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena su izvješća o sistemskim reakcijama na injekciju (npr. svrbež, stezanje grla, dispneja) nakon supkutane primjene lijeka ORENCIA.

Podaci o sigurnosti s obzirom na farmakološku skupinu
Abatacept je prvi selektivni modulator kostimulacije. Podaci o relativnoj sigurnosti u kliničkom ispitivanju u odnosu na infliksimab sažeto su prikazani u dijelu 5.1.

Sažetak sigurnosnog profila kod psorijatičnog artritisa

Abatacept se ispitivao u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom u dvama placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (341 bolesnik primao je abatacept, a 253 placebo) (vidjeti dio 5.1). U 24-tjednom placebom kontroliranom razdoblju u sklopu većeg kliničkog ispitivanja (PsA-II), udio bolesnika s nuspojavama bio je sličan u skupini liječenoj abataceptom i u onoj koja je primala placebo (15,5 % odnosno 11,4 %). Ni u jednoj od tih dviju liječenih skupina nijedna se nuspojava nije javila u ≥ 2 % bolesnika tijekom 24-tjednog placebom kontroliranog razdoblja. Ukupan sigurnosni profil bio je usporediv u ispitivanju PsA-I i PsA-II te je bio u skladu sa sigurnosnim profilom kod reumatoidnog artritisa (Tablica 1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Intravenska primjena doza do 50 mg/kg nije izazvala vidljive toksične učinke. U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika kako bi se uočili eventualni znakovi ili simptomi nuspojava te započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA24

Abatacept je fuzijski protein koji se sastoji od izvanstanične domene antigena 4 povezanog s ljudskim citotoksičnim T-limfocitom (CTLA-4) vezane na modificirani dio Fc ljudskog imunoglobulina G1 (IgG1). Abatacept se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Mehanizam djelovanja

Abatacept selektivno modulira ključni kostimulacijski signal potreban za potpuno aktiviranje T-limfocita koji eksprimiraju CD28. Za potpuno aktiviranje T-limfocita potrebna su dva signala koja daju stanice koje prezentiraju antigen: prepoznavanje specifičnog antigena od strane T-staničnog receptora (signal 1) i drugi, kostimulatorni signal. Glavni put kostimulacije uključuje vezivanje molekula CD80 i CD86 na površini stanica koje prezentiraju antigen na receptor CD28 na T-limfocitima (signal 2). Abatacept selektivno inhibira taj put kostimulacije tako što se specifično vezuje za CD80 i CD86. Ispitivanja pokazuju da abatacept više utječe na odgovor naivnih T-limfocita nego na odgovor memorijskih T-limfocita.

Istraživanja *in vitro* i na životinjskim modelima pokazuju da abatacept modulira o T-limfocitima ovisan odgovor protutijela te upalu. Abatacept *in vitro* umanjuje aktivaciju ljudskih T-limfocita, što je izraženo smanjenjem proliferacije i stvaranja citokina. Abatacept umanjuje stvaranje antigenski specifičnog TNFα, interferona-γ i interleukina-2 od strane T-limfocita.

Farmakodinamički učinci

Kod primjene abatacepta opaženo je o dozi ovisno smanjenje serumskih koncentracija topivih receptora interleukina-2 (biljega aktivacije T-limfocita), interleukina-6 (proizvoda aktiviranih sinovijskih makrofaga i sinoviocita nalik fibroblastima u reumatoidnom artritisu), reumatoidnog faktora (autoprotutijela koje proizvode plazmatske stanice) te C-reaktivnog proteina (reaktanta u akutnoj fazi upale). Dodatno, smanjene su i serumske koncentracije matriks metaloproteinaze-3 koja izaziva razaranje hrskavice i preoblikovanje tkiva. Opaženo je i sniženje vrijednosti TNFα u serumu.

Klinička djelotvornost i sigurnost u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost i sigurnost intravenski primijenjenog abatacepta ispitane su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom dijagnosticiranim prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). U ispitivanjima I, II, III, V i VI bolesnici su u trenutku randomizacije morali imati najmanje 12 bolnih i 10 otečenih zglobova. U ispitivanju IV nije se tražio određen broj bolnih ili otečenih zglobova. Ispitivanje SC-I bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano ispitivanje neinferiornosti u bolesnika stratificiranih prema tjelesnoj težini (< 60 kg, 60 do 100 kg, > 100 kg), u kojemu se uspoređivala djelotvornost i sigurnost abatacepta primijenjenog supkutano i intravenski u ispitanika s reumatoidnim artritisom koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom (MTX) na koju nisu dovoljno dobro odgovorili (engl. *inadequate response to MTX*, MTX-IR).

U ispitivanjima I, II i V ispitivala se djelotvornost i sigurnost abatacepta u usporedbi s placebom u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat i koji su nastavili uzimati metotreksat u svojim stabilnim dozama. Osim toga, u ispitivanju V ispitivale su se sigurnost i djelotvornost abatacepta ili infliksimaba u odnosu na placebo. U ispitivanju III ispitivala se djelotvornost i sigurnost abatacepta u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na liječenje TNF-inhibitorom. Njima je liječenje TNF-inhibitorom prekinuto prije randomizacije, no bila je dopuštena primjena drugih DMARD-ova. Ispitivanje IV prvenstveno je ocjenjivalo sigurnost u bolesnika s aktivnim

reumatoidnim artritisom kojima je bila potrebna dodatna intervencija usprkos postojećoj terapiji nebiološkim i/ili biološkim DMARD-ovima, a bolesnici su nastavili uzimati sve DMARD-ove koje su koristili u trenutku uključivanja u ispitivanje. U ispitivanju VI ispitivale su se djelotvornost i sigurnost abatacepta u bolesnika s ranim, erozivnim reumatoidnim artritisom (trajanje bolesti ≤ 2 godine) koji prethodno nisu primali metotreksat, a imali su pozitivan nalaz reumatoidnog faktora (RF) i/ili protutijela na ciklički citrulinirani peptid 2 (anti-CCP2). Bolesnici su randomizirani da primaju abatacept i metotreksat ili metotreksat i placebo. U ispitivanju SC-I cilj je bio dokazati neinferiornost u pogledu djelotvornosti te usporedivu sigurnost abatacepta primijenjenog supkutano u odnosu na intravensku primjenu u ispitanika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa koji nisu dovoljno dobro odgovorili na MTX. U ispitivanju SC-II ispitivale su se relativna djelotvornost i sigurnost abatacepta i adalimumaba u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog RA koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodnu terapiju MTX-om; oba su se lijeka primjenjivala supkutano bez intravenske udarne doze, uz osnovnu terapiju MTX-om. U ispitivanju SC-III ocjenjivao se abatacept za supkutanu primjenu u kombinaciji s metotreksatom (MTX) ili u monoterapiji u usporedbi s monoterapijom MTX-om s obzirom na indukciju remisije nakon 12 mjeseci liječenja te moguće održavanje remisije bez liječenja nakon potpunog prekida terapije u odraslih bolesnika s izrazito aktivnim ranim oblikom reumatoidnog artritisa (srednja vrijednost indeksa DAS28-CRP: 5,4; srednja vrijednost trajanja simptoma: manje od 6,7 mjeseci) koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om i koji su imali loše prognostičke faktore za brzo progredirajuću bolest (npr. protutijela na citrulinirane proteine [engl. *anti-citrullinated protein antibodies*, ACPA+], koja su se određivala anti-CCP2 testom, i/ili pozitivan nalaz RF-a, erozije zglobova na početku ispitivanja).

U ispitivanju I bolesnici su randomizirani da tijekom 12 mjeseci primaju abatacept u dozi od 2 ili 10 mg/kg, odnosno placebo. U ispitivanjima II, III, IV i VI bolesnici su randomizirani da primaju fiksnu dozu od približno 10 mg/kg abatacepta ili placebo tijekom 12 (ispitivanja II, IV i VI) ili 6 mjeseci (ispitivanje III). Doza abatacepta iznosila je 500 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 60 kg, 750 mg za bolesnike tjelesne težine 60 do 100 kg, odnosno 1000 mg za bolesnike teže od 100 kg. U ispitivanju SC-I abatacept je bolesnicima primijenjen supkutano nakon jedne udarne intravenske doze abatacepta, a nakon toga svakog tjedna. Ispitanici su od dana randomizacije nastavili uzimati MTX u dotadašnjoj dozi. U ispitivanju V bolesnici su randomizirani tako da su tijekom 6 mjeseci primali abatacept u istoj toj fiksnoj dozi, infliksimab u dozi od 3 mg/kg ili placebo. Ispitivanje V nastavljeno je dodatnih 6 mjeseci samo sa skupinama koje su primale abatacept i infliksimab.

U ispitivanjima I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II i SC-III ocijenjeno je 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 odnosno 351 odraslih bolesnika.

Klinički odgovor

ACR odgovor
Postotak bolesnika liječenih abataceptom koji su postigli odgovore ACR20, ACR50 te ACR70 u ispitivanju II (bolesnici koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat), ispitivanju III (bolesnici koji nisu dovoljno dobro odgovorili na TNF-inhibitor), ispitivanju VI (bolesnici koji prethodno nisu primali metotreksat) i ispitivanju SC-I (supkutana primjena abatacepta) prikazani su u Tablici 2.

U bolesnika liječenih abataceptom u ispitivanjima II i III opaženo je statistički značajno poboljšanje odgovora ACR 20 naspram placeba nakon primjene prve doze (15. dan) i to je poboljšanje ostalo značajno tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja. U ispitivanju VI je tijekom 29 dana opaženo statistički značajno poboljšanje odgovora ACR 20 u bolesnika koji su primali abatacept i metotreksat u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, i to je poboljšanje ostalo značajno tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja. U ispitivanju II 43 % bolesnika koji nisu postigli odgovor ACR 20 nakon 6 mjeseci razvilo je odgovor ACR 20 nakon 12 mjeseci.

U ispitivanju SC-I abatacept primijenjen supkutano (s.c.) nije bio inferioran u odnosu na intravenske (i.v.) infuzije abatacepta u pogledu odgovora ACR 20 u razdoblju do 6 mjeseci liječenja. Nakon 6 mjeseci, bolesnici koji su abatacept primali supkutano također su postigli odgovore ACR 50 i ACR 70 u podjednakoj mjeri kao i bolesnici koji su abatacept primali intravenski.

Nisu opažene razlike u kliničkom odgovoru između supkutane i intravenske primjene abatacepta u tri skupine prema tjelesnoj težini. U ispitivanju SC-I udio odgovora ACR 20 169. dana iznosio je 78,3 % (472/603) kod supkutane primjene i 76,0 % (456/600) kod intravenske primjene u bolesnika mlađih od 65 godina, u odnosu na 61,1 % (55/909) kod supkutane primjene te 74,4 % (58/78) kod intravenske primjene u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

Tablica 2: Klinički odgovori u kontroliranim ispitivanjima

	Postotak bolesnika							
	Intravenska primjena						**Supkutana primjena**	
	Nisu primali MTX		**Nedovoljan odgovor na MTX**		**Nedovoljan odgovor na TNF-inhibitor**		**Nedovoljan odgovor na MTX**	
	Ispitivanje VI		**Ispitivanje II**		**Ispitivanje III**		**Ispitivanje SC-I**	
Stopa odgovora	Abatacept[a] + MTX n = 256	Placebo + MTX n = 253	Abatacept[a] + MTX n = 424	Placebo + MTX n = 214	Abatacept[a] + DMARD-ovi[b] n = 256	Placebo + DMARD-ovi[b] n = 133	Abatacept[f] SC + MTX n = 693	Abatacept[f] IV + MTX n = 678
ACR 20								
15. dan	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
3. mjesec	64 %[††]	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
6. mjesec	75 %[†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 %[§]	76 %
12. mjesec	76 %[‡]	62 %	73 %***	40 %	ND[d]	ND[d]	ND	ND
ACR 50								
3. mjesec	40 %[‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
6. mjesec	53 %[‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
12. mjesec	57 %[‡]	42 %	48 %***	18 %	ND[d]	ND[d]	ND	ND
ACR 70								
3. mjesec	19 %[†]	10 %	13 %***	3 %	6 %[††]	1 %	13 %	16 %
6. mjesec	32 %[†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
12. mjesec	43 %[‡]	27 %	29 %***	6 %	ND[d]	ND[d]	ND	ND
Značajan klinički odgovor[c]	27 %[‡]	12 %	14 %***	2 %	ND[d]	ND[d]	ND	ND
Remisija prema indeksu DAS28-CRP[e]								
6. mjesec	28 %[‡]	15 %	ND	ND	ND	ND	24 %[§§]	25 %
12. mjesec	41 %[‡]	23 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND

* p < 0,05, abatacept naspram placeba.
** p < 0,01, abatacept naspram placeba.
*** p < 0,001, abatacept naspram placeba.
[†] p < 0,01, abatacept i MTX naspram MTX i placebo
[‡] p < 0,001, abatacept i MTX naspram MTX i placebo
[††] p < 0,05, abatacept i MTX naspram MTX i placebo
[§] 95 % CI: − 4,2; 4,8 (na temelju prethodno određene granice za neinferiornost od − 7,5 %)
[§§]U tablici su prikazani podaci za populaciju svih uključenih bolesnika (engl. *intend-to-treat*, ITT)

[a] Fiksna doza od približno 10 mg/kg (vidjeti dio 4.2).
[b] Istodobno primijenjeni DMARD-ovi uključuju jedan ili više od sljedećih: metotreksat, klorokin/hidroklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, zlato i anakinru.
[c] Značajan klinički odgovor definiran je kao postizanje odgovora ACR 70 tijekom kontinuiranog razdoblja od 6 mjeseci.
[d] Nakon 6 mjeseci bolesnici su dobili priliku za ulazak u otvoreno ispitivanje.
[e] Remisija prema DAS28-CRP definirana je kao DAS28 CRP rezultat < 2,6.
[f] U tablici su prikazani podaci za analizu po realiziranom protokolu. Za ITT; n = 736 za abatacept za supkutanu (s.c.) primjenu, n = 721 za abatacept za intravensku (i.v.) primjenu

Postojani i održani odgovori ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70 zabilježeni su tijekom 7 godina liječenja abataceptom u ispitivanju I, tijekom 5 godina u ispitivanjima II i III, tijekom 2 godine liječenja abataceptom u ispitivanju VI te tijekom 5 godina u ispitivanju SC-I. U ispitivanju I, ACR odgovori su ocijenjeni nakon 7 godina u 43 bolesnika, pri čemu je njih 72 % postiglo odgovor ACR 20, 58 % odgovor ACR5 0, a 44 % odgovor ACR 70. U ispitivanju II, ACR odgovori su ocijenjeni nakon 5 godina u 270 bolesnika, pri čemu je njih 84 % postiglo odgovor ACR 20, 61 % odgovor ACR 50, a 40 % odgovor ACR 70. U ispitivanju III, ACR odgovori su ocijenjeni nakon 5 godina u 91 bolesnika, pri čemu je njih 74 % postiglo odgovor ACR 20, 51 % odgovor ACR 50, a 23 % odgovor ACR 70. U ispitivanju VI, ACR odgovori su ocijenjeni nakon 2 godine u 232 bolesnika, pri čemu je njih 85 % postiglo odgovor ACR 20, 74 % odgovor ACR 50, a 54 % odgovor ACR 70. U ispitivanju SC-I, ACR odgovori ocijenjeni su nakon 5 godina pri čemu je njih 85 % postiglo odgovor ACR 20 (356/421), njih 66 % odgovor ACR 50 (277/423), te njih 45 % odgovor ACR 70 (191/425).

Kod primjene abatacepta opažena su veća poboljšanja u odnosu na placebo u drugim mjerilima aktivnosti reumatoidnog artritisa koja nisu obuhvaćena kriterijima ACR odgovora, primjerice jutarnjoj ukočenosti.

DAS28 odgovor
Aktivnost bolesti procijenjena je i pomoću indeksa aktivnosti bolesti 28 (engl. *Disease Activity Score*, DAS28). U ispitivanjima II, III, V i VI zabilježeno je značajno poboljšanje DAS rezultata u odnosu na placebo ili usporedni lijek.

U ispitivanju VI, u koje su uključeni samo odrasli bolesnici, nakon godinu dana liječenja je remisiju prema indeksu DAS28-CRP (rezultat < 2,6) postigao značajno veći udio bolesnika u skupini abatacept i metotreksat (41 %) u usporedbi s bolesnicima u skupini metotreksat i placebo (23 %). Odgovor nakon 1. godine u skupini liječenoj abataceptom održao se tijekom 2. godine liječenja.

Ispitivanje V: abatacept ili infliksimab naspram placeba
Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti intravenski infliksimaba naspram placeba u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat (ispitivanje V). Primarna mjera ishoda bila je prosječna vrijednost promjene bolesti u bolesnika liječenih abataceptom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo nakon 6 mjeseci, s naknadnom dvostruko slijepom ocjenom sigurnosti i djelotvornosti abatacepta i infliksimaba nakon 12 mjeseci. U placebom kontroliranom dijelu ispitivanja su nakon 6 mjeseci zabilježena veća poboljšanja ($p < 0,001$) indeksa DAS28 kod primjene abatacepta i infliksimaba u odnosu na placebo; rezultati u skupinama liječenima abataceptom i infliksimabom bili su podjednaki. ACR odgovori u ispitivanju V bili su u skladu s rezultatom indeksa DAS28. Kod primjene abatacepta zabilježeno je daljnje poboljšanje nakon 12 mjeseci. Nakon 6 mjeseci je incidencija infekcija kao nuspojave u skupini liječenoj abataceptom iznosila 48,1 % (75), u skupini liječenoj infliksimabom 52,1 % (86), a u skupini koja je primala placebo 51,8 % (57). Incidencija infekcija kao ozbiljne nuspojave bila je u skupini liječenoj abataceptom 1,3 % (2), u skupini liječenoj infliksimabom 4,2 % (7), dok je u skupini koja je primala placebo iznosila 2,7 % (3). Nakon 12 mjeseci je incidencija infekcija kao nuspojave u skupini liječenoj abataceptom iznosila 59,6 % (93), a u skupini liječenoj infliksimabom 68,5 % (113), dok je incidencija infekcija kao ozbiljne nuspojave u skupini liječenoj abataceptom bila 1,9 % (3), a u skupini liječenoj infliksimabom 8,5 % (14). Otvorena faza ispitivanja omogućila je procjenu sposobnosti abatacepta da održi djelotvornost u ispitanika koji su početno bili randomizirani na abatacept kao i procjenu djelotvornosti u onih ispitanika koji su prebačeni na abatacept nakon liječenja infliksimabom. Smanjenje prosječnog DAS28 rezultata 365. dana u odnosu na početne vrijednosti (-3,06) održalo se do 729. dana (-3,34) u onih bolesnika koji su nastavili primati abatacept. U bolesnika koji su u početku primali infliksimab, a potom su prebačeni na abatacept, smanjenje

prosječnog DAS28 rezultata u odnosu na početne vrijednosti iznosilo je 3,29 729. dana te 2,48 365. dana.

Ispitivanje SC-II: abatacept naspram adalimumaba
Randomizirano, jednostruko (za ispitivača) slijepo ispitivanje neinferiornosti provedeno je s ciljem ocjenjivanja sigurnosti i djelotvornosti abatacepta primijenjenog supkutano (s.c.) jedanput na tjedan bez intravenske (i.v.) udarne doze abatacepta naspram adalimumaba primijenjenog supkutano jedanput svaka dva tjedna u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat; oba lijeka primjenjivala su se uz osnovnu terapiju MTX-om (ispitivanje SC-II). Primarna mjera ishoda pokazala je neinferiornost (unaprijed određena granična vrijednost od 12 %) odgovora ACR 20 nakon 12 mjeseci liječenja, sa 64,8 % (206/318) bolesnika u skupini liječenoj abataceptom za supkutanu primjenu te 63,4 % (208/328) bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom za supkutanu primjenu; razlika između liječenja iznosila je 1,8 % [95 %-tni interval pouzdanosti (CI): 5,6; 9,2], a odgovori su bili usporedivi tijekom cijelog 24-mjesečnog razdoblja. Odgovor ACR 20 je u 24. mjesecu postiglo 59,7 % (190/318) bolesnika u skupini koja je primala abatacept za supkutanu primjenu te 60,1 % (197/328) bolesnika u skupini koja je primala adalimumab za supkutanu primjenu. Odgovori ACR 50 i ACR 70 u 12. mjesecu i 24. mjesecu bili su konzistentni i slični u skupini koja je primala abatacept i onoj koja je primala adalimumab. U 24. mjesecu je prilagođena srednja promjena (standardna greška; engl. *standard error*, SE) indeksa DAS28-CRP od početne vrijednosti iznosila -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: -2,51; -2,19] u skupini koja je primala abatacept za supkutanu primjenu te -2,33 (SE 0,08) [95 % CI: -2,50; -2,17] u skupini koja je primala adalimumab, uz slične promjene tijekom vremena. U 24. mjesecu je 50,6 % (127/251) [95 % CI: 44,4; 56,8] bolesnika u skupini koja je primala abatacept i 53,3 % (130/244) [95 % CI: 47,0; 59,5] bolesnika u skupini koja je primala adalimumab postiglo DAS 28 rezultat < 2,6. Poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u 24. mjesecu i tijekom vremena, mjereno indeksom onesposobljenosti iz upitnika za procjenu zdravlja (HAQ-DI), također je bilo slično u skupini koja je primala abatacept za supkutanu primjenu i onoj koja je primala adalimumab za supkutanu primjenu.

Procjene sigurnosti i strukturnog oštećenja provedene su nakon jedne i nakon dvije godine liječenja. Ukupan sigurnosni profil s obzirom na nuspojave bio je sličan u obje skupine tijekom 24-mjesečnog razdoblja. Nakon 24 mjeseca nuspojave su prijavljene u 41,5 % (132/318) bolesnika liječenih abataceptom i 50 % (164/328) bolesnika liječenih adalimumabom. Ozbiljne nuspojave prijavljene su u 3,5 % (11/318) bolesnika liječenih abataceptom i 6,1 % (20/328) bolesnika liječenih adalimumabom. Nakon 24 mjeseca liječenje je prekinulo 20,8 % (66/318) bolesnika liječenih abataceptom i 25,3 % (83/328) bolesnika liječenih adalimumabom.

U ispitivanju SC-II su tijekom 24-mjesečnog razdoblja ozbiljne infekcije prijavljene u 3,8 % (12/318) bolesnika liječenih abataceptom primijenjenim supkutano jedanput na tjedan (niti jedna od njih nije uzrokovala prekid liječenja) te u 5,8 % (19/328) bolesnika liječenih adalimumabom primijenjenim supkutano jedanput svaka dva tjedna (u 9 slučajeva dovele su do prekida liječenja).

Učestalost lokalnih reakcija na mjestu injekcije iznosila je 3,8 % (12/318) u skupini liječenoj abataceptom za supkutanu primjenu i 9,1 % (30/328) u skupini liječenoj adalimumabom za supkutanu primjenu nakon 12 mjeseci (p = 0,006), a 4,1 % (13/318) odnosno 10,4 % (34/328) nakon 24 mjeseca. Tijekom 2-godišnjeg razdoblja ispitivanja, autoimune poremećaje blage do umjerene težine (npr. psorijazu, Raynaudov fenomen, nodozni eritem) prijavilo je 3,8 % (12/318) bolesnika liječenih abataceptom za supkutanu primjenu te 1,5 % (5/328) bolesnika liječenih adalimumabom za supkutanu primjenu.

Ispitivanje SC-III: Indukcija remisije u bolesnika s RA koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom
U randomiziranom i dvostruko slijepom ispitivanju ocjenjivali su se abatacept za supkutanu primjenu u kombinaciji s metotreksatom (abatacept + MTX), monoterapija abataceptom za supkutanu primjenu i monoterapija metotreksatom (skupina liječena samo MTX-om) s obzirom na indukciju remisije nakon 12 mjeseci liječenja te održavanje remisije bez liječenja nakon potpunog prekida terapije u odraslih bolesnika s izrazito aktivnim ranim oblikom reumatoidnog artritisa koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om i koji su imali loše prognostičke faktore. Potpuni prekid terapije doveo je do gubitka

remisije (povratka aktivne bolesti) u sve tri liječene skupine (abatacept u kombinaciji s metotreksatom, monoterapija abataceptom ili monoterapija metotreksatom) kod većine bolesnika (Tablica 3).

Tablica 3: Stope remisije na kraju razdoblja liječenja i razdoblja bez liječenja u ispitivanju SC-III

Broj bolesnika	**Abatacept za supkutanu primjenu + MTX n = 119**	**MTX n = 116**	**Abatacept za supkutanu primjenu n = 116**
Udio randomiziranih bolesnika s induciranom remisijom nakon 12 mjeseci liječenja			
Remisija prema indeksu DAS28[a]	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Omjer izgleda (95 % CI) u odnosu na MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/P	0,92 (0,55; 1,57)
P-vrijednost	0,010	N/P	N/P
Klinička remisija prema indeksu SDAI[b]	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Procijenjena razlika (95 % CI) u odnosu na MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/P	4,31 (-7,98; 16,61)
Klinička remisija prema načelima Booleove algebre	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Procijenjena razlika (95 % CI) u odnosu na MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/P	4,31 (-7,62; 16,24)
Udio randomiziranih bolesnika u remisiji nakon 12 mjeseci i nakon 18 mjeseci (6 mjeseci nakon potpunog prekida terapije)			
Remisija prema indeksu DAS28[a]	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Omjer izgleda (95 % CI) u odnosu na MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/P	2,04 (0,81; 5,14)
P-vrijednost	0,045	N/P	N/P

[a] Remisija definirana prema indeksu DAS28 (DAS28-CRP < 2,6)
[b] Prema pojednostavljenom indeksu aktivnosti bolesti (engl. *simplified disease activity index*, SDAI) (SDAI ≤ 3,3)

Sveukupno su sigurnosni profili u ispitivanju SC-III bili slični u sve tri liječene skupine (abatacept + MTX, monoterapija abataceptom, skupina liječena samo MTX-om). Tijekom 12-mjesečnog razdoblja liječenja, nuspojave su prijavljene u 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) odnosno 44,0 % (51/116) bolesnika, dok su ozbiljne nuspojave prijavljene u 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) odnosno 0,9 % (1/116) bolesnika liječenih u navedene tri skupine. Ozbiljne infekcije prijavljene su u 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) odnosno 0 % (0/116) bolesnika.

Radiografski odgovor

Strukturno oštećenje zglobova ocjenjivano je radiografski tijekom dvogodišnjeg razdoblja u ispitivanjima II, VI i SC-II. Rezultati su mjereni pomoću ukupne ocjene na po Genantu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali (engl. *Total Sharp score*, TSS) i ocjene njezinih komponenata, ocjene erozije i ocjene suženja zglobnog prostora (engl. *joint space narrowing*, JSN).

U ispitivanju II je početni medijan TSS-a bio 31,7 u bolesnika liječenih abataceptom, odnosno 33,4 u bolesnika koji su primali placebo. Abatacept i metotreksat su nakon 12 mjeseci liječenja smanjili brzinu napredovanja strukturnog oštećenja u usporedbi s primjenom placeba i metotreksata, kako je prikazano u Tablici 4. Brzina napredovanja strukturnog oštećenja je za bolesnike randomizirane na abatacept bila značajno manja u 2. nego u 1. godini ($p < 0,0001$). Svi ispitanici koji su nakon godinu dana dvostruko slijepog liječenja ušli u dugoročno produljenje ispitivanja primali su abatacept te je

radiografski procijenjena progresija bolesti tijekom 5-godišnjeg liječenja. Podaci su analizirani "prema opaženome" (engl. *"as-observed" analysis*), na temelju prosječne vrijednosti promjene u ukupnom rezultatu od prethodne godišnje kontrole. U bolesnika početno randomiziranih da primaju abatacept i MTX, prosječna promjena od 1. do 2. godine iznosila je 0,41 (n = 290), od 2. do 3. godine 0,37 (n = 293), od 3. do 4. godine 0,34 (n = 290), a od 4. do 5. godine 0,26 (n = 233). U bolesnika početno randomiziranih da primaju placebo plus MTX, prosječna promjena od 1. do 2. godine iznosila je 0,74 (n = 130), od 2. do 3. godine 0,68 (n = 130), od 3. do 4. godine 0,43 (n = 128), a od 4. do 5. godine 0,29 (n = 114).

Tablica 4: Prosječne vrijednosti radiografskih promjena tijekom 12 mjeseci u ispitivanju II

Parametar	**Abatacept/MTX n = 391**	**Placebo/MTX n = 195**	**P-vrijednost[a]**
Ukupna ocjena na Sharpovoj skali	1,21	2,32	0,012
Ocjena erozije	0,63	1,14	0,029
Ocjena JSN-a	0,58	1,18	0,009

[a] Na temelju neparametrijske analize.

U ispitivanju VI, prosječna vrijednost promjene TSS-a nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u bolesnika liječenih abataceptom i metotreksatom u odnosu na one koji su primali metotreksat i placebo. Nakon 12 mjeseci, u 61 % (148/242) bolesnika liječenih abataceptom i metotreksatom te u 53 % (128/242) bolesnika koji su primali metotreksat i placebo nije došlo do progresije (TSS $\leq$ 0). Progresija strukturnih oštećenja bila je manja u bolesnika koji su kontinuirano primali abatacept i metotreksat (tijekom 24 mjeseca) u usporedbi s bolesnicima koji su najprije primali metotreksat i placebo (tijekom 12 mjeseci) te su prebačeni na liječenje abataceptom i metotreksatom sljedećih 12 mjeseci. Među bolesnicima koji su ušli u otvoreno 12-mjesečno razdoblje ispitivanja, progresija nije nastupila u 59 % (125/213) onih koji su kontinuirano liječeni abataceptom i metotreksatom te u 48 % (92/192) bolesnika koji u najprije primali metotreksat i placebo pa su potom prebačeni na kombinaciju s abataceptom.

U ispitivanju SC-II, strukturno oštećenje zglobova ocijenjeno je radiografski i izraženo kao promjena ukupne ocjene na po van der Heijdeu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali (engl. *modified Total Sharp Score*, mTSS) i njezinim komponentama u odnosu na početnu vrijednost. U obje je skupine, onoj koja je primala abatacept (n = 257) i onoj koja je primala adalimumab (n = 260), primijećena slična inhibicija tijekom 24 mjeseca (mTSS (srednja vrijednost ± standardno odstupanje = 0,89 ± 4,13 naspram 1,13 ± 8,66), ocjena erozije (0,41 ± 2,57 naspram 0,41 ± 5,04) i ocjena JSN-a (0,48 ± 2,18 naspram 0,72 ± 3,81)).

U ispitivanju SC-III, strukturno oštećenje zglobova ocjenjivalo se oslikavanjem magnetskom rezonancijom (engl. *magnetic resonance imagining*, MRI). U skupini koja je primala abatacept + MTX zabilježena je manja progresija strukturnog oštećenja nego u skupini koja je primala samo MTX, što pokazuje srednja vrijednost razlike između liječenja abataceptom + MTX-om i liječenja samo MTX-om (Tablica 5).

Tablica 5: Ocjena strukturnog oštećenja i upale MRI oslikavanjem u ispitivanju SC-III

Srednja vrijednost razlike između liječenja abataceptom za supkutanu primjenu + MTX-om i samo MTX-om nakon 12 mjeseci liječenja (95 % CI)*	
MRI rezultat za eroziju	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI rezultat za osteitis/koštani edem	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI rezultat za sinovitis	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 za abatacept za supkutanu primjenu + MTX; n = 116 za MTX

Odgovor fizičke funkcije

Poboljšanje fizičke funkcije se u ispitivanjima II, III, IV, V i VI mjerilo indeksom nesposobnosti Upitnika za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), a u ispitivanju I modificiranim HAQ-DI indeksom. U ispitivanju SC-I je poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti, mjereno indeksom HAQ-DI nakon 6 mjeseci i tijekom vremena, bilo podjednako kod supkutane i intravenske primjene. Rezultati iz ispitivanja II, III i VI prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6: Poboljšanje fizičke funkcije u kontroliranim ispitivanjima

	Nisu primali metotreksat		**Nedovoljan odgovor na metotreksat**		**Nedovoljan odgovor na TNF-inhibitor**	
	Ispitivanje VI		**Ispitivanje II**		**Ispitivanje III**	
HAQ[c] indeks nesposobnosti	Abatacept[a] + MTX	Placebo + MTX	Abatacept[a] + MTX	Placebo + MTX	Abatacept[a] + DMARD-ovi[b]	Placebo + DMARD-ovi[b]
Početna vrijednost (prosječna)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Prosječno poboljšanje od početne vrijednosti						
6. mjesec	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. mjesec	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	ND[e]	ND[e]
Udio bolesnika s kliničkim značajnim poboljšanjem[d]						
6. mjesec	72 %[†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
12. mjesec	72 %[†]	62 %	64 %***	39 %	ND[e]	ND[e]

*** p < 0,001, abatacept naspram placeba.
[†] p < 0,05, abatacept i MTX naspram MTX i placebo
[a] Fiksna doza od približno 10 mg/kg (vidjeti dio 4.2).
[b] Istodobno primijenjeni DMARD-ovi uključuju jedan ili više od sljedećih: metotreksat, klorokin/hidroklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, zlato i anakinru.
[c] Upitnik za procjenu zdravlja: 0 = najbolje, 3 = najgore; 20 pitanja, 8 kategorija: odijevanje i njega, ustajanje, hranjenje, hod, higijena, dosezanje stvari, držanje stvari i aktivnosti.
[d] Smanjenje HAQ-DI indeksa za ≥ 0,3 jedinice u odnosu na početnu vrijednost.
[e] Nakon 6 mjeseci bolesnici su dobili priliku da se uključe u otvoreno ispitivanje.

Među bolesnicima koji su imali klinički značajno poboljšanje nakon 12 mjeseci u ispitivanju II, odgovor se održao u njih 88 % nakon 18 mjeseci, a u njih 85 % nakon 24 mjeseca. U otvorenim razdobljima ispitivanja I, II, III i VI, poboljšanje fizičke funkcije održalo se tijekom 7 godina u ispitivanju I, tijekom 5 godina u ispitivanjima II i III te tijekom 2 godine u ispitivanju VI.

U ispitivanju SC-III, udio ispitanika s HAQ odgovorom kao mjerilom kliničkog značajnog poboljšanja fizičke funkcije (smanjenje od početne vrijednosti HAQ-DI indeksa za ≥ 0,3) u 12. mjesecu bio je veći u skupini koja je primala abatacept + MTX nego u skupini koja je primala samo MTX (65,5 % naspram 44,0 %; razlika između liječenja u odnosu na skupinu koja je primala samo MTX iznosila je 21,6 % [95 % CI: 8,3; 34,9]).

Ishodi vezani uz zdravlje i kvaliteta života

Kvaliteta života vezana uz zdravlje ocijenjena je pomoću upitnika SF-36 nakon 6 mjeseci u ispitivanjima I, II i III te nakon 12 mjeseci u ispitivanjima I i II. U tim je ispitivanjima zabilježeno klinički i statistički značajno poboljšanje u skupini liječenoj abataceptom, u odnosu na skupinu koja je primala placebo, u svih 8 domena upitnika SF-36 (4 domene fizičkog zdravlja: fizičko funkcioniranje, ograničenje zbog fizičkih teškoća, tjelesni bolovi i percepcija općeg zdravlja te 4 domene psihičkog zdravlja: vitalnost, socijalno funkcioniranje, ograničenje zbog emocionalnih teškoća i psihičko zdravlje), kao i poboljšanje profila fizičkog zdravlja (engl. *Physical Component Summary*, PCS) i profila psihičkog zdravlja (engl. *Mental Component Summary*, MCS). U ispitivanju VI je nakon 12 mjeseci zabilježeno poboljšanje i PCS-a i MCS-a u skupini liječenoj abataceptom i metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je primala metotreksat i placebo, koje se održalo tijekom 2 godine.

Ispitivanje VII: Sigurnost abatacepta u bolesnika sa ili bez faze ispiranja nakon prethodne terapije TNF-inhibitorima

Ispitivanje otvorene intravenske primjene abatacepta uz osnovnu terapiju nebiološkim DMARD-ovima provedeno je u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodnu (faza ispiranja u trajanju od najmanje 2 mjeseca, n = 449) ili trenutnu (bez faze ispiranja, n = 597) terapiju TNF-inhibitorima (ispitivanje VII). Primarna mjera ishoda: incidencija nuspojava, ozbiljnih nuspojava i prekida liječenja zbog nuspojava tijekom 6 mjeseci, bila je podjednaka u bolesnika koji su TNF-inhibitorima liječeni ranije i onih koji su uzimali TNF-inhibitore neposredno prije uključivanja u ispitivanje. Isto je vrijedilo i za učestalost ozbiljnih infekcija.

Ispitivanje SC-I: podispitivanje primjene napunjenom brizgalicom

Bolesnici koji su sudjelovali u podispitivanju (n = 117) otvorenog produžetka ispitivanja SC-I primali su abatacept za supkutanu primjenu u dozi od 125 mg jedanput na tjedan napunjenom štrcaljkom tijekom najmanje 4 mjeseca. Nakon toga su bili prebačeni na 12-tjedno liječenje abataceptom za s.c. primjenu u dozi od 125 mg jedanput na tjedan primijenjenim napunjenom brizgalicom. Prilagođena srednja geometrijska vrijednost najniže koncentracije abatacepta u stanju dinamičke ravnoteže (Cminss) iznosila je 25,3 μg/ml za supkutanu formulaciju u napunjenoj brizgalici te 27,8 μg/ml za supkutanu formulaciju u napunjenoj štrcaljki, uz omjer od 0,91 [90 % CI: 0,83; 1,00]. Tijekom 12-tjednog razdoblja podispitivanja u kojem se lijek primjenjivao napunjenom brizgalicom nije zabilježen nijedan smrtni slučaj niti ozbiljne nuspojave povezane s lijekom. U tri su se bolesnika pojavile ozbiljne nuspojave (infekcija rane nakon operacije, gripa uzrokovana virusom H1N1 i ishemija miokarda – svaka u po 1 bolesnika) koje se nisu smatrale povezanima s ispitivanim lijekom. Tijekom tog je razdoblja liječenje prekinulo ukupno šest bolesnika, ali samo jedan od njih zbog nuspojave (zbog infekcije rane nakon operacije, koja se smatrala ozbiljnom nuspojavom). Dva bolesnika (2/117; 1,7 %) liječena s.c. formulacijom u napunjenoj brizgalici imala su lokalne reakcije na mjestu injekcije.

Klinička djelotvornost i sigurnost u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom

Djelotvornost i sigurnost abatacepta ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (PsA-I i PsA-II) provedena u odraslih bolesnika u dobi od 18 ili više godina. Bolesnici su imali aktivan PsA (≥ 3 otečena zgloba i ≥ 3 bolna zgloba) unatoč prethodnom liječenju DMARD-ovima te su imali jednu psorijatičnu kožnu leziju promjera najmanje 2 cm koja ih je kvalificirala za sudjelovanje u ispitivanju.

U ispitivanju PsA-I, 170 bolesnika primalo je intravenski placebo ili abatacept 1., 15. i 29. dana te svakih 28 dana nakon toga na dvostruko slijep način tijekom 24 tjedna, nakon čega je uslijedila otvorena primjena abatacepta u dozi od 10 mg/kg intravenski svakih 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placeba, abatacepta u dozi od 3 mg/kg, abatacepta u dozi od 10 mg/kg ili dviju doza abatacepta od 30 mg/kg, praćenih s 10 mg/kg tijekom 24 tjedna, bez mogućnosti prijevremenog prelaska s placeba na abatacept (engl. *escape*), nakon čega je uslijedila otvorena primjena abatacepta u dozi od 10 mg/kg intravenski svaki mjesec. Bolesnicima je tijekom ispitivanja bilo dopušteno istodobno primati stabilne doze metotreksata, niske doze kortikosteroida (ekvivalentne ≤ 10 mg prednizona) i/ili NSAIL-e.

U ispitivanju PsA-II, 424 bolesnika bila su randomizirana u omjeru 1:1 za dvostruko slijepo primanje tjednih supkutanih doza placeba ili abatacepta u dozi od 125 mg bez udarne doze tijekom 24 tjedna, nakon čega je uslijedila otvorena primjena abatacepta u supkutanoj dozi od 125 mg tjedno. Bolesnicima je tijekom ispitivanja bilo dopušteno istodobno primati stabilne doze metotreksata, sulfasalazina, leflunomida, hidroksiklorokina, niske doze kortikosteroida (ekvivalentne ≤ 10 mg prednizona) i/ili NSAIL-e. Bolesnici kojima se početni broj bolnih i otečenih zglobova nije poboljšao za najmanje 20 % do 16. tjedna prešli su na otvoreno liječenje abataceptom u supkutanoj dozi od 125 mg tjedno.

Primarna mjera ishoda i u ispitivanju PsA-I i u ispitivanju PsA-II bio je udio bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 u 24. tjednu (169. dana).

Klinički odgovor

Znakovi i simptomi
Postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20, 50 ili 70 pri preporučenim dozama abatacepta u ispitivanjima PsA-I (10 mg/kg intravenski) i PsA-II (125 mg supkutano) naveden je u Tablici 7.

Tablica 7: Udio bolesnika s ACR odgovorima u 24. tjednu ispitivanja PsA-I i PsA-II

	PsA-I[a]			**PsA-II[b,c]**		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N = 40	**Placebo N = 42**	**Procjena razlike (95 % CI)**	**Abatacept 125 mg s.c. N = 213**	**Placebo N = 211**	**Procjena razlike (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)

* $p < 0,05$ naspram placeba; p-vrijednosti nisu se ocjenjivale za ACR 50 i ACR 70.
[a] 37 % bolesnika prethodno je bilo liječeno TNF-inhibitorom.
[b] 61 % bolesnika prethodno je bilo liječeno TNF-inhibitorom.
[c] Bolesnici kojima se broj bolnih i otečenih zglobova poboljšao za manje od 20 % do 16. tjedna ispunjavali su kriterije za prijevremeni prelazak na abatacept i smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

U cjelokupnoj je ispitivanoj populaciji značajno veći udio bolesnika postigao odgovor ACR 20 u 24. tjednu nakon liječenja abataceptom u dozi od 10 mg/kg intravenski (PsA-I) ili 125 mg supkutano (PsA-II) nego nakon primjene placeba. U oba su ispitivanja opažene više stope odgovora ACR 20 uz abatacept nego uz placebo neovisno o prethodnom liječenju TNF-inhibitorima. U manjem ispitivanju

PsA-I, među bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni TNF-inhibitorima odgovor ACR 20 postiglo je 55,6 % bolesnika liječenih abataceptom u intravenskoj dozi od 10 mg/kg i 20,0 % onih koji su primali placebo, dok je među bolesnicima prethodno liječenima TNF-inhibitorima isto zabilježeno u 30,8 % odnosno 16,7 % bolesnika. U ispitivanju PsA-II, među bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni TNF-inhibitorima odgovor ACR 20 postiglo je 44,0 % bolesnika liječenih abataceptom u supkutanoj dozi od 125 mg i 22,2 % onih koji su primali placebo (21,9 [8,3; 35,6], procjena razlike [95 % CI]), dok je među bolesnicima prethodno liječenima TNF-inhibitorima isto zabilježeno u 36,4 % odnosno 22,3 % bolesnika (14,0 [3,3; 24,8], procjena razlike [95 % CI]).

U ispitivanju PsA-II, više stope odgovora ACR 20 uz abatacept u supkutanoj dozi od 125 mg nego uz placebo opažene su neovisno o istodobnom liječenju nebiološkim DMARD-ovima. Među bolesnicima koji nisu primjenjivali nebiološke DMARD-ove, odgovor ACR 20 postiglo je 27,3 % bolesnika liječenih abataceptom u supkutanoj dozi od 125 mg i 12,1 % onih koji su primali placebo (15,15 [1,83; 28,47], procjena razlike [95 % CI]), dok je među bolesnicima koji su primjenjivali nebiološke DMARD-ove isto zabilježeno u 44,9 % odnosno 26,9 % bolesnika (18,00 [7,20; 28,81], procjena razlike [95 % CI]). Klinički odgovori održali su se ili su se nastavili poboljšavati do godinu dana u ispitivanjima PsA-I i PsA-II.

Strukturni odgovor

U ispitivanju PsA-II, udio bolesnika bez radiografske progresije (promjena ≤ 0 u odnosu na početak ispitivanja) prema ukupnom Sharpovom/van der Heijdeovom rezultatu (SHS) prilagođenom za PsA na rendgenskim snimkama u 24. tjednu bio je veći u skupini liječenoj abataceptom u supkutanoj dozi od 125 mg (42,7 %) nego u onoj koja je primala placebo (32,7 %) (10,0 [1,0; 19,1] procjena razlike [95 % CI]).

Odgovor fizičke funkcije

U ispitivanju PsA-I, udio bolesnika koji su postigli smanjenje početnog HAQ-DI indeksa za ≥ 0,30 bodova u 24. tjednu iznosio je 45,0 % uz intravenski primijenjen abatacept i 19,0 % uz placebo (26,1 [6,8; 45,5], procjena razlike [95 % CI]). U ispitivanju PsA-II, udio bolesnika koji su postigli smanjenje početnog HAQ-DI indeksa za najmanje ≥ 0,35 bodova iznosio je 31,0 % uz abatacept i 23,7 % uz placebo (7,2 [-1,1; 15,6], procjena razlike [95 % CI]). Poboljšanja HAQ-DI indeksa održala su se ili poboljšavala do godinu dana uz nastavak liječenja abataceptom i u ispitivanju PsA-I i u ispitivanju PsA-II.

Tijekom 24-tjednog dvostruko slijepog razdoblja nisu primijećene značajne promjene indeksa proširenosti i težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) kod liječenja abataceptom. Bolesnici uključeni u dva ispitivanja PsA imali su blagu do umjerenu psorijazu i medijan PASI indeksa od 8,6 bodova u ispitivanju PsA-I te 4,5 bodova u ispitivanju PsA-II. U ispitivanju PsA-I, udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 50 iznosio je 28,6 % uz abatacept i 14,3 % uz placebo (14,3 [-15,3; 43,9], procjena razlike [95 % CI]), dok je udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75 iznosio 14,3 % uz abatacept odnosno 4,8 % uz placebo (9,5 [-13,0; 32,0], procjena razlike [95 % CI]). U ispitivanju PsA-II, udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 50 iznosio je 26,7 % uz abatacept i 19,6 % uz placebo (7,3 [-2,2; 16,7], procjena razlike [95 % CI]), dok je udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75 iznosio 16,4 % uz abatacept odnosno 10,1 % uz placebo (6,4 [-1,3; 14,1], procjena razlike [95 % CI]).

Pedijatrijska populacija

Za pedijatrijske bolesnike s pJIA-om odobreni su ORENCIA prašak za koncentrat za otopinu za infuziju i ORENCIA otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ORENCIA prašak za koncentrat za otopinu za infuziju od 250 mg i ORENCIA otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki od 125 mg, 87,5 mg i 50 mg.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Reumatoidni artritis u odraslih

Procijenjena geometrijska sredina (90 %-tni interval pouzdanosti) za bioraspoloživost abatacepta nakon supkutane primjene u odnosu na intravensku primjenu iznosi 78,6 % (64,7 %; 95,6 %). Prosječne vrijednosti (raspon) C_{min} i C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže zabilježene nakon 85 dana liječenja bile su 32,5 µg/ml (6,6 do 113,8 µg/ml), odnosno 48,1 µg/ml (9,8 to 132,4 µg/ml). Procijenjene prosječne vrijednosti sustavnog klirensa (0,28 ml/h/kg), volumena distribucije (0,11 l/kg) i terminalnog poluvijeka (14,3 dana) bile su usporedive kod supkutane i intravenske primjene.

Provedeno je samo jedno ispitivanje radi određivanja učinaka monoterapije abataceptom na imunogenost nakon supkutane primjene bez intravenske udarne doze. Kada nije primijenjena intravenska udarna doza, prosječna najniža koncentracija od 12,6 µg/ml postignuta je nakon 2 tjedna primjene. Odgovor u smislu djelotvornosti tijekom vremena u ovom se ispitivanju činio sukladnim onomu u ispitivanjima koja su uključivala intravensku udarnu dozu, no učinak intravenske udarne doze na početak djelotvornosti nije formalno ispitivan.

Sukladno podacima o intravenskoj primjeni, analize populacijske farmakokinetike za abatacept primijenjen supkutano otkrile su trend povećanja klirensa abatacepta s povećanjem tjelesne težine. Dob i spol (korigirani za tjelesnu težinu) nisu utjecali na prividan klirens. Istodobno primijenjeni MTX, NSAIL-i, kortikosteroidi i TNF-inhibitori ne utječu na prividan klirens abatacepta.

Psorijatični artritis u odraslih

U ispitivanju PsA-I, bolesnici su bili randomizirani za intravensko primanje placeba ili abatacepta u dozi od 3 mg/kg (3/3 mg/kg), abatacepta u dozi od 10 mg/kg (10/10 mg/kg) ili dviju doza abatacepta od 30 mg/kg, a zatim doze od 10 mg/kg (30/10 mg/kg) 1., 15. i 29. dana te svakih 28 dana nakon toga. U tom su ispitivanju koncentracije abatacepta u stanju dinamičke ravnoteže bile povezane s dozom. Geometrijska srednja vrijednost (CV %) C_{min} 169. dana iznosila je 7,8 µg/ml (56,3 %) za režim doziranja 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8 %) za režim doziranja 10/10 mg/kg te 26,6 µg/ml (39,0 %) za režim doziranja 30/10 mg/kg.

U ispitivanju PsA-II, nakon tjednih supkutanih primjena abatacepta u dozi od 125 mg abatacept je postigao stanje dinamičke ravnoteže 57. dana, uz geometrijsku srednju vrijednost (CV %) C_{min} u rasponu od 22,3 (54,2 %) do 25,6 (47,7 %) µg/ml 57. odnosno 169. dana.

U skladu s rezultatima već opaženima u bolesnika s RA, populacijske farmakokinetičke analize abatacepta u bolesnika s PsA otkrile su trend povećanja klirensa abatacepta (l/h) s povećanjem tjelesne težine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nizu *in vitro* ispitivanja nije opaženo mutageno ni klastogeno djelovanje abatacepta. U ispitivanju kancerogenosti na miševima došlo je do povećane incidencije malignih limfoma i tumora mliječnih žlijezda (u ženki). Povećana incidencija limfoma i tumora mliječne žlijezde opažena u miševa kojima je primijenjen abatacept možda je bila povezana sa smanjenom kontrolom virusa mišje leukemije i virusa mišjeg tumora mliječne žlijezde zbog dugotrajne imunomodulacije. U jednogodišnjem istraživanju toksičnosti na makaki majmunima, abatacept nije bio povezan sa značajnom toksičnošću. Reverzibilni farmakološki učinci obuhvaćali su minimalno prolazno sniženje razine IgG-a u serumu te minimalnu do tešku limfoidnu depleciju germinativnih centara u slezeni i/ili limfnim čvorovima. Nisu opaženi znakovi limfoma ni preneoplastičnih morfoloških promjena, unatoč prisutnosti limfokriptovirusa, virusa za koji se zna da unutar vremenskog okvira ove studije uzrokuje takve lezije u imunosuprimiranih majmuna. Nije poznat značaj ovih nalaza za kliničku primjenu abatacepta.

U štakora abatacept nije izazvao štetne učinke na plodnost mužjaka ni ženki. Istraživanja embrio-fetalnog razvoja provedena su s abataceptom na miševima, štakorima i kunićima pri dozama do

20-30 puta većima od doze za ljude od 10 mg/kg te nisu opaženi neželjeni učinci na mladunčad. U štakora i kunića je izloženost abataceptu, na temelju AUC-a, bila do 29 puta veća od izloženosti u ljudi pri dozi od 10 mg/kg. Pokazalo se da abatacept prolazi kroz placentu u štakora i kunića. U istraživanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja kod primjene abatacepta u štakora, nisu zabilježeni štetni učinci na mladuncima ženki koje su primale abatacept u dozama do 45 mg/kg, što predstavlja 3 puta veću izloženost od one u ljudi pri dozi od 10 mg/kg, na temelju AUC-a. Pri dozi od 200 mg/kg, što na temelju AUC-a predstavlja 11 puta veću razinu izloženosti od one u ljudi pri dozi od 10 mg/kg, opažene su ograničene promjene u funkcioniranju imunosnog sustava (9 puta povećanje prosječnog o T-stanicama ovisnog odgovora protutijela u ženske mladunčadi i upala štitnjače u jednog mladunca ženskog spola između 10 muških i 10 ženskih mladunaca ispitanih pri toj dozi).

Nekliničke ispitivanja relevantna za primjenu u pedijatrijskoj populaciji

Istraživanja na štakorima izloženima abataceptu pokazala su abnormalnosti u imunosnom sustavu, uključujući nisku incidenciju smrtonosnih infekcija (u mladih štakora). Osim toga, i u mladih i u odraslih štakora izloženih abataceptu često su zabilježene upala štitnjače i gušterače. Mladi su štakori, čini se, osjetljiviji na limfocitnu upalu štitnjače. Ispitivanja na odraslim miševima i majmunima nisu pokazala slične rezultate. Povećana osjetljivost na oportunističke infekcije opažena u mladih štakora vjerojatno je povezana s izlaganjem abataceptu prije razvoja memorijskih odgovora. Nije poznat značaj tih rezultata za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
poloksamer 188
natrijev dihidrogenfosfat, hidrat
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka volumena jedan ml (staklo tipa 1) u napunjenoj brizgalici. Staklena štrcaljka (staklo tipa 1) ima obložen čep i pričvršćenu iglu od nehrđajućeg čelika prekrivenu tvrdim štitnikom za iglu.

Pakiranje od 4 napunjene brizgalice i višestruko pakiranje koje sadrži 12 napunjenih brizgalica (3 pakiranja po 4).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek je samo za jednokratnu primjenu. Nakon što se napunjena brizgalica izvadi iz hladnjaka, treba pričekati 30 minuta da se napunjena brizgalica zagrije na sobnu temperaturu prije injiciranja lijeka ORENCIA. Brizgalica se ne smije tresti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/011-012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. svibnja 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. ožujka 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će u svakoj državi članici u kojoj je ORENCIA stavljena u promet dostupnost Karici sa upozorenjima za bolesnika (priloženu unutar svakog pojedinačnog pakiranja lijeka) za sve bolesnike za koje se predviđa da će se liječiti lijekom ORENCIA.

- **Kartica s upozorenjima za bolesnika:**
  - Poruka upozorenja za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući u hitnim situacijama, da bolesnik koristi lijek ORENCIA
  - Liječenje lijekom ORENCIA može povećati rizik od infekcija i alergijskih reakcija.
  - Znakovi ili simptomi zabrinutosti za sigurnost te kada tražiti pomoć zdravstvenog radnika
  - Podaci za kontakt propisivača lijeka ORENCIA
  - Poruka upozorenja za bolesnike koji su primali lijek ORENCIA za vrijeme trudnoće kako bi obavijestili zdravstvenog radnika prije bilo kojeg cijepljenja djeteta zbog mogućeg rizika od teških infekcija uzrokovanih imunizacijom živim cjepivima.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA PAKIRANJE OD 1 BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 250 mg abatacepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: maltoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat i natrijev klorid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica
1 nesilikonska štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon pripreme i razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu primjenu.
Za pripremu koristite nesilikonske štrcaljke za jednokratnu uporabu priložene u pakiranju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti pripremljenog lijeka.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljenu otopinu zbrinite.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/001 1 bočica i 1 nesilikonska štrcaljka

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VIŠESTRUKA PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 250 mg abatacepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: maltoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat i natrijev klorid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Višestruko pakiranje: 2 bočice i 2 nesilikonske štrcaljke (2 pakiranja po 1)

Višestruko pakiranje: 3 bočice i 3 nesilikonske štrcaljke (3 pakiranja po 1)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon pripreme i razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu primjenu.
Za pripremu koristite nesilikonske štrcaljke za jednokratnu uporabu priložene u pakiranju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti pripremljenog lijeka.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljenu otopinu zbrinite.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/002 2 bočice i 2 nesilikonske štrcaljke (2 pakiranja po 1)
EU/1/07/389/003 3 bočice i 3 nesilikonske štrcaljke (3 pakiranja po 1)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KAO MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 250 mg abatacepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: maltoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat i natrijev klorid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica
1 nesilikonska štrcaljka

Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon pripreme i razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu primjenu.
Za pripremu koristite nesilikonske štrcaljke za jednokratnu uporabu priložene u pakiranju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti pripremljenog lijeka.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljenu otopinu zbrinite.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/002 2 bočice i 2 nesilikonske štrcaljke (2 pakiranja po 1)
EU/1/07/389/003 3 bočice i 3 nesilikonske štrcaljke (3 pakiranja po 1)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ORENCIA 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
abatacept
Za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Za pripremu koristite nesilikonske štrcaljke za jednokratnu uporabu priložene u pakiranju.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA PAKIRANJE OD 4 NAPUNJENE ŠTRCALJKE SA ŠTITNIKOM ZA IGLU

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg abatacepta u 0,4 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/013 4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ORENCIA 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ORENCIA 50 mg injekcija
abatacept
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA PAKIRANJE OD 4 NAPUNJENE ŠTRCALJKE SA ŠTITNIKOM ZA IGLU

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 87,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 87,5 mg abatacepta u 0,7 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/014 4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ORENCIA 87,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ORENCIA 87,5 mg injekcija
abatacept
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA PAKIRANJA OD 1, 3, I 4 NAPUNJENE ŠTRCALJKE SA ŠTITNIKOM ZA IGLU

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 125 mg abatacepta u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

3 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/007 1 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu
EU/1/07/389/008 4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu
EU/1/07/389/010 3 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ORENCIA 125 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 125 mg abatacepta u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Višestruko pakiranje: 12 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu (3 pakiranja po 4)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/009 12 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu (3 pakiranja s 4 štrcaljke)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ORENCIA 125 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KAO MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH)TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 125 mg abatacepta u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/009 12 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu (3 pakiranja s 4 štrcaljke)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ORENCIA 125 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ORENCIA 125 mg injekcija
abatacept
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA PAKIRANJA OD 1 I 4 NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 125 mg abatacepta u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka

4 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/004 1 napunjena štrcaljka
EU/1/07/389/005 4 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ORENCIA 125 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 125 mg abatacepta u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Višestruko pakiranje: 12 napunjenih štrcaljki (3 pakiranja po 4)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/006 12 napunjenih štrcaljki (3 pakiranja s 4 štrcaljke)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ORENCIA 125 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KAO MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 125 mg abatacepta u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

4 napunjene štrcaljke

Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/006 12 napunjenih štrcaljki (3 pakiranja s 4 štrcaljke)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ORENCIA 125 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA PAKIRANJE OD 4 NAPUNJENE BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 125 mg abatacepta u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (ClickJect)

4 napunjene brizgalice ClickJect

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/011 4 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ORENCIA 125 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 125 mg abatacepta u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (ClickJect)

Višestruko pakiranje:12 napunjenih brizgalica ClickJect (3 pakiranja po 4)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/012 12 napunjenih brizgalica (3 pakiranja s 4 štrcaljke)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ORENCIA 125 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KAO MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
abatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 125 mg abatacepta u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (ClickJect)

4 napunjene brizgalice ClickJect

Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/389/012 12 napunjenih brizgalica (3 pakiranja s 4 štrcaljke)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ORENCIA 125 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ORENCIA 125 mg injekcija
abatacept
Supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

TEKST KARTICE ZA BOLESNIKA S UPOZORENJIMA O LIJEKU ORENCIA ZA PRIMJENU U VENU

ORENCIA Kartica s upozorenjima za bolesnika

Ova kartica s upozorenjima sadrži važne sigurnosne informacije, kojih morate biti svjesni prije nego što primite lijek ORENCIA i tijekom liječenja lijekom ORENCIA.

- Pokažite ovu karticu svakom liječniku koji sudjeluje u Vašem liječenju.

Infekcije

ORENCIA povećava rizik od infekcija.

- Ne smijete se liječiti lijekom ORENCIA ako imate tešku infekciju.
- Prije liječenja lijekom ORENCIA trebate se testirati na određene infekcije.

Tuberkuloza (TBC): Prije liječenja lijekom ORENCIA trebate se testirati na TBC. Vrlo je važno obavijestiti liječnika ako ste ikada bolovali od tuberkuloze ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala od tuberkuloze.

Hepatitis: Primjena antireumatskih lijekova povezuje se s ponovnim aktiviranjem hepatitisa B. Trebate se testirati na virusni hepatitis sukladno objavljenim smjernicama.

Infekcije

– Ako dobijete simptome koji upućuju na infekcije, kao što su vrućica, uporan kašalj, gubitak tjelesne težine ili bezvoljnost, odmah potražite liječničku pomoć.

Alergijske reakcije

Nakon primjene lijeka ORENCIA mogu se pojaviti alergijske reakcije. Ako osjetite simptome poput stezanja u prsima, piskanja pri disanju, teške omaglice ili ošamućenosti, odmah potražite liječničku pomoć.

Datumi primjene lijeka ORENCIA:

Početak:

_____

Posljednja primjena:

_____

- Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku za lijek ORENCIA.
- Prilikom svakog posjeta liječniku obavezno ponesite popis svih drugih lijekova koje uzimate.

Ime bolesnika: _____

Ime liječnika: _____

Broj telefona liječnika: _____

Nosite ovu karticu sa sobom još 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka ORENCIA jer se nuspojave mogu pojaviti dugo vremena nakon posljednje doze lijeka ORENCIA.

ORENCIA se ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako to nije neophodno. Ako ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće, važno je da o tome obavijestite zdravstveno osoblje koje skrbi za Vaše dijete prije nego što mu oni daju bilo koje cjepivo. Vaše dijete može biti pod rizikom od teške infekcije uzrokovane "živim cjepivima" tijekom 14 tjedana nakon što ste primili posljednju dozu lijeka ORENCIA.

[Mmm YYYY]

TEKST KARTICE ZA BOLESNIKA S UPOZORENJIMA O LIJEKU ORENCIA ZA SUPKUTANU PRIMJENU

ORENCIA kartica s upozorenjima za bolesnika

Ova kartica s upozorenjima sadrži važne sigurnosne informacije, kojih morate biti svjesni prije nego što primite lijek ORENCIA i tijekom liječenja lijekom ORENCIA.

- Pokažite ovu karticu svakom liječniku koji sudjeluje u Vašem liječenju.

Infekcije

ORENCIA povećava rizik od infekcija.

- Ne smijete se liječiti lijekom ORENCIA ako imate tešku infekciju.
- Prije liječenja lijekom ORENCIA trebate se testirati na određene infekcije.

Tuberkuloza (TBC): Prije liječenja lijekom ORENCIA trebate se testirati na TBC. Vrlo je važno obavijestiti liječnika ako ste ikada bolovali od tuberkuloze ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala od tuberkuloze.

Hepatitis: Primjena antireumatskih lijekova povezuje se s ponovnim aktiviranjem hepatitisa B. Trebate se testirati na virusni hepatitis u skladu s objavljenim smjernicama.

Infekcije

– Ako dobijete simptome koji upućuju na infekcije, kao što su vrućica, uporan kašalj, gubitak tjelesne težine ili bezvoljnost, odmah potražite liječničku pomoć.

Alergijske reakcije

Nakon primjene lijeka ORENCIA mogu se pojaviti alergijske reakcije. Ako osjetite simptome poput stezanja u prsima, piskanja pri disanju, teške omaglice ili ošamućenosti, odmah potražite liječničku pomoć.

Početak primjene lijeka ORENCIA:

_____

- Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku za lijek ORENCIA.
- Prilikom svakog posjeta liječniku obavezno ponesite popis svih drugih lijekova koje uzimate.

Ime bolesnika: _____

Ime liječnika: _____

Broj telefona liječnika: _____

Nosite ovu karticu sa sobom još 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka ORENCIA jer se nuspojave mogu pojaviti dugo vremena nakon posljednje doze lijeka ORENCIA.

ORENCIA se ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako to nije neophodno. Ako ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće, važno je da o tome obavijestite zdravstveno osoblje koje skrbi za Vaše dijete prije nego što mu oni daju bilo koje cjepivo. Vaše dijete može biti pod rizikom od teške infekcije uzrokovane "živim cjepivima" tijekom 14 tjedana nakon što ste primili posljednju dozu lijeka ORENCIA.

[Mmm YYYY]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika
ORENCIA 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
abatacept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ORENCIA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek ORENCIA
3. Kako primjenjivati lijek ORENCIA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek ORENCIA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ORENCIA i za što se koristi

ORENCIA sadrži djelatnu tvar abatacept, bjelančevinu proizvedenu na staničnim kulturama. ORENCIA umanjuje napad imunosnog sustava na normalna tkiva, ometajući imunosne stanice (koje se zovu T-limfociti) koje pridonose razvoju reumatoidnog artritisa. ORENCIA selektivno modulira aktiviranje T-stanica uključenih u upalni odgovor imunosnog sustava.

ORENCIA se primjenjuje za liječenje reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa u odraslih osoba te poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece u dobi od 6 ili više godina.

Reumatoidni artritis
Reumatoidni artritis je dugotrajna progresivna sustavna bolest koja, ako se ne liječi, može dovesti do ozbiljnih posljedica, kao što su razaranje zglobova, povećana onesposobljenost i otežano obavljanje svakodnevnih aktivnosti. U osoba s reumatoidnim artritisom njihov vlastiti imunosni sustav napada normalna tkiva, što izaziva bolove i oticanje zglobova. To može uzrokovati oštećenja zglobova. Reumatoidni artritis svakoga pogađa na drugačiji način. U većine ljudi se simptomi na zglobovima razvijaju postupno tijekom nekoliko godina. Međutim, u nekih osoba reumatoidni artritis može vrlo brzo napredovati, dok u drugih bolest može biti prisutna ograničeno vrijeme, a zatim ući u razdoblje mirovanja. Reumatoidni artritis je obično kronična (dugotrajna), progresivna bolest. To znači da, čak i kada se liječite, bez obzira na to jesu li simptomi još uvijek prisutni, reumatoidni artritis može i dalje oštećivati Vaše zglobove. Ako se pronađe odgovarajući plan liječenja za Vas, taj se proces može usporiti, čime se mogu umanjiti dugotrajno oštećenje zglobova, bolovi i umor te poboljšati ukupna kvaliteta života.

ORENCIA se primjenjuje za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa kada niste dovoljno dobro odgovorili na liječenje drugim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti ili lijekovima iz druge skupine pod nazivom "blokatori faktora nekroze tumora" (TNF-blokatori). Primjenjuje se u kombinaciji s lijekom koji se zove metotreksat.
ORENCIA se zajedno s metotreksatom može koristiti i za liječenje izrazito aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa koji prethodno nije bio liječen metotreksatom.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova obično praćena psorijazom (upalnom bolešću kože). Ako imate aktivni psorijatični artritis, prvo ćete primiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete primiti lijek ORENCIA za:
- ublažavanje znakova i simptoma bolesti

- usporavanje oštećenja kostiju i zglobova
- poboljšanje fizičke funkcije i sposobnosti obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti.

ORENCIA se za liječenje psorijatičnog artritisa koristi sama ili u kombinaciji s metotreksatom.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis
Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je dugotrajna upalna bolest koja zahvaća jedan ili više zglobova u djece i adolescenata.
ORENCIA prašak za koncentrat za otopinu za infuziju koristi se u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina kada nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodnu terapiju lijekom koji modificira tijek bolesti ili taj lijek za njih nije pogodan. ORENCIA se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se koristiti i sama ako bolesnik ne podnosi metotreksat ili ako liječenje metotreksatom nije prikladno.

ORENCIA se primjenjuje kako bi se:
- usporilo oštećenje zglobova
- poboljšala fizička funkcija
- poboljšali drugi znakovi i simptomi poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek ORENCIA

Ne smijete primiti lijek ORENCIA:
- **ako ste alergični** na abatacept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate tešku ili nekontroliranu infekciju**, nemojte započinjati liječenje lijekom ORENCIA. Infekcija Vas može izložiti riziku od ozbiljnih nuspojava lijeka ORENCIA.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri:
- **ako dobijete alergijske reakcije** kao što su stezanje u prsima, piskanje pri disanju, teška omaglica ili ošamućenost, oticanje ili osip kože, **odmah o tome obavijestite svog liječnika**.
- ako Vi, Vaš partner ili njegovatelj primijetite **pojavu novih ili pogoršanje postojećih neuroloških simptoma**, uključujući opću slabost mišića, poremećaje vida, otežan govor, **promjenu u načinu hoda** ili problem s **ravnotežom**, **promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji** koje izazivaju smetenost i promjene osobnosti, **odmah se obratite svom liječniku** jer to mogu biti simptomi vrlo rijetke, teške i potencijalno smrtonosne infekcije mozga pod nazivom progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).
- **ako imate bilo kakvu infekciju**, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju, ako često dobivate infekcije ili **ako imate simptome infekcije (npr. vrućicu, slabost, tegobe sa zubima), važno je da o tome obavijestite svog liječnika.** ORENCIA može umanjiti sposobnost Vašeg tijela da se bori protiv infekcije, a liječenje može povećati vjerojatnost da dobijete infekciju ili pogoršati neku postojeću infekciju.
- **ako ste imali tuberkulozu (TBC)** ili imate simptome tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blagu vrućicu), **obavijestite o tome svog liječnika**. Prije nego što primite lijek ORENCIA, liječnik će Vas pregledati ili učiniti kožni test da utvrdi imate li tuberkulozu.
- **ako imate virusni hepatitis,** obavijestite o tome svog liječnika. Prije nego što primite lijek ORENCIA, liječnik će Vas možda testirati na hepatitis.
- **ako bolujete od raka,** liječnik će odlučiti možete li ipak primati lijek ORENCIA.
- Ispitivanja su pokazala povećan rizik od nemelanomskog raka kože u bolesnika koji uzimaju lijek ORENCIA. Razgovarajte sa svojim liječnikom o načinima smanjenja rizika od raka kože. Vaš liječnik možda će preporučiti redovite preglede kože dok primate lijek ORENCIA. Ako tijekom ili nakon liječenja dođe do promjena u izgledu Vaše kože ili izraslina na koži, obratite se svom liječniku.
- **ako ste se nedavno cijepili** ili se planirate cijepiti, **obavijestite o tome svog liječnika**. Neka cjepiva se ne smiju davati dok primate lijek ORENCIA. **Provjerite sa svojim liječnikom prije nego što primite bilo koje cjepivo.** Preporučuje se da bolesnici s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom po mogućnosti obave sva cijepljenja u skladu s važećim programom

cijepljenja prije početka liječenja lijekom ORENCIA. Cijepljenje određenim cjepivima može izazvati infekcije. Ako ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od razvoja takve infekcije tijekom približno 14 tjedana nakon posljednje doze koju ste primili tijekom trudnoće. Važno je da obavijestite liječnike i druge zdravstvene radnike koji skrbe o Vašem djetetu o tome da ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće, kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti bilo koje cjepivo.

- **ako koristite mjerač glukoze u krvi** za mjerenje razine šećera u krvi. ORENCIA sadrži maltozu, vrstu šećera koja može dati lažno visoke rezultate šećera u krvi kod primjene određenih vrsta mjerača glukoze. Liječnik će Vam možda preporučiti neku drugu metodu za mjerenje šećera u krvi.

Liječnik može obavljati i pretrage kako bi Vam provjerio krvnu sliku.

Djeca i adolescenti
ORENCIA prašak za koncentrat za otopinu za infuziju nije ispitivan u djece mlađe od 6 godina te se stoga ne preporučuje primjena ORENCIA praška za koncentrat za otopinu za infuziju u ovoj populaciji bolesnika.

Za supkutanu (podkožnu) primjenu u djece u dobi od 2 ili više godina dostupna je ORENCIA otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Drugi lijekovi i ORENCIA
Obavijestite svog liječnika ako uzimate,nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

ORENCIA se ne smije primjenjivati zajedno s biološkim lijekovima za liječenje reumatoidnog artritisa, uključujući TNF-blokatore kao što su adalimumab, etanercept i infliksimab; Nema dovoljno dokaza da bi se mogla preporučiti istodobna primjena s anakinrom i rituksimabom.

ORENCIA se može primati s drugim lijekovima koji se uobičajeno koriste za liječenje reumatoidnog artritisa, kao što su steroidi ili lijekovi protiv bolova, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove poput ibuprofena ili diklofenaka.
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek dok primate lijek ORENCIA.

Trudnoća i dojenje
Učinci lijeka ORENCIA u trudnoći nisu poznati te stoga ne smijete primati lijek ORENCIA ako ste trudni, osim ako Vaš liječnik to izričito ne preporuči.

- ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti pouzdanu metodu kontracepcije (zaštite od trudnoće) dok se liječite lijekom ORENCIA i do 14 tjedana nakon zadnje doze. Liječnik će Vas savjetovati o odgovarajućim metodama.
- ako zatrudnite dok primate lijek ORENCIA, obavijestite svog liječnika.

Ako ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od razvoja infekcije. Važno je da obavijestite liječnika i druge zdravstvene radnike koji skrbe o Vašem djetetu o tome da ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo (za više informacija pogledajte odlomak o cijepljenju).

Nije poznato izlučuje li se ORENCIA u majčino mlijeko. **Morate prekinuti dojenje** ako se liječite lijekom ORENCIA i do 14 tjedana nakon zadnje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ne očekuje se da bi ORENCIA mogla utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, vožnje bicikla i rada sa strojevima. Međutim, ako se osjećate umorno ili loše nakon što ste primili lijek ORENCIA, ne smijete upravljati vozilima, voziti bicikl niti rukovati bilo kakvim strojevima.

ORENCIA sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži 34,5 mg natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli) po najvećoj dozi od 4 bočice (8,625 mg natrija po bočici). To odgovara 1,7 % maksimalnog preporučenog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati lijek ORENCIA

Lijek ORENCIA ćete primiti pod nadzorom iskusnog liječnika.

Preporučena doza u odraslih
Preporučena doza abatacepta za odrasle osobe s reumatoidnim artritisom ili psorijatičnim artritisom temelji se na tjelesnoj težini:

Vaša tjelesna težina	Doza	Bočice
Manje od 60 kg	500 mg	2
60 kg - 100 kg	750 mg	3
Više od 100 kg	1000 mg	4

Liječnik će Vas obavijestiti o trajanju liječenja i koje druge lijekove, uključujući druge lijekove koji mijenjaju tijek bolesti, možete nastaviti uzimati dok se liječite lijekom ORENCIA.

Odrasli stariji od 65 godina mogu primjenjivati lijek ORENCIA bez prilagođavanja doze.

Primjena u djece i adolescenata
Za djecu i adolescente u dobi od 6 do 17 godina s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom koji imaju manje od 75 kg, preporučena doza abatacepta za primjenu u venu je 10 mg/kg. U djece tjelesne težine 75 kg ili više treba primjenjivati ORENCIA prašak za koncentrat za otopinu za infuziju prema režimu doziranja za odrasle.

Kako ćete primiti lijek ORENCIA
ORENCIA se primjenjuje u venu, obično na ruci, tijekom razdoblja od 30 minuta. Taj se postupak naziva infuzijom. Zdravstveni radnici će Vas nadzirati dok primate infuziju lijeka ORENCIA. ORENCIA se isporučuje u obliku praška za otopinu za infuziju. To znači da se prije nego što primite lijek ORENCIA, on najprije mora otopiti u vodi za injekcije, a zatim dodatno razrijediti otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).

Koliko često ćete primati lijek ORENCIA
Lijek ORENCIA morate ponovno primiti nakon 2 te zatim 4 tjedna nakon prve infuzije. Nakon toga ćete primati dozu lijeka svaka 4 tjedna. Liječnik će Vas obavijestiti o trajanju liječenja i koje druge lijekove možete nastaviti uzimati dok se liječite lijekom ORENCIA.

Ako primite više lijeka ORENCIA nego što ste trebali
Ako se to dogodi, liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio bilo kakve znakove ili simptome nuspojava te po potrebi liječiti te simptome.

Ako ste zaboravili primiti lijek ORENCIA
Ako propustite primiti lijek ORENCIA u predviđeno vrijeme, upitajte svog liječnika za kada treba planirati sljedeću dozu.

Ako prestanete primati lijek ORENCIA
Odluku o prestanku liječenja lijekom ORENCIA morate raspraviti sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Najčešće nuspojave kod primjene lijeka ORENCIA su infekcije gornjih dišnih putova (uključujući infekcije nosa i grla), glavobolja i mučnina, kako je navedeno u nastavku. ORENCIA može uzrokovati ozbiljne nuspojave, koje će možda trebati liječiti.

Moguće ozbiljne nuspojave su ozbiljne infekcije, zloćudne bolesti (rak) i alergijske reakcije, kako je navedeno u nastavku.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite neki od sljedećih simptoma:
- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije
- oticanje lica, šaka ili stopala
- otežano disanje ili gutanje
- vrućicu, uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost

Što prije obavijestite liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg:
- opće loše osjećanje, tegobe sa zubima, pečenje pri mokrenju, bolni osip kože, bolne mjehuriće na koži, kašalj

Opisani simptomi mogu biti znakovi niže navedenih nuspojava, koje su sve zabilježene kod primjene lijeka ORENCIA u kliničkim ispitivanjima u odraslih.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- infekcije gornjih dišnih putova (uključujući infekcije nosa, grla i sinusa).

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- infekcije pluća, infekcije mokraćnih putova, bolni mjehurići na koži (herpes), gripa
- glavobolja, omaglica
- visok krvni tlak
- kašalj
- bolovi u trbuhu, proljev, mučnina, želučane tegobe, vrijedovi u ustima, povraćanje
- osip
- umor, slabost
- odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- infekcija zuba, gljivična infekcija noktiju, infekcije u mišićima, infekcije krvotoka, nakupljanje gnoja ispod kože, infekcija bubrega, infekcija uha
- malen broj bijelih krvnih stanica
- rak kože, kožne bradavice
- nizak broj krvnih pločica
- alergijske reakcije
- depresija, tjeskoba, poremećaj spavanja
- migrena
- utrnulost
- suhe oči, smanjen vid
- upala oka
- osjećaj lupanja srca, ubrzani srčani otkucaji, usporeni srčani otkucaji
- nizak krvni tlak, navale vrućine, upala krvnih žila, navale crvenila
- otežano disanje, piskanje pri disanju, nedostatak zraka, akutno pogoršanje plućne bolesti koja se zove kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)
- stezanje u grlu
- hunjavica
- povećana sklonost stvaranju modrica, suha koža, psorijaza, crvenilo kože, prekomjerno znojenje, akne

- gubitak kose, svrbež, koprivnjača
- bolni zglobovi
- bol u udovima
- izostanak menstruacije, preobilne menstruacije,
- bolest nalik gripi, povećanje tjelesne težine, reakcije vezane uz infuziju

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- tuberkuloza
- upala maternice, jajovoda i/ili jajnika
- infekcije probavnog sustava
- rak bijelih krvnih stanica, rak pluća

Djeca i adolescenti s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Nuspojave koje su doživjela djeca i adolescenti s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom slične su onima navedenima za odrasle osobe, uz sljedeće razlike:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- infekcije gornjih dišnih putova (uključujući infekcije nosa, sinusa i grla)
- vrućica

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- krv u mokraći
- infekcija uha

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek ORENCIA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake "EXP"/“Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme i razrjeđivanja, otopina za infuziju je stabilna 24 sata u hladnjaku, ali se zbog bakterioloških razloga mora odmah primijeniti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite neprozirne ili kakve druge strane čestice u otopini za infuziju, ili ako je promijenila boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ORENCIA sadrži
- Djelatna tvar je abatacept. Jedna bočica sadrži 250 mg abatacepta.

- Nakon pripreme, jedan ml sadrži 25 mg abatacepta.
- Drugi sastojci su: maltoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat i natrijev klorid (vidjeti dio 2. "ORENCIA sadrži natrij").

Kako ORENCIA izgleda i sadržaj pakiranja
ORENCIA prašak za koncentrat za otopinu za infuziju je bijeli do bjelkasti prašak, koji može biti cjelovit ili razlomljen na komadiće.
ORENCIA je dostupna u pakiranjima od 1 bočice i 1 nesilikonske štrcaljke i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 2, odnosno 3 bočice i 2, odnosno 3 nesilikonske štrcaljke (2 ili 3 pakiranja po 1).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Pripremu i razrjeđivanje treba provesti sukladno pravilima dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

Odabir doze: vidjeti dio 3. "Kako primjenjivati lijek ORENCIA" u uputi o lijeku

Priprema bočica: u aseptičkim uvjetima pripremite svaku bočicu s 10 ml vode za injekcije, koristeći **nesilikonsku štrcaljku za jednokratnu uporabu priloženu uz svaku bočicu** i iglu veličine 18-21 G. Skinite poklopac s bočice i obrišite čep vatom natopljenom alkoholom. Uvedite iglu u bočicu kroz sredinu gumenog čepa i usmjerite mlaz vode za injekcije na staklenu stijenku bočice. Nemojte koristiti bočicu koja nije vakuumirana. Izvadite štrcaljku i iglu nakon što ste 10 ml vode za injekcije ubrizgali u bočicu. Kako biste smanjili pjenjenje otopine lijeka ORENCIA, bočicu treba nježno okretati dok se sadržaj potpuno ne otopi. **Ne tresite bočicu**. **Nemojte je dugotrajno i žustro mućkati**. Nakon potpunog otapanja praška, bočicu treba odzračiti iglom kako bi se odstranila eventualna pjena. Pripremljena otopina mora biti bistra i bezbojna do blijedožuta. Ne primjenjujte otopinu ako se u njoj pojave neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako je promijenila boju.

Priprema infuzije: odmah nakon pripreme, razrijedite koncentrat do volumena od 100 ml otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Iz 100-mililitarske infuzijske vrećice ili boce izvucite volumen otopine 0,9 % natrijevog klorida za injekciju jednak volumenu pripremljenih bočica lijeka ORENCIA. Polako dodajte pripremljenu otopinu lijeka ORENCIA iz svake bočice u infuzijsku vrećicu ili bocu, koristeći istu **nesilikonsku štrcaljku za jednokratnu uporabu priloženu uz svaku bočicu**. Lagano promućkajte. Konačna koncentracija abatacepta u vrećici ili boci ovisit će o količini dodane djelatne tvari, ali neće biti veća od 10 mg/ml.

Primjena: kada su priprema i razrjeđivanje provedeni u aseptičkim uvjetima, otopina za infuziju lijeka ORENCIA može se upotrijebiti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Međutim, zbog mikrobioloških razloga, mora se upotrijebiti odmah. Prije primjene treba pregledati sadrži li pripremljena i razrijeđena otopina lijeka ORENCIA čestice i je li promijenila boju. Otopina se ne smije upotrijebiti ako se uoče čestice ili promjena boje. Cjelokupnu, potpuno razrijeđenu otopinu lijeka ORENCIA treba primijeniti tijekom razdoblja od 30 minuta, a mora se primjenjivati pomoću infuzijskog seta sa sterilnim, nepirogenim filtrom koji minimalno veže proteine (veličina pora od 0,2 do 1,2 µm). Neiskorišteni dio otopine ne smije se čuvati za ponovnu primjenu.

Drugi lijekovi: ORENCIA se ne smije miješati s drugim lijekovima niti istodobno primjenjivati u istoj infuzijskoj liniji s drugim lijekovima. Nisu provedena ispitivanja fizikalne ili biokemijske kompatibilnosti istodobne primjene lijeka ORENCIA s drugim lijekovima.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika
ORENCIA 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ORENCIA 87,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
abatacept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ORENCIA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek ORENCIA
3. Kako primjenjivati lijek ORENCIA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek ORENCIA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ORENCIA i za što se koristi

ORENCIA sadrži djelatnu tvar abatacept, bjelančevinu proizvedenu na staničnim kulturama. ORENCIA umanjuje napad imunosnog sustava na normalna tkiva, ometajući imunosne stanice (koje se zovu T-limfociti) koje pridonose razvoju reumatoidnog artritisa. ORENCIA selektivno modulira aktiviranje T-stanica uključenih u upalni odgovor imunosnog sustava.

ORENCIA se primjenjuje za liječenje reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa u odraslih osoba te poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece u dobi od 2 ili više godina.

Reumatoidni artritis
Reumatoidni artritis je dugotrajna progresivna sustavna bolest koja, ako se ne liječi, može dovesti do ozbiljnih posljedica, kao što su razaranje zglobova, povećana onesposobljenost i otežano obavljanje svakodnevnih aktivnosti. U osoba s reumatoidnim artritisom njihov vlastiti imunosni sustav napada normalna tkiva, što izaziva bolove i oticanje zglobova. To može uzrokovati oštećenja zglobova. Reumatoidni artritis svakoga pogađa na drugačiji način. U većine ljudi se simptomi na zglobovima razvijaju postupno tijekom nekoliko godina. Međutim, u nekih osoba reumatoidni artritis može vrlo brzo napredovati, dok u drugih bolest može biti prisutna ograničeno vrijeme, a zatim ući u razdoblje mirovanja. Reumatoidni artritis je obično kronična (dugotrajna), progresivna bolest. To znači da, čak i kada se liječite, bez obzira na to jesu li simptomi još uvijek prisutni, reumatoidni artritis može i dalje oštećivati Vaše zglobove. Ako se pronađe odgovarajući plan liječenja za Vas, taj se proces može usporiti, čime se mogu umanjiti dugotrajno oštećenje zglobova, bolovi i umor te poboljšati ukupna kvaliteta života.

ORENCIA se primjenjuje za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa kada niste dovoljno dobro odgovorili na liječenje drugim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti ili lijekovima iz druge skupine pod nazivom "blokatori faktora nekroze tumora" (TNF-blokatori). Primjenjuje se u kombinaciji s lijekom koji se zove metotreksat.
ORENCIA se zajedno s metotreksatom može koristiti i za liječenje izrazito aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa koji prethodno nije bio liječen metotreksatom.

ORENCIA se primjenjuje kako bi se:
- usporilo oštećenje Vaših zglobova
- poboljšale Vaše fizičke funkcije.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova obično praćena psorijazom (upalnom bolešću kože). Ako imate aktivni psorijatični artritis, prvo ćete primiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete primiti lijek ORENCIA za:
- ublažavanje znakova i simptoma bolesti
- usporavanje oštećenja kostiju i zglobova
- poboljšanje fizičke funkcije i sposobnosti obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti.

ORENCIA se za liječenje psorijatičnog artritisa koristi sama ili u kombinaciji s metotreksatom.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je dugotrajna upalna bolest koja zahvaća jedan ili više zglobova u djece i adolescenata.

ORENCIA otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki koristi se u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina kad prethodni lijek koji modificira tijek bolesti nije dobro djelovao ili kad takav lijek nije prikladan za te bolesnike. ORENCIA se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se koristiti i sama ako liječenje metotreksatom nije prikladno.

ORENCIA se primjenjuje kako bi se:
- usporilo oštećenje zglobova
- poboljšala fizička funkcija
- poboljšali drugi znakovi i simptomi poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek ORENCIA

Nemojte primjenjivati lijek ORENCIA:
- **ako ste alergični** na abatacept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate tešku ili nekontroliranu infekciju**, nemojte započinjati liječenje lijekom ORENCIA. Infekcija Vas može izložiti riziku od ozbiljnih nuspojava lijeka ORENCIA.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri:

- **ako dobijete alergijske reakcije** kao što su stezanje u prsima, piskanje pri disanju, teška omaglica ili ošamućenost, oticanje ili osip kože, **odmah o tome obavijestite svog liječnika**.
- ako Vi, Vaš partner ili njegovatelj primijetite **pojavu novih ili pogoršanje postojećih neuroloških simptoma**, uključujući opću slabost mišića, poremećaje vida, otežan govor, **promjenu u načinu hoda** ili problem s **ravnotežom**, **promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji** koje izazivaju smetenost i promjene osobnosti, **odmah se obratite svom liječniku** jer to mogu biti simptomi vrlo rijetke, teške i potencijalno smrtonosne infekcije mozga pod nazivom progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).
- **ako imate bilo kakvu infekciju**, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju, ako često dobivate infekcije ili **ako imate simptome infekcije (npr. vrućicu, slabost, tegobe sa zubima), važno je da o tome obavijestite svog liječnika.** ORENCIA može umanjiti sposobnost Vašeg tijela da se bori protiv infekcije, a liječenje Vas može učiniti sklonijima infekcijama ili pogoršati neku postojeću infekciju.
- **ako ste imali tuberkulozu (TBC)** ili imate simptome tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blagu vrućicu), **obavijestite o tome svog liječnika**. Prije nego što

primijenite lijek ORENCIA, liječnik će Vas pregledati ili učiniti kožni test da utvrdi imate li tuberkulozu.
- **ako imate virusni hepatitis,** obavijestite o tome svog liječnika. Prije nego što primijenite lijek ORENCIA, liječnik će Vas možda testirati na hepatitis.
- **ako bolujete od raka,** liječnik će odlučiti možete li ipak primati lijek ORENCIA.
- Ispitivanja su pokazala povećan rizik od nemelanomskog raka kože u bolesnika koji uzimaju lijek ORENCIA. Razgovarajte sa svojim liječnikom o načinima smanjenja rizika od raka kože. Vaš liječnik možda će preporučiti redovite preglede kože dok primate lijek ORENCIA. Ako tijekom ili nakon liječenja dođe do promjena u izgledu Vaše kože ili izraslina na koži, obratite se svom liječniku.
- **ako ste se nedavno cijepili** ili se planirate cijepiti, **obavijestite o tome svog liječnika**. Neka cjepiva se ne smiju davati dok primate lijek ORENCIA. **Provjerite sa svojim liječnikom prije nego što primite bilo koje cjepivo.** Cijepljenje određenim cjepivima može izazvati infekcije. Ako ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od razvoja takve infekcije tijekom približno 14 tjedana nakon posljednje doze koju ste primili tijekom trudnoće. Važno je da obavijestite liječnike i druge zdravstvene radnike koji skrbe o Vašem djetetu o tome da ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće, kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti bilo koje cjepivo.

Liječnik može obavljati i pretrage kako bi Vam provjerio krvnu sliku.

Djeca i adolescenti
ORENCIA otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki nije ispitivana u djece i adolescenata mlađih od 2 godine. Stoga se ne preporučuje primjena ORENCIA otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki u ovoj populaciji bolesnika.

Drugi lijekovi i ORENCIA
Obavijestite svog liječnika ako uzimate,nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.
ORENCIA se ne smije primjenjivati zajedno s biološkim lijekovima za liječenje reumatoidnog artritisa, uključujući TNF-blokatore kao što su adalimumab, etanercept i infliksimab; Nema dovoljno dokaza da bi se mogla preporučiti istodobna primjena s anakinrom i rituksimabom.

ORENCIA se može primjenjivati s drugim lijekovima koji se uobičajeno koriste za liječenje reumatoidnog artritisa, kao što su steroidi ili lijekovi protiv bolova, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove poput ibuprofena ili diklofenaka.
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek dok primate lijek ORENCIA.

Trudnoća i dojenje
Učinci lijeka ORENCIA u trudnoći nisu poznati te stoga nemojte primjenjivati lijek ORENCIA ako ste trudni, osim ako Vaš liječnik to izričito ne preporuči.

- ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti pouzdanu metodu kontracepcije (zaštite od trudnoće) dok se liječite lijekom ORENCIA i do 14 tjedana nakon zadnje doze. Liječnik će Vas savjetovati o odgovarajućim metodama.
- ako zatrudnite dok primate lijek ORENCIA, obavijestite svog liječnika.

Ako ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od razvoja infekcije. Važno je da obavijestite liječnika i druge zdravstvene radnike koji skrbe o Vašem djetetu o tome da ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo (za više informacija pogledajte odlomak o cijepljenju).

Nije poznato izlučuje li se ORENCIA u majčino mlijeko. **Morate prekinuti dojenje** ako se liječite lijekom ORENCIA i do 14 tjedana nakon zadnje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ne očekuje se da bi ORENCIA mogla utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, vožnje bicikla i rada sa strojevima. Međutim, ako se osjećate umorno ili loše nakon što ste primili lijek ORENCIA, ne smijete upravljati vozilima, voziti bicikl niti rukovati bilo kakvim strojevima.

ORENCIA sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek ORENCIA

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

ORENCIA otopina za injekciju injicira se supkutano (potkožno).

Preporučena doza u odraslih
Preporučena doza lijeka ORENCIA za odrasle osobe s reumatoidnim artritisom ili psorijatičnim artritisom je 125 mg svakoga tjedna, neovisno o tjelesnoj težini.

Liječnik može započeti liječenje lijekom ORENCIA jednokratnom dozom praška za koncentrat za otopinu za infuziju (koju ćete primiti u venu, obično na ruci, tijekom razdoblja od 30 minuta) ili bez nje. Ako na početku liječenja primite jednu dozu lijeka u venu, prvu supkutanu (potkožnu) injekciju lijeka ORENCIA trebate primiti unutar jednoga dana nakon infuzije u venu, nakon čega će se liječenje nastaviti tjednim supkutanim (potkožnim) injekcijama u dozi od 125 mg.

Odrasli stariji od 65 godina mogu primjenjivati lijek ORENCIA bez prilagođavanja doze.

Primjena u djece i adolescenata
Za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim u dobi od 2 do 17 godina preporučena tjedna doza ORENCIA otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki temelji se na tjelesnoj težini:

Tjedna doza lijeka ORENCIA

Tjelesna težina bolesnika	Doza
od 10 kg do manje od 25 kg	50 mg
od 25 kg do manje od 50 kg	87,5 mg
50 kg ili više	125 mg

Ako se već liječite lijekom ORENCIA koji Vam se daje u venu i želite prijeći na liječenje supkutanim (potkožnim) injekcijama ovog lijeka, trebate primiti supkutanu (potkožnu) injekciju umjesto sljedeće planirane intravenske infuzije, a zatim nastaviti s tjednim injekcijama lijeka ORENCIA.

Liječnik će Vas obavijestiti o trajanju liječenja i koje druge lijekove, uključujući druge lijekove koji mijenjaju tijek bolesti, možete nastaviti uzimati dok se liječite lijekom ORENCIA.

U početku će Vam injekcije lijeka ORENCIA možda davati liječnik ili medicinska sestra. Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da si injekcije lijeka ORENCIA možete davati sami. U tom slučaju će Vas naučiti kako da si sami date injekciju.
Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako ćete si sami dati injekciju.
Detaljne upute za pripremu i primjenu lijeka ORENCIA pronaći ćete na kraju ove upute o lijeku (pogledajte dio "**Važne upute za pripremu i primjenu supkutane (potkožne) injekcije lijeka ORENCIA**").

Ako primijenite više lijeka ORENCIA nego što ste trebali
Ako se to dogodi, odmah se javite svom liječniku, koji će Vas nadzirati kako bi uočio bilo kakve znakove ili simptome nuspojava te po potrebi liječiti te simptome.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek ORENCIA
Vodite računa o tome kada trebate dobiti sljedeću dozu. Vrlo je važno da primjenjujete lijek ORENCIA točno onako kako Vam je propisao liječnik. Ako ste propustili dozu, a nije prošlo više od 3 dana od kada ste je trebali dobiti, primijenite je čim se sjetite, a zatim nastavite primjenjivati doze prema dotadašnjem rasporedu. Ako propustite dozu za više od 3 dana, upitajte svog liječnika kada trebate primijeniti sljedeću dozu.

Ako prestanete primati lijek ORENCIA
Odluku o prestanku liječenja lijekom ORENCIA morate raspraviti sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, **obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.**

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Najčešće nuspojave kod primjene lijeka ORENCIA su infekcije gornjih dišnih putova (uključujući infekcije nosa i grla), glavobolja i mučnina, kako je navedeno u nastavku. ORENCIA može uzrokovati ozbiljne nuspojave, koje će možda trebati liječiti.

Moguće ozbiljne nuspojave su ozbiljne infekcije, zloćudne bolesti (rak) i alergijske reakcije, kako je navedeno u nastavku.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite neki od sljedećih simptoma:
- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije
- oticanje lica, šaka ili stopala
- otežano disanje ili gutanje
- vrućicu, uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost

Što prije obavijestite liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg:
- opće loše osjećanje, tegobe sa zubima, pečenje pri mokrenju, bolni osip kože, bolne mjehuriće na koži, kašalj

Opisani simptomi mogu biti znakovi niže navedenih nuspojava, koje su sve zabilježene kod primjene lijeka ORENCIA u kliničkim ispitivanjima u odraslih.

Popis nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- infekcije gornjih dišnih putova (uključujući infekcije nosa, grla i sinusa).

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- infekcije pluća, infekcije mokraćnih putova, bolni mjehurići na koži (herpes), gripa
- glavobolja, omaglica
- visok krvni tlak
- kašalj
- bolovi u trbuhu, proljev, mučnina, želučane tegobe, vrijedovi u ustima, povraćanje
- osip
- umor, slabost, reakcije na mjestu injekcije
- odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- infekcija zuba, gljivična infekcija noktiju, infekcije u mišićima, infekcije krvotoka, nakupljanje gnoja ispod kože, infekcija bubrega, infekcija uha
- rak kože, kožne bradavice
- nizak broj bijelih krvnih stanica
- nizak broj krvnih pločica
- alergijske reakcije
- depresija, tjeskoba, poremećaj spavanja
- migrena
- utrnulost
- suhe oči, smanjen vid
- upala oka
- osjećaj lupanja srca, ubrzani srčani otkucaji, usporeni srčani otkucaji
- nizak krvni tlak, navale vrućine, upala krvnih žila, navale crvenila
- otežano disanje, piskanje pri disanju, nedostatak zraka, akutno pogoršanje plućne bolesti koja se zove kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)
- stezanje u grlu
- hunjavica
- povećana sklonost stvaranju modrica, suha koža, psorijaza, crvenilo kože, prekomjerno znojenje, akne
- gubitak kose, svrbež, koprivnjača
- bolni zglobovi
- bol u udovima
- izostanak menstruacije, preobilne menstruacije,
- bolest nalik gripi, povećanje tjelesne težine

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- tuberkuloza
- upala maternice, jajovoda i/ili jajnika
- infekcije probavnog sustava
- rak bijelih krvnih stanica, rak pluća

Djeca i adolescenti s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Nuspojave koje su doživjela djeca i adolescenti s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom slične su onima navedenima za odrasle osobe, uz sljedeće razlike:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- infekcija gornjih dišnih putova (uključujući infekcije nosa, sinusa i grla)
- vrućica

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- krv u mokraći
- infekcija uha

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek ORENCIA

Lijekčuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake "EXP"/“Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je tekućina mutna ili je promijenila boju, ili sadrži velike čestice. Tekućina mora biti bistra do blijedožuta.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ORENCIA sadrži

ORENCIA 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
- Djelatna tvar je abatacept.
- Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg abatacepta u 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
- Djelatna tvar je abatacept.
- Jedna napunjena štrcaljka sadrži 87,5 mg abatacepta u 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
- Djelatna tvar je abatacept.
- Jedna napunjena štrcaljka sadrži 125 mg abatacepta u jednom ml.
- Drugi sastojci su: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, bezvodni natrijev hidrogenfosfat i voda za injekcije (vidjeti dio 2. "ORENCIA sadrži natrij").

Kako ORENCIA izgleda i sadržaj pakiranja
ORENCIA otopina za injekciju (injekcija) je bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

ORENCIA je dostupna u sljedećim pakiranjima:

ORENCIA 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
- pakiranje od 4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

ORENCIA 87,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
- pakiranje od 4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
- Pakiranja od 1 ili 4 napunjene štrcaljke i višestruko pakiranje koje sadrži 12 napunjenih štrcaljki (3 pakiranja po 4).
- pakiranja od 1, 3 ili 4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu i višestruko pakiranje koje sadrži 12 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu (3 pakiranja po 4)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

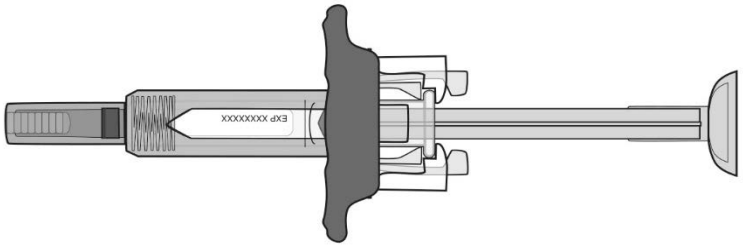
Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu/.

Važne upute za uporabu. Pažljivo pročitajte.
KAKO SE KORISTI
ORENCIA 50 mg
ORENCIA 87,5 mg
ORENCIA 125 mg
otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sa štitnikom za iglu
Abatacept
Supkutana (potkožna) primjena

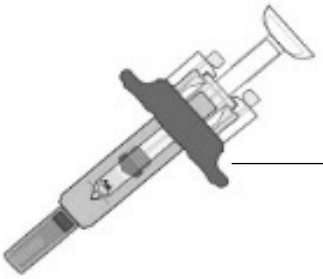


Pročitajte ove upute prije nego što upotrijebite ORENCIA napunjenu štrcaljku.
Prije nego što prvi puta upotrijebite napunjenu štrcaljku pobrinite se da Vam liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik pokažu kako je pravilno koristiti.

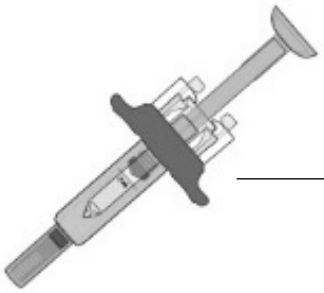
Brizgalicu čuvajte u hladnjaku dok je ne budete spremni upotrijebiti. NEMOJTE JE ZAMRZAVATI.

Ako imate pitanja o ovom lijeku, pročitajte dio 'Česta pitanja' i Uputu o lijeku.

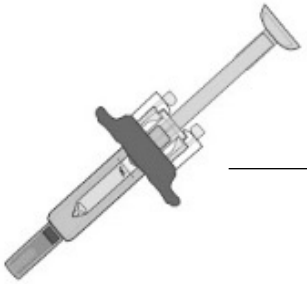
PRIJE NEGO ŠTO POČNETE:
Upoznajte svoju napunjenu štrcaljku
Postoje **3 vrste** napunjenih štrcaljki:



50 mg/0,4 mL
Bijeli klip



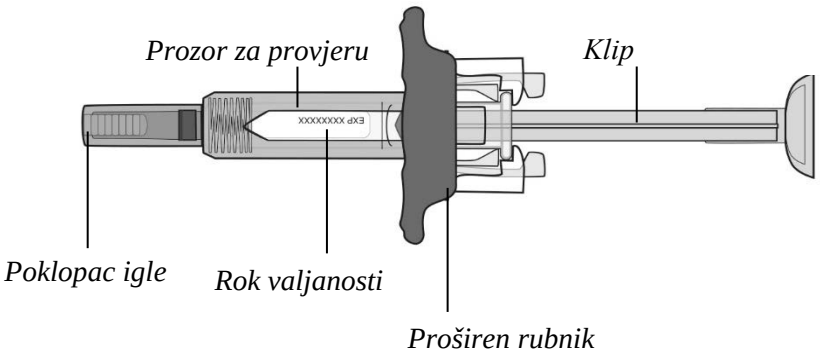
87,5 mg/0,7 mL
svjetloplavi klip



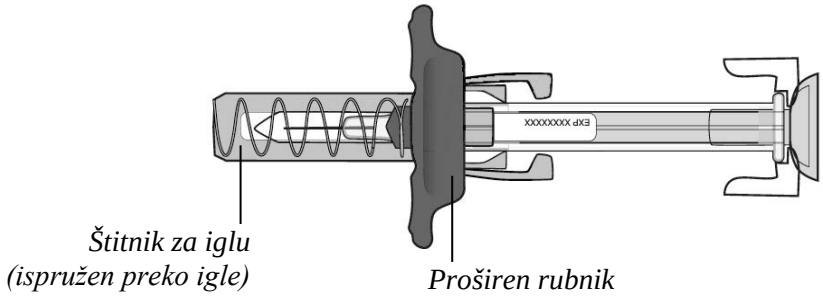
125 mg/mL
narančasti klip

Koju ćete vrstu napunjene štrcaljke dobiti ovisi o tome koju Vam je dozu propisao Vaš liječnik. U nastavku je prikazana napunjena štrcaljka od 125 mg/ml.

Prije uporabe



Nakon uporabe



Napunjena štrcaljka ima **proširen rubnik**, koji olakšava držanje i injiciranje, te **štitnik za iglu**, koji automatski prekriva iglu nakon završetka injekcije.

NEMOJTE skidati poklopac igle dok ne budete spremni injicirati lijek.
NEMOJTE nikada povlačiti klip.
NEMOJTE NIKADA VRAĆATI ZATVARAČ na napunjenu štrcaljku jer tako možete oštetiti, saviti ili slomiti iglu.
Uvijek držite štrcaljku za njezino tijelo.
Prijeđite na 1. korak

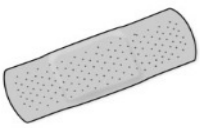
Korak 1: Priprema za injekciju lijeka ORENCIA

Položite pribor za injekciju na čistu i ravnu površinu

Pakiranje sadrži samo napunjenu štrcaljku:

- vata natopljena alkoholom

- flaster



- pamučna vata ili gaza

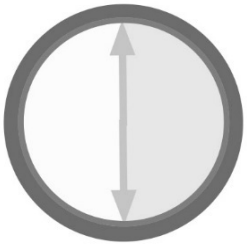
- napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu UltraSafe Passive

- spremnik za odlaganje oštrih predmeta

Pričekajte da se napunjena štrcaljka ugrije.
Izvadite jednu napunjenu štrcaljku iz hladnjaka i pričekajte **30 minuta** da se ugrije na sobnu temperaturu.

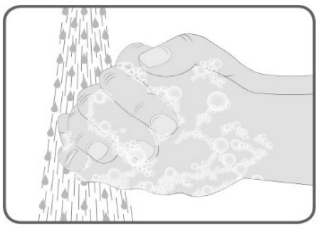
- **Nemojte** ni na koji način ubrzavati zagrijavanje, primjerice u mikrovalnoj pećnici ili tako da štrcaljku stavite u toplu vodu.
- **Nemojte** skidati poklopac igle dok čekate da se napunjena štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu.

Pričekajte



30 minuta

Dobro operite ruke sapunom i vodom da biste se pripremili za injekciju.

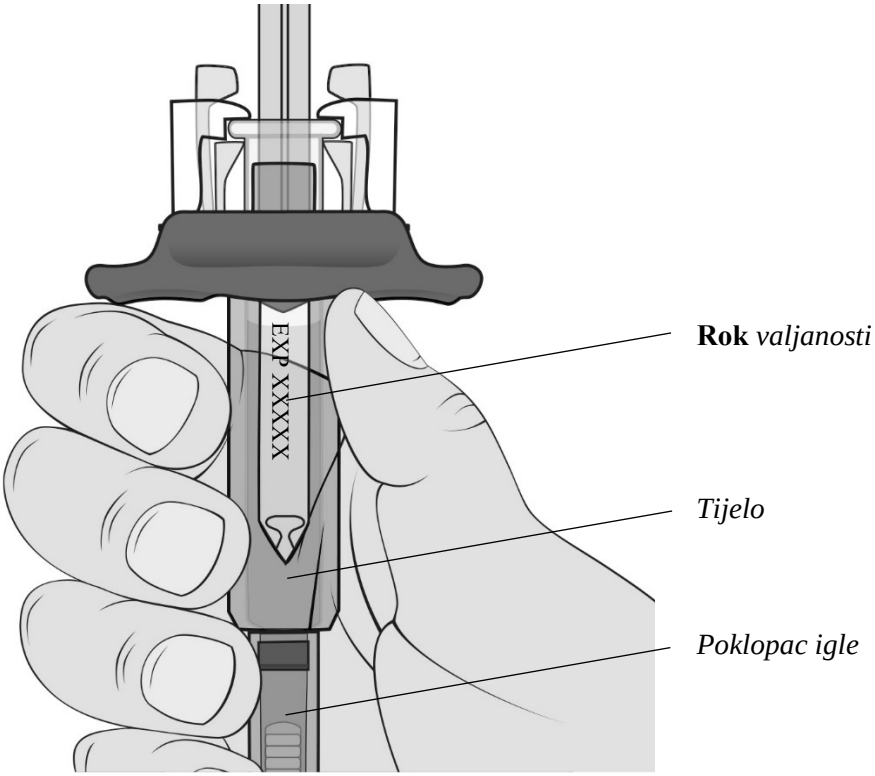


Prijeđite na 2. korak

Korak 2: Pregledajte napunjenu štrcaljku:

Uhvatite napunjenu štrcaljku za tijelo, tako da je poklopac igle usmjeren prema dolje.

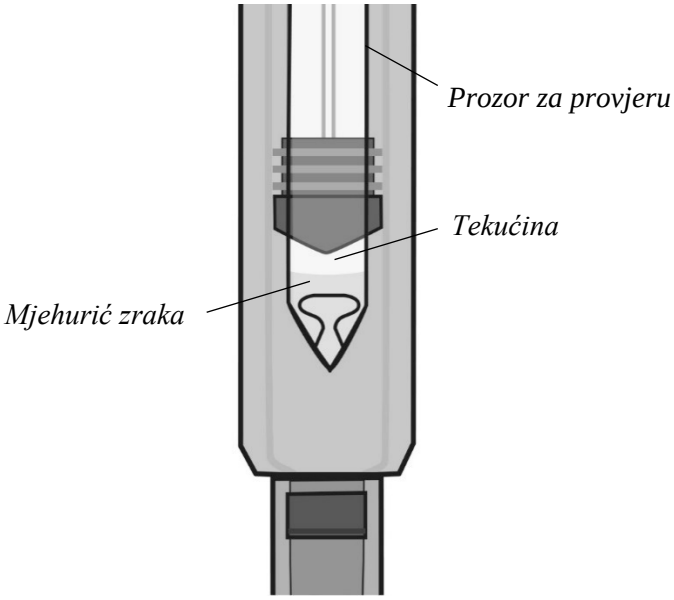
- Provjerite rok valjanosti otisnut na naljepnici.
  Nemojte je upotrijebiti ako je istekao rok valjanosti.
- Provjerite je li napunjena štrcaljka oštećena.
  Nemojte je upotrijebiti ako je napukla ili slomljena.



Pregledajte tekućinu
Pregledajte tekućinu u napunjenoj štrcaljki kroz prozor za provjeru. Mora biti bistra i bezbojna do blijedožuta.

Možda ćete vidjeti mali mjehurić zraka. **Nemojte** ga pokušavati ukloniti.

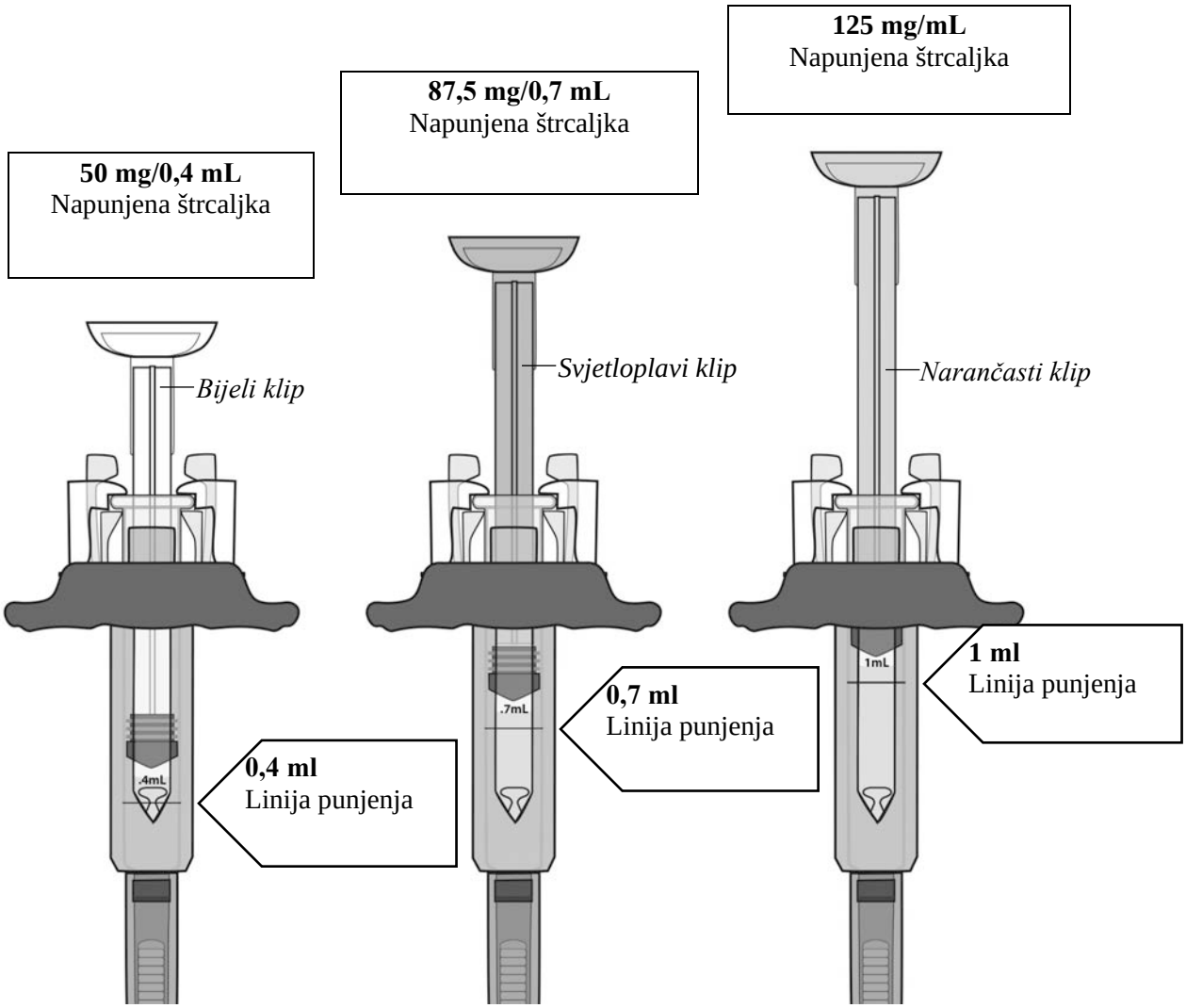
Nemojte injicirati ako je tekućina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice.



Napomena: na slici je prikazana napunjena štrcaljka od 50 mg

Prijeđite na 3. korak

Korak 3: C. Provjerite tekućinu u napunjenoj štrcaljki
Podignite štrcaljku do razine očiju. Dobro je pogledajte kako biste se uvjerili da količina tekućine u napunjenoj štrcaljki **doseže ili neznatno premašuje liniju punjenja** koja odgovara propisanoj dozi.



Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako ne sadrži odgovarajuću količinu tekućine. Obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za daljnje upute.

Prijeđite na 4. korak

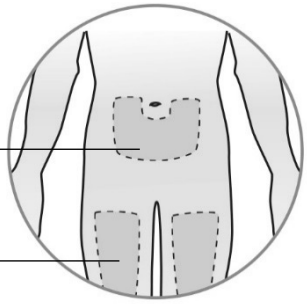
Korak 4: Odaberite i pripremite mjesto injiciranja
Odaberite mjesto injekcije na **trbuhu**, prednjem dijelu **bedara** ili vanjskom dijelu **nadlaktice** (samo ako injekciju daje skrbnik).

Mjenjajte mjesto injekcije
- Svaki tjedan možete injicirati u isti dio tijela, ali odaberite drugo mjesto unutar tog područja.
- **Nemojte** injicirati lijek u područje na kojem je koža osjetljiva, gdje su prisutne modrice, crvenilo, ljuskice ili otvrdnuća.
  Nemojte injicirati lijek u područja s ožiljcima i strijama.
- Zabilježite datum, vrijeme i mjesto injiciranja.

Mjesta za injiciranje - samostalno ili uz pomoć skrbnika

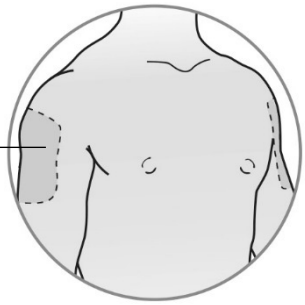
Trbuh, izbjegavajte područje 5 cm oko pupka

Prednji dio bedara



SAMO kad injekciju daje skrbnik

Vanjski dio nadlaktica

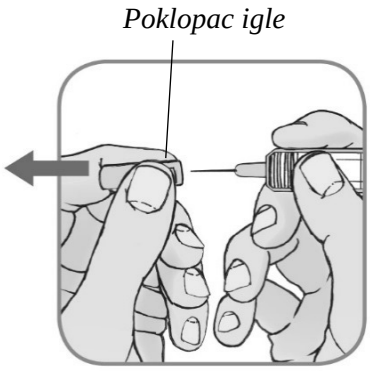


Nježno očistite mjesto injekcije
- Obrišite mjesto injekcije vatom natopljenom alkoholom i pričekajte da se koža osuši.
- **Nemojte** ponovno dodirivati mjesto injekcije prije injiciranja.
- **Nemojte** mahati ili puhati po očišćenom području.

Da biste skinuli poklopac igle jednom rukom uhvatite tijelo štrcaljke, a drugom povucite poklopac ravno s igle.

Nemojte vraćati poklopac na iglu nakon što ga skinete. Nakon injekcije, zatvarač možete odložiti u kućni otpad.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako Vam padne nakon što skinete poklopac igle.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je igla oštećena ili savijena.

Napomena: Normalno je da iz igle izađe kapljica tekućine.

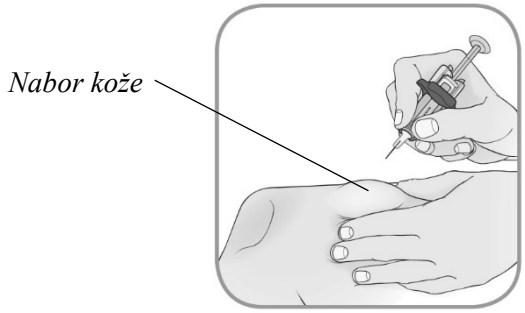


NEMOJTE VRAĆATI ZATVARAČ na napunjenu štrcaljku jer tako možete oštetiti iglu.

Prijeđite na 5. korak

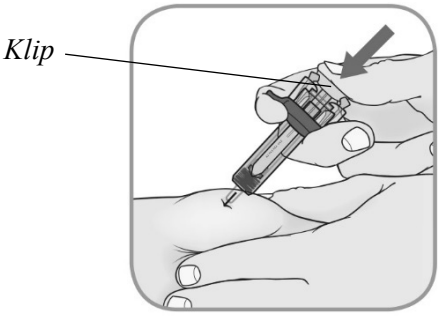
Korak 5: Injicirajte dozu lijeka ORENCIA

Uhvatite tijelo napunjene štrcaljke palcem i kažiprstom. Drugom rukom **uhvatite u nabor područje kože koje ste očistili.**

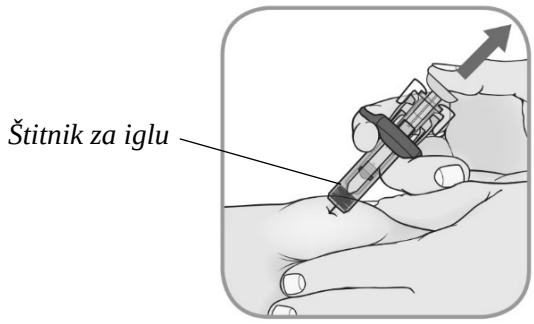


Ubodite iglu
Nježno ubodite iglu u nabor kože pod kutom od 45º.

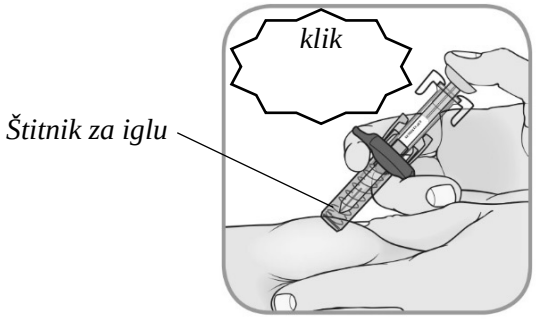
Morate dovršiti SVE korake da biste primijenili punu dozu lijeka



Injicirajte: gurnite klip palcem sve do kraja.



Otpustite štitnik za iglu: polako podignite palac s klipa da biste aktivirali štitnik za iglu.



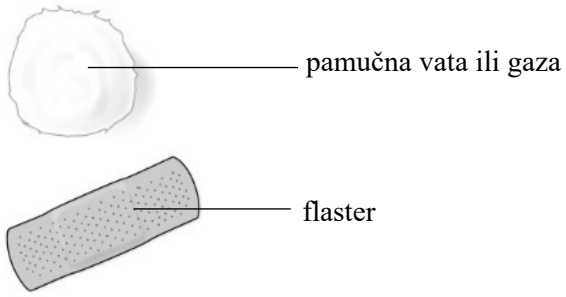
Potvrdite: nakon završetka injekcije **štitnik će prekriti iglu** i možda ćete čuti 'klik'.

Maknite štrcaljku s mjesta injekcije i pustite kožni nabor.

Prijeđite na 6. korak

Korak 6: Nakon injekcije

Njega mjesta injekcije:
- Na mjestu injekcije može biti malo krvi. Možete pritisnuti pamučnu vatu ili gazu na mjesto injekcije.
- **Nemojte** trljati mjesto injekcije.
- Ako je potrebno, možete ga prekriti flasterom.



Upotrijebljenu napunjenu štrcalji ClickJect odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta odmah nakon uporabe. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom ljekarniku.

Za dodatne informacije o odlaganju pročitajte **uputu o lijeku**.

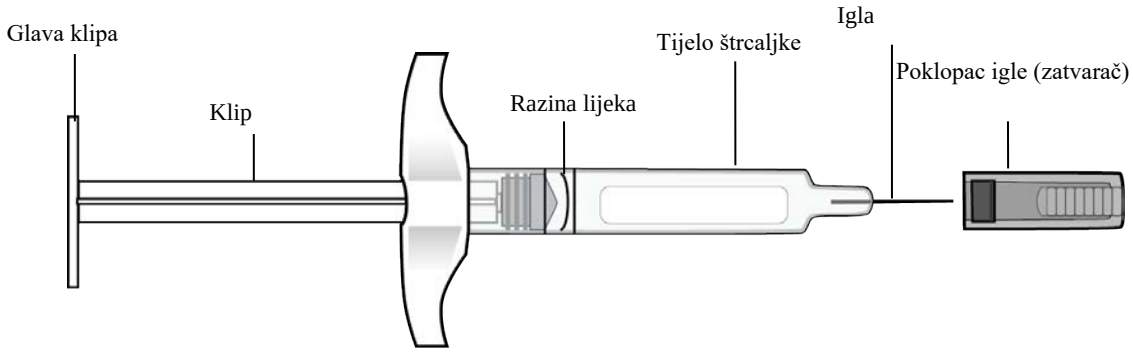
Ako Vam injekciju daje skrbnik, on također mora pažljivo rukovati štrcaljkom kako bi spriječio nehotičnu ozljedu iglom i mogući prijenos infekcije.

Brizgalicu i spremnik za odlaganje čuvajte izvan dohvata djece.

"Važne upute za uporabu"
Pažljivo pročitajte ove upute i slijedite ih korak po korak.

Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas naučiti kako ćete si sami dati injekciju lijeka ORENCIA pomoću napunjene štrcaljke.

Nemojte si pokušavati sami davati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako treba pripremiti i primijeniti injekciju. Nakon odgovarajuće obuke možete si injekcije davati sami ili Vam ih može davati druga osoba, primjerice član obitelji ili prijatelj.



Slika 1

Prije nego što počnete – što svakako morate, a što nikako ne smijete činiti
Svakako morate
- ✓ Uvijek rukujte oprezno sa štrcaljkom lijeka ORENCIA, osobito ako ste okruženi drugim ljudima i djecom.
- ✓ Štrcaljku uvijek držite za tijelo štrcaljke.
- ✓ Neupotrijebljene štrcaljke čuvajte u hladnjaku, u originalnom pakiranju.
- ✓ Prije injiciranja pripremite dodatni pribor.
  - ☑ **Popis dodatnog pribora**: vata natopljena alkoholom, pamučna vata ili gaza, flaster, posuda za odlaganje oštrih predmeta.
    To je posebna posuda koja se ne može probušiti i može se kupiti u mnogim trgovinama.

Nikako ne smijete
- × **Nemojte** skidati poklopac (zatvarač) s igle prije nego što ste spremni za injiciranje.
- × **Nemojte** nikada povlačiti klip štrcaljke.
- × **Nemojte** tresti štrcaljku jer to može oštetiti lijek ORENCIA.
- × **NEMOJTE** vraćati poklopac na iglu.

Korak 1: Pripremite štrcaljku

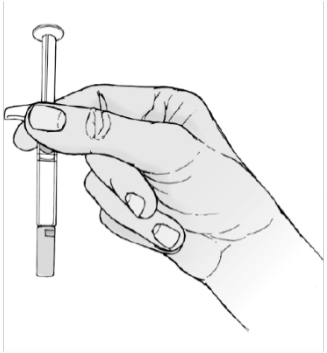
A. Provjerite datum isteka roka valjanosti i broj serije na kutiji
- Datum isteka roka valjanosti pronaći ćete na kutiji lijeka ORENCIA i na svakoj štrcaljki.
- Ako je rok valjanosti istekao, nemojte upotrijebiti štrcaljke. Obratite se za pomoć svom liječniku ili ljekarniku.

B. Pustite da se štrcaljka zagrije
- Pronađite udobno mjesto s čistom i ravnom radnom površinom.
- Izvadite štrcaljku iz hladnjaka. Preostale neupotrebljene štrcaljke ostavite u hladnjaku u originalnoj kutiji.
- Provjerite da datum isteka roka valjanosti i broj serije na štrcaljki odgovaraju onima na kutiji.
- Pregledajte je li štrcaljka oštećena, ali **nemojte** skidati poklopac za iglu.

- Ostavite štrcaljku na sobnoj temperaturi 30 do 60 minuta prije injiciranja.
- **Nemojte** ni na koji način ubrzavati zagrijavanje, primjerice u mikrovalnoj pećnici ili tako da štrcaljku stavite u toplu vodu.

C. Provjerite tekućinu u štrcaljki

- Držite štrcaljku za tijelo štrcaljke, prekrivenom iglom okrenutom prema dolje.



Slika 2

- Pogledajte tekućinu u štrcaljki (Slika 2). Tekućina mora biti bistra do blijedožuta.
- **Nemojte** injicirati ako je tekućina mutna, ako je promijenila boju ili sadrži vidljive čestice.
- Normalno je da vidite mjehurić zraka i nema potrebe da ga uklanjate. Morate injicirati cjelokupan sadržaj štrcaljke.

D. Prikupite dodatni pribor i držite ga nadohvat ruke.

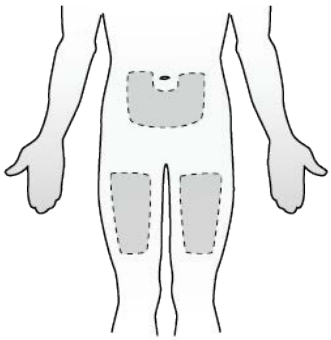
E. Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.

Korak 2: Odaberite i pripremite mjesto injiciranja

Neka Vam štrcaljka bude spremna za uporabu odmah nakon što ste pripremili mjesto injiciranja.

A. Odaberite područje na tijelu u koje ćete dati injekciju (mjesto injekcije)

- Možete odabrati:
  - prednji dio bedra
  - trbuh, osim područja od 5 cm oko pupka (Slika 3).



Slika 3

- Za svaku novu injekciju odaberite drugo mjesto injekcije. Možete koristiti isto bedro svakog tjedna ako je svako mjesto injekcije udaljeno približno 2,5 cm od mjesta prethodne injekcije.
- × **Nemojte** davati injekciju u područja na kojima je koža osjetljiva, gdje su prisutne modrice, crvenilo, ljuskice ili otvrdnuća. Izbjegavajte područja s ožiljcima i strijama.

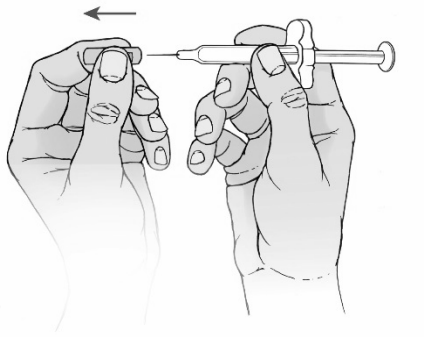
B. Pripremite mjesto injekcije

- Kružnim pokretom obrišite mjesto injekcije vatom natopljenom alkoholom.
- Pustite da se koža osuši prije injekcije.
  - × **Nemojte** ponovno dodirivati mjesto injekcije prije injiciranja.
  - × **Nemojte** mahati ili puhati po očišćenom području.

Korak 3: Injicirajte lijek ORENCIA

A. Skinite poklopac (zatvarač) s igle tek kad ste spremni primijeniti injekciju.

- Jednom rukom držite tijelo štrcaljke, a drugom ravno povucite poklopac igle (Slika 4).



Slika 4

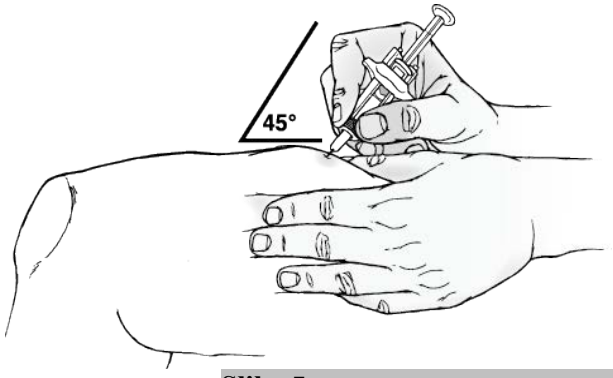
U tekućini u štrcaljki možda će se nalaziti maleni mjehurić zraka. Nema potrebe da odstranjujete taj mjehurić zraka.

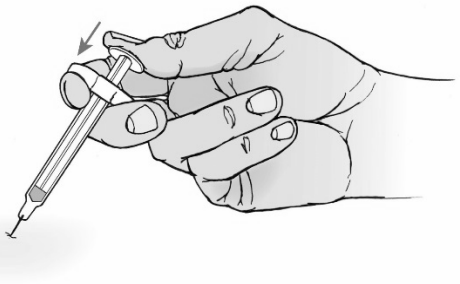
Možda ćete primijetiti da iz igle izlazi kapljica tekućine. To je normalno i neće utjecati na Vašu dozu.

- × **Nemojte** dodirivati klip dok skidate poklopac s igle.
- × **Nemojte skidati poklopac igle dok niste spremni injicirati lijek ORENCIA.**
- × **Nemojte** dodirivati iglu niti dopustiti da dodirne bilo kakvu površinu.
- × **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako je pala bez poklopca igle.
- × **Nemojte** vraćati poklopac na iglu nakon što ga skinete.
- × **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako postoje vidljivi znakovi oštećenja ili savijanja igle.

B. Postavite štrcaljku i injicirajte lijek ORENCIA

- Držite štrcaljku za tijelo štrcaljke između palca i kažiprsta jedne ruke (Slika 5).
  - × **Nemojte** pritiskati glavu klipa dok ne započnete s injiciranjem.
  - × **Nemojte** nikada povlačiti klip štrcaljke.
- Drugom rukom nježno uhvatite u nabor područje kože koje ste očistili. Čvrsto ga držite.
- Ubodite iglu brzim pokretom u nabor kože pod kutom od 45° (Slika 5).





Slika 5 **Slika 6**

- Palcem gurnite klip i pritišćite ga čvrsto sve dok ne dođe do kraja i dok niste injicirali sav lijek (Slika 6).
- Izvadite iglu iz kože i pustite kožni nabor.
  - × **NEMOJTE** vraćati poklopac na iglu.
- Pritisnite mjesto injekcije pamučnom vatom i držite 10 sekundi.
  - × **Nemojte** trljati mjesto injekcije. Lagano krvarenje je normalno.
- Ako je potrebno, možete zalijepiti mali flaster preko mjesta injekcije.

Korak 4: Zbrinite štrcaljku i zabilježite

A. Odložite upotrijebljenu štrcaljku u posudu za odlaganje oštrih predmeta.

- Upitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika što nalažu nacionalni i lokalni propisi o pravilnom zbrinjavanju lijekova koji sadrže igle.
  - ✓ **Uvijek** čuvajte posudu za odlaganje oštrih predmeta izvan dohvata djece i životinja.
  - × **Nemojte** bacati upotrijebljene štrcaljke u kućni otpad niti u posude za recikliranje.

B. Vodite bilješke o injekcijama

- Zapišite datum, vrijeme i područje tijela u koje ste primijenili injekciju. Ako imate nekih pitanja ili Vas nešto brine u vezi s injekcijom, pomoći će ako to zapišete, tako da možete pitati svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika
ORENCIA 125 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
abatacept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ORENCIA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek ORENCIA
3. Kako primjenjivati lijek ORENCIA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek ORENCIA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ORENCIA i za što se koristi

ORENCIA sadrži djelatnu tvar abatacept, bjelančevinu proizvedenu na staničnim kulturama. ORENCIA umanjuje napad imunosnog sustava na normalna tkiva, ometajući imunosne stanice (koje se zovu T-limfociti) koje pridonose razvoju reumatoidnog artritisa. ORENCIA selektivno modulira aktiviranje T-stanica uključenih u upalni odgovor imunosnog sustava.

ORENCIA se primjenjuje za liječenje reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa u odraslih osoba.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je dugotrajna progresivna sustavna bolest koja, ako se ne liječi, može dovesti do ozbiljnih posljedica, kao što su razaranje zglobova, povećana onesposobljenost i otežano obavljanje svakodnevnih aktivnosti. U osoba s reumatoidnim artritisom njihov vlastiti imunosni sustav napada normalna tkiva, što izaziva bolove i oticanje zglobova. To može uzrokovati oštećenja zglobova. Reumatoidni artritis svakoga pogađa na drugačiji način. U većine ljudi se simptomi na zglobovima razvijaju postupno tijekom nekoliko godina. Međutim, u nekih osoba reumatoidni artritis može vrlo brzo napredovati, dok u drugih bolest može biti prisutna ograničeno vrijeme, a zatim ući u razdoblje mirovanja. Reumatoidni artritis je obično kronična (dugotrajna), progresivna bolest. To znači da, čak i kada se liječite, bez obzira na to jesu li simptomi još uvijek prisutni, reumatoidni artritis može i dalje oštećivati Vaše zglobove. Ako se pronađe odgovarajući plan liječenja za Vas, taj se proces može usporiti, čime se mogu umanjiti dugotrajno oštećenje zglobova, bolovi i umor te poboljšati ukupna kvaliteta života.

ORENCIA se primjenjuje za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa kada niste dovoljno dobro odgovorili na liječenje drugim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti ili lijekovima iz druge skupine pod nazivom "blokatori faktora nekroze tumora" (TNF-blokatori). Primjenjuje se u kombinaciji s lijekom koji se zove metotreksat.

ORENCIA se zajedno s metotreksatom može koristiti i za liječenje izrazito aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa koji prethodno nije bio liječen metotreksatom.

ORENCIA se primjenjuje kako bi se:
- usporilo oštećenje Vaših zglobova
- poboljšale Vaše fizičke funkcije.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova obično praćena psorijazom (upalnom bolešću kože). Ako imate aktivni psorijatični artritis, prvo ćete primiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete primiti lijek ORENCIA za:
- ublažavanje znakova i simptoma bolesti
- usporavanje oštećenja kostiju i zglobova
- poboljšanje fizičke funkcije i sposobnosti obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti.

ORENCIA se za liječenje psorijatičnog artritisa koristi sama ili u kombinaciji s metotreksatom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek ORENCIA

Nemojte primjenjivati lijek ORENCIA:
- **ako ste alergični** na abatacept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate tešku ili nekontroliranu infekciju**, nemojte započinjati liječenje lijekom ORENCIA. Infekcija Vas može izložiti riziku od ozbiljnih nuspojava lijeka ORENCIA.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri:
- **ako dobijete alergijske reakcije** kao što su stezanje u prsima, piskanje pri disanju, teška omaglica ili ošamućenost, oticanje ili osip kože, **odmah o tome obavijestite svog liječnika**.
- ako Vi, Vaš partner ili njegovatelj primijetite **pojavu novih ili pogoršanje postojećih neuroloških simptoma**, uključujući opću slabost mišića, poremećaje vida, otežan govor, **promjenu u načinu hoda** ili problem s **ravnotežom**, **promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji** koje izazivaju smetenost i promjene osobnosti, **odmah se obratite svom liječniku** jer to mogu biti simptomi vrlo rijetke, teške i potencijalno smrtonosne infekcije mozga pod nazivom progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).
- **ako imate bilo kakvu infekciju**, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju, ako često dobivate infekcije ili **ako imate simptome infekcije (npr. vrućicu, slabost, tegobe sa zubima), važno je da o tome obavijestite svog liječnika.** ORENCIA može umanjiti sposobnost Vašeg tijela da se bori protiv infekcije, a liječenje Vas može učiniti sklonijima infekcijama ili pogoršati neku postojeću infekciju.
- **ako ste imali tuberkulozu (TBC)** ili imate simptome tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blagu vrućicu), **obavijestite o tome svog liječnika**. Prije nego što primijenite lijek ORENCIA, liječnik će Vas pregledati ili učiniti kožni test da utvrdi imate li tuberkulozu.
- **ako imate virusni hepatitis,** obavijestite o tome svog liječnika. Prije nego što primijenite lijek ORENCIA, liječnik će Vas možda testirati na hepatitis.
- **ako bolujete od raka,** liječnik će odlučiti možete li ipak primati lijek ORENCIA.
- Ispitivanja su pokazala povećan rizik od nemelanomskog raka kože u bolesnika koji uzimaju lijek ORENCIA. Razgovarajte sa svojim liječnikom o načinima smanjenja rizika od raka kože. Vaš liječnik možda će preporučiti redovite preglede kože dok primate lijek ORENCIA. Ako tijekom ili nakon liječenja dođe do promjena u izgledu Vaše kože ili izraslina na koži, obratite se svom liječniku.
- **ako ste se nedavno cijepili** ili se planirate cijepiti, **obavijestite o tome svog liječnika**. Neka cjepiva se ne smiju davati dok primate lijek ORENCIA. **Provjerite sa svojim liječnikom prije nego što primite bilo koje cjepivo.** Cijepljenje određenim cjepivima može izazvati infekcije. Ako ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od razvoja takve infekcije tijekom približno 14 tjedana nakon posljednje doze koju ste primili tijekom trudnoće. Važno je da obavijestite liječnike i druge zdravstvene radnike koji skrbe o

Vašem djetetu o tome da ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće, kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti bilo koje cjepivo.

Liječnik može obavljati i pretrage kako bi Vam provjerio krvnu sliku.

Djeca i adolescenti
ORENCIA otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici nije ispitivana u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Stoga se ne preporučuje primjena ORENCIA otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici u ovoj populaciji bolesnika.

Za liječenje djece u dobi od 6 ili više godina dostupan je ORENCIA prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Za liječenje djece u dobi od 2 ili više godina dostupna je ORENCIA otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Drugi lijekovi i ORENCIA
Obavijestite svog liječnika ako uzimate,nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

ORENCIA se ne smije primjenjivati zajedno s biološkim lijekovima za liječenje reumatoidnog artritisa, uključujući TNF-blokatore kao što su adalimumab, etanercept i infliksimab; nema dovoljno dokaza da bi se mogla preporučiti istodobna primjena s anakinrom i rituksimabom.

ORENCIA se može primjenjivati s drugim lijekovima koji se uobičajeno koriste za liječenje reumatoidnog artritisa, kao što su steroidi ili lijekovi protiv bolova, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove poput ibuprofena ili diklofenaka.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek dok primate lijek ORENCIA.

Trudnoća i dojenje
Učinci lijeka ORENCIA u trudnoći nisu poznati te stoga nemojte primjenjivati lijek ORENCIA ako ste trudni, osim ako Vaš liječnik to izričito ne preporuči.

- ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti pouzdanu metodu kontracepcije (zaštite od trudnoće) dok se liječite lijekom ORENCIA i do 14 tjedana nakon zadnje doze. Liječnik će Vas savjetovati o odgovarajućim metodama.
- ako zatrudnite dok primate lijek ORENCIA, obavijestite svog liječnika.

Ako ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od razvoja infekcije. Važno je da obavijestite liječnika i druge zdravstvene radnike koji skrbe o Vašem djetetu o tome da ste primali lijek ORENCIA tijekom trudnoće prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo (za više informacija pogledajte odlomak o cijepljenju).

Nije poznato izlučuje li se ORENCIA u majčino mlijeko. **Morate prekinuti dojenje** ako se liječite lijekom ORENCIA i do 14 tjedana nakon zadnje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ne očekuje se da bi ORENCIA mogla utjecati na sposobnost vožnje i rada sa strojevima. Međutim, ako se osjećate umorno ili loše nakon što ste primili lijek ORENCIA, ne smijete voziti niti rukovati bilo kakvim strojevima.

ORENCIA sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj, zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek ORENCIA

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

ORENCIA otopina za injekciju injicira se supkutano (potkožno).

Preporučena doza
Preporučena doza lijeka ORENCIA za odrasle osobe s reumatoidnim artritisom ili psorijatičnim artritisom je 125 mg abatacepta svakoga tjedna, neovisno o tjelesnoj težini.

Liječnik može započeti liječenje lijekom ORENCIA jednokratnom dozom praška za koncentrat za otopinu za infuziju (koju ćete primiti u venu, obično na ruci, tijekom razdoblja od 30 minuta) ili bez nje. Ako na početku liječenja primite jednu dozu lijeka u venu, prvu supkutanu (potkožnu) injekciju lijeka ORENCIA trebate primiti unutar jednoga dana nakon infuzije u venu, nakon čega će se liječenje nastaviti tjednim supkutanim (potkožnim) injekcijama u dozi od 125 mg.

Odrasli stariji od 65 godina mogu primjenjivati lijek ORENCIA bez prilagođavanja doze.

Ako se već liječite lijekom ORENCIA koji Vam se daje u venu i želite prijeći na liječenje supkutanim (potkožnim) injekcijama ovog lijeka, trebate primiti supkutanu (potkožnu) injekciju umjesto sljedeće planirane intravenske infuzije, a zatim nastaviti s tjednim injekcijama lijeka ORENCIA.

Liječnik će Vas obavijestiti o trajanju liječenja i koje druge lijekove, uključujući druge lijekove koji mijenjaju tijek bolesti, možete nastaviti uzimati dok se liječite lijekom ORENCIA.

U početku će Vam injekcije lijeka ORENCIA možda davati liječnik ili medicinska sestra. Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da si injekcije lijeka ORENCIA možete davati sami. U tom slučaju će Vas naučiti kako da si sami date injekciju.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako ćete si sami dati injekciju. Detaljne upute za pripremu i primjenu lijeka ORENCIA pronaći ćete na kraju ove upute o lijeku (pogledajte dio "**Važne upute za uporabu")**

Ako primijenite više lijeka ORENCIA nego što ste trebali
Ako se to dogodi, odmah se javite svom liječniku, koji će Vas nadzirati kako bi uočio bilo kakve znakove ili simptome nuspojava te po potrebi liječiti te simptome.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek ORENCIA
Vodite računa o tome kada trebate dobiti sljedeću dozu. Vrlo je važno da primjenjujete lijek ORENCIA točno onako kako Vam je propisao liječnik. Ako ste propustili dozu, a nije prošlo više od 3 dana od kada ste je trebali dobiti, primijenite je čim se sjetite, a zatim nastavite primjenjivati doze prema dotadašnjem rasporedu. Ako propustite dozu za više od 3 dana, upitajte svog liječnika kada trebate primijeniti sljedeću dozu.

Ako prestanete primati lijek ORENCIA
Odluku o prestanku liječenja lijekom ORENCIA morate raspraviti sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, **obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.**

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Najčešće nuspojave kod primjene lijeka ORENCIA su infekcije gornjih dišnih putova (uključujući infekcije

nosa i grla), glavobolja i mučnina, kako je navedeno u nastavku. ORENCIA može uzrokovati ozbiljne nuspojave, koje će možda trebati liječiti.

Moguće ozbiljne nuspojave su ozbiljne infekcije, zloćudne bolesti (rak) i alergijske reakcije, kako je navedeno u nastavku.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite neki od sljedećih simptoma:
- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije
- oticanje lica, šaka ili stopala
- otežano disanje ili gutanje
- vrućicu, uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost

Što prije obavijestite liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg:
- opće loše osjećanje, tegobe sa zubima, pečenje pri mokrenju, bolni osip kože, bolne mjehuriće na koži, kašalj

Opisani simptomi mogu biti znakovi niže navedenih nuspojava, koje su sve zabilježene kod primjene lijeka ORENCIA u kliničkim ispitivanjima u odraslih.

Popis nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- infekcije gornjih dišnih putova (uključujući infekcije nosa, grla i sinusa).

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- infekcije pluća, infekcije mokraćnih putova, bolni mjehurići na koži (herpes), gripa
- glavobolja, omaglica
- visok krvni tlak
- kašalj
- bolovi u trbuhu, proljev, mučnina, želučane tegobe, vrijedovi u ustima, povraćanje
- osip
- umor, slabost, reakcije na mjestu injekcije
- odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- infekcija zuba, gljivična infekcija noktiju, infekcije u mišićima, infekcije krvotoka, nakupljanje gnoja ispod kože, infekcija bubrega, infekcija uha
- malen broj bijelih krvnih stanica
- rak kože, kožne bradavice
- nizak broj krvnih pločica
- alergijske reakcije
- depresija, tjeskoba, poremećaj spavanja
- migrena
- utrnulost
- suhe oči, smanjen vid
- upala oka
- osjećaj lupanja srca, ubrzani srčani otkucaji, usporeni srčani otkucaji
- nizak krvni tlak, navale vrućine, upala krvnih žila, navale crvenila
- otežano disanje, piskanje pri disanju, nedostatak zraka, akutno pogoršanje plućne bolesti koja se zove kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)
- stezanje u grlu
- hunjavica
- povećana sklonost stvaranju modrica, suha koža, psorijaza, crvenilo kože, prekomjerno znojenje, akne
- gubitak kose, svrbež, koprivnjača
- bolni zglobovi
- bol u udovima

- izostanak menstruacije, preobilne menstruacije,
- bolest nalik gripi, povećanje tjelesne težine

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- tuberkuloza
- upala maternice, jajovoda i/ili jajnika
- infekcije probavnog sustava
- rak bijelih krvnih stanica, rak pluća

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek ORENCIA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake "EXP"/“Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je tekućina mutna ili je promijenila boju, ili sadrži velike čestice. Tekućina mora biti bistra do blijedožuta.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ORENCIA sadrži
- Djelatna tvar je abatacept.
- Jedna napunjena brizgalica sadrži 125 mg abatacepta u jednom ml.
- Drugi sastojci su: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, bezvodni natrijev hidrogenfosfat i voda za injekcije (vidjeti dio 2. "ORENCIA sadrži natrij").

Kako ORENCIA izgleda i sadržaj pakiranja
ORENCIA otopina za injekciju (injekcija) je bistra, bezbojna do blijedožuta otopina koja dolazi u napunjenoj brizgalici naziva ClickJect.

ORENCIA je dostupna u sljedećim pakiranjima:
- pakiranje od 4 napunjene brizgalice i višestruko pakiranje koje sadrži 12 napunjenih brizgalica (3 pakiranja po 4).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Република България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

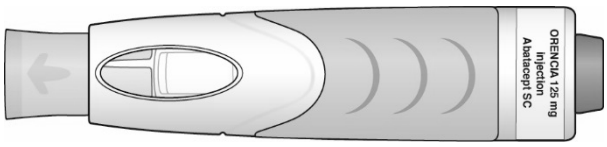
Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Važne upute za uporabu. Pažljivo pročitajte.
KAKO SE KORISTI
ORENCIA (abatacept)
napunjena brizgalica ClickJect
125 mg, otopina za injekciju
supkutanaprimjena



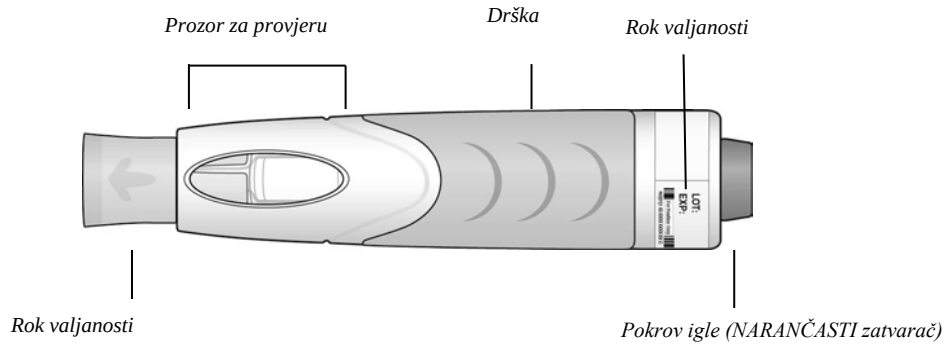
Pročitajte ove upute prije nego što upotrijebite napunjenu brizgalicu ClickJect.
Prije nego što prvi puta upotrijebite brizgalicu ClickJect, pobrinite se da Vam zdravstveni radnik pokaže kako je pravilno koristiti.

Brizgalicu čuvajte u hladnjaku dok je ne budete spremni upotrijebiti. **NEMOJTE JE ZAMRZAVATI.**

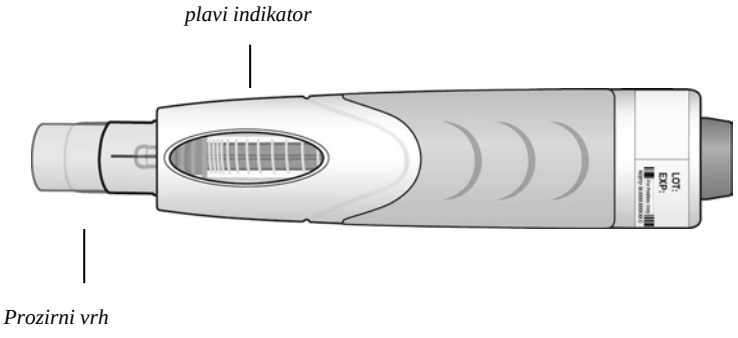
Ako imate pitanja o ovom lijeku, pročitajte uputu o lijeku.

PRIJE NEGO ŠTO POČNETE
Upoznajte svoju napunjenu brizgalicu ClickJect
- Brizgalica automatski injicira lijek. Nakon što injekcija završi i brizgalica se ukloni s kože, prozirni vrh zatvara iglu.
- **NEMOJTE skidati narančasti poklopac igle dok ne budete spremni za injiciranje.**

Prije uporabe



Nakon uporabe



Položite pribor za injekciju na čistu i ravnu površinu
(u pakiranje je uključena samo napunjena brizgalica ClickJect):
- vatu natopljena alkoholom
- flaster

- pamučnu vatu ili gazu
- napunjenu brizgalicu ClickJect
- spremnik za odlaganje oštrih predmeta

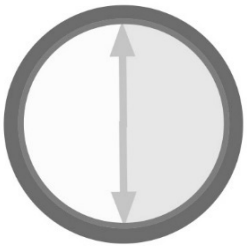
Prijeđite na 1. korak

1. PRIPREMITE BRIZGALICU CLICKJECT

Pričekajte da se brizgalica ClickJect ugrije.
Izvadite jednu brizgalicu iz hladnjaka i ostavite je na sobnoj temperaturi (približno 25 °C) **30 minuta**.

NEMOJTE skidati pokrov igle s brizgalice dok čekate da se ugrije na sobnu temperaturu.

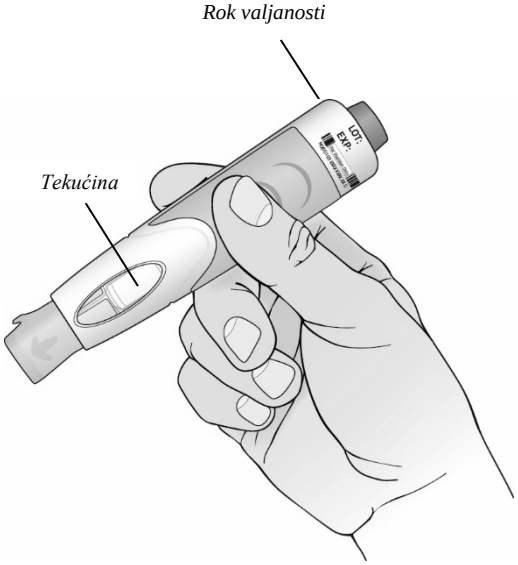
Pričekajte



30 minuta

Dobro operite ruke sapunom i vodom da biste se pripremili za injekciju.

Pregledajte napunjenu brizgalicu ClickJect:
- **Provjerite rok valjanosti** otisnut na naljepnici.
  NEMOJTE je upotrijebiti ako je istekao rok valjanosti.
- **Provjerite je li brizgalica oštećena.**
  NEMOJTE je upotrijebiti ako je napukla ili slomljena.
- **Pregledajte tekućinu** kroz prozor za provjeru. Mora biti bistra do blijedožuta. Možda ćete vidjeti mali mjehurić zraka. Ne morate ga uklanjati.
  NEMOJTE injicirati ako je tekućina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice.



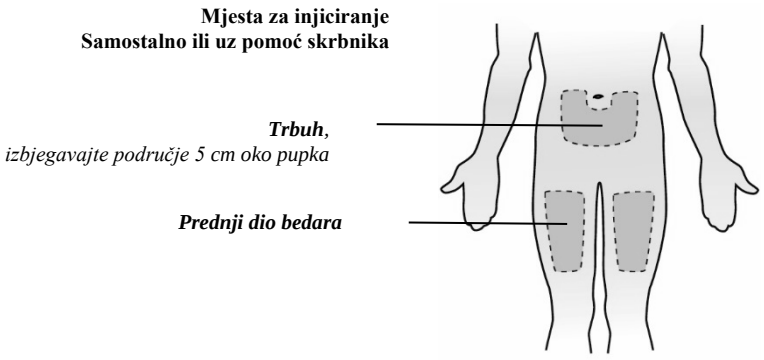
Prijeđite na 2. korak

2. PRIPREMITE SE ZA INJEKCIJU

Odaberite mjesto injekcije na **trbuhu** ili prednjem dijelu **bedara**.

Svaki tjedan možete injicirati u isti dio tijela, ali odaberite drugo mjesto injekcije unutar tog područja.

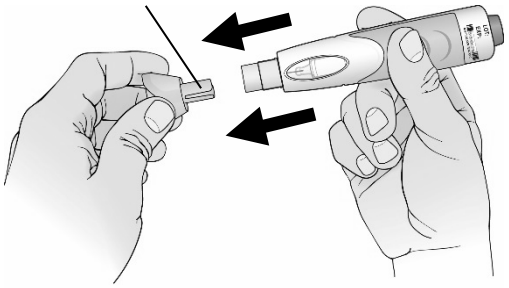
NEMOJTE injicirati lijek u područje na kojem je koža osjetljiva, gdje su prisutne modrice, crvenilo, ljuskanje ili otvrdnuća. Izbjegavajte područja s ožiljcima i strijama.



Nježno očistite mjesto injekcije vatom natopljenom alkoholom i pričekajte da se koža osuši.

Povucite narančasti zatvarač RAVNO s brizgalice.
- **NEMOJTE** zakretati poklopac igle
- **NEMOJTE** vraćati zatvarač na brizgalicu.
  Nakon injekcije, zatvarač možete odložiti u kućni otpad.
- **NEMOJTE** upotrijebiti brizgalicu ako Vam padne nakon što skinete zatvarač.
  Normalno je da iz igle izađe kapljica tekućine.

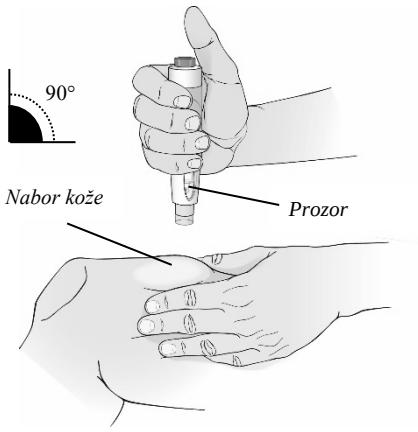
Povucite zatvarač igle ravno s brizgalice



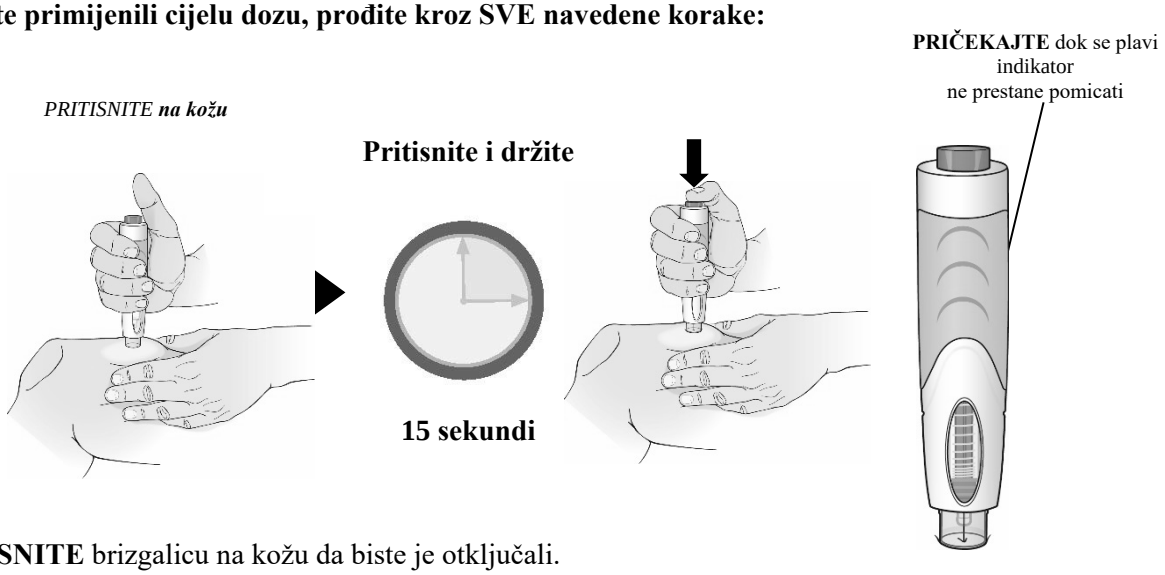
Prijeđite na 3. korak

3. INJICIRAJTE DOZU

Namjestite brizgalicu ClickJect tako da možete vidjeti **prozor za provjeru** i tako da bude pod kutom od 90º u odnosu na mjesto injekcije. Drugom rukom nježno **uhvatite nabor očišćene kože**.



Da biste primijenili cijelu dozu, prođite kroz SVE navedene korake:



PRITISNITE brizgalicu na kožu da biste je otključali.

Pritisnite tipku, DRŽITE JE PRITISNUTOM 15 sekundi I promatrajte prozor.
- Čut ćete 'klik' kad injekcija započne.
- Da biste primijenili cijelu dozu, držite napunjenu brizgalicu na mjestu 15 sekundi I pričekajte dok kroz prozor ne vidite da se plavi indikator prestao pomicati.

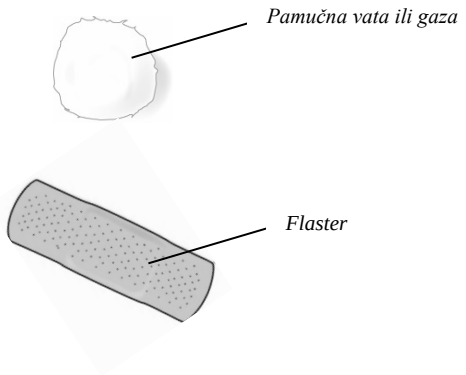
Uklonite brizgalicu ClickJect s mjesta injekcije tako što ćete je podignuti ravno prema gore. Nakon što uklonite brizgalicu s kože, prozirni vrh će zatvoriti iglu. Otpustite nabor kože.

Prijeđite na 4. korak

4. NAKON INJEKCIJE

Njega mjesta injekcije:
- Na mjestu injekcije može nastupiti blago krvarenje. Možete pritisnuti pamučnu vatu ili gazu na mjesto injekcije.

- **NEMOJTE** masirati mjesto injekcije.
- Ako je potrebno, možete staviti mali flaster preko mjesta injekcije.



Upotrijebljenu napunjenu brizgalicu ClickJect odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta odmah nakon uporabe. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom ljekarniku.
- **NEMOJTE** vraćati zatvarač na upotrijebljenu brizgalicu.

Za dodatne informacije o odlaganju pročitajte uputu o lijeku.

Ako Vam injekciju daje skrbnik, on također mora pažljivo rukovati brizgalicom kako bi spriječio nehotičnu ozljedu iglom i mogući prijenos infekcije.

Brizgalicu i spremnik za odlaganje čuvajte izvan dohvata djece.

Zapišite datum, vrijeme i mjesto injekcije.