

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 250 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Flakone yra 250 mg abatacepto.

1 ml tirpalo, gauto ištirpinus miltelius, yra 25 mg abatacepto.

Abataceptas yra sulietas baltymas, pagamintas rekombinacinės DNR technologijos būdu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Natris (flakone jo yra 0,375 mmol, t.y. 8,625 mg).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti ar balkšvi, vientiso ar fragmentuoto gniužulėlio pavidalo milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

ORENCIA kartu su metotreksatu vartojamas:

- vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam suaugusių pacientų reumatoidiniam artritui (RA) gydyti, jeigu vienas arba keli ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato (LEMVNR), įskaitant metotreksatą (MTX) ir tumoro nekrozės faktoriaus (TNF)-alfa inhibitorius, sukėlė nepakankamą atsaką;
- reumatoidiniam artritui gydyti metotreksato anksčiau nevartojusiems suaugusiems, jei liga yra labai aktyvi ir progresuojanti.

Nustatyta, kad kartu vartojant abataceptą ir metotreksatą, lėčiau progresuoja sąnarių pažeidimai ir pagerėja fizinė funkcija.

Psoriazinis artritas

ORENCIA, vienas ar kartu su metotreksatu (MTX), vartojamas aktyviam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti suaugusiems pacientams, kuriems ankstesnis gydymas LEMVNR, įskaitant MTX, pakankamo atsako nesukėlė ir kuriems nereikia papildomo sisteminio gydymo dėl psoriazinių odos pažeidimų.

Poliartikulinis jaunatvinis idiopatinis artritas

ORENCIA vartojama kartu su metotreksatu 6 metų ir vyresnių vaikų vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam poliartikuliniam jaunatviniam idiopatiniam artritui (pJIA) gydyti, jeigu kiti ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato reikiamo atsako nesukėlė.

Jeigu pacientas netoleruoja metotreksato arba metotreksatas netinka, ORENCIA galima vartoti monoterapijai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas specialistas, turintis reumatoidinio artrito arba pJIA diagnostikos ir gydymo patirties.

Jei per 6 gydymo mėnesius abataceptas nesukelia atsako, reikia pakartotinai įvertinti tolesnio gydymo taktiką (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Suaugusiesiems

Suleidžiama į veną infuzijos būdu 1 lentelėje nurodyta dozė per 30 min. Kita ORENCIA dozė vartojama praėjus 2 ir 4 savaitėms po pirmosios infuzijos, vėliau šio vaisto vartojima kas 4 savaites.

1 lentelė. ORENCIA dozė^a

Paciento kūno svoris	Dozė	Flakonų skaičius ^b
< 60 kg	500 mg	2
nuo ≥ 60 kg iki ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 000 mg	4

^a Maždaug 10 mg/kg.

^b Flakone yra 250 mg abatacepto.

Kartu vartojant kitus ligos eigą modifikuojančius vaistus nuo reumato (LEMVNR), kortikosteroidus, salicilatus, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ar analgetikus, dozės koreguoti nereikia.

Psoriazinis artritas

Suaugusiesiems

1 lentelėje nurodyta dozė infuzuojama į veną per 30 min. Kita ORENCIA dozė vartojama praėjus 2 ir 4 savaitėms po pirmosios infuzijos, vėliau – kas 4 savaites.

Vaikų populiacija

Poliartikulinis jaunatvinis idiopatinis artritas

Rekomenduojama ORENCIA dozė 6-17 metų mažesnio kaip 75 kg svorio pacientams, sergantiems poliartikuliniu jaunatviniu idiopatininiu artritu, yra 10 mg/kg. Ji apskaičiuojama prieš kiekvieną vaistinio preparato vartojimą pagal paciento kūno svorį. Vaikams, sveriantiems 75 kg ar daugiau, ORENCIA dozuojama kaip suaugusiems, neviršijant didžiausios 1 000 mg dozės. ORENCIA vartojama 30 min. trukmės infuzijos į veną būdu. ORENCIA infuzuojama praėjus 2 ir 4 savaitėms po pirmojo vartojimo ir kas 4 savaites vėliau.

Į veną leidžiamo ORENCIA saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams netirti, todėl jiems ORENCIA leisti į veną nerekomenduojama.

Vaikų nuo 2 metų pJIA gydyti gaminamas ORENCIA injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (žr. ORENCIA injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte preparato charakteristikų santrauką).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų ir kepenų funkcija

ORENCIA poveikis pacientams su šiais sutrikimais netirtas. Pateikti dozavimo rekomendacijas galimybės nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Visą pilnai praskiestą ORENCIA tirpalą reikia infuzuoti į veną per 30 min. naudojant infuzijos rinkinį ir sterilų, nepirogenišką, mažai baltymų prijungiantį filtrą, kurio porų dydis – 0,2-1,2 µm. Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkios ir nekontroliuojamos infekcijos, pvz., sepsis ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Derinys su TNF inhibitoriais

Abatacepto vartojimo kartu su TNF inhibitoriais patirties yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu TNF inhibitorius ir abataceptą vartoję pacientai infekcinėmis ligomis apskritai ir sunkiomis infekcinėmis ligomis susirgo dažniau negu vartoję TNF inhibitorius ir placebo (žr. 4.5 skyrių). Kartu su TNF inhibitoriais abatacepto vartoti nerekomenduojama.

Keičiant TNF inhibitorių į ORENCIA, reikia stebėti, ar nėra infekcijos požymių (žr. 5.1 skyrių, VII tyrimą).

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu abataceptą vartojusiems pacientams, kuriems vaistų alerginių reakcijų išvengimui skirti nereikėjo, šių reakcijų pastebėta nedažnai (žr. 4.8 skyrių). Po pirmos infuzijos gali pasireikšti anafilaksinės ar anafilaktoidinės reakcijos, kurios gali kelti pavojų gyvybei. Šį vaistinį preparatą pateikus į rinką gautas vienas pranešimas apie mirtį lėmusią anafilaksiją po pirmos ORENCIA infuzijos. Pasireiškus sunkiai alerginei arba anafilaksinei reakcijai, reikia nedelsiant visam laikui nutraukti ORENCIA vartojimą į veną ar po oda bei pradėti atitinkamą gydymą.

Poveikis imuninei sistemai

Imuninę sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, įskaitant ORENCIA, gali paveikti organizmo apsaugos nuo infekcijos ir piktybinių ligų mechanizmus, turėti įtakos organizmo atsakui į skiepus.

Kartu vartojami biologiniai imunosupresantai ar imunomodulatoriai gali sustiprinti abatacepto poveikį imuninei sistemai (žr. 4.5 skyrių).

Infekcijos

Gauta pranešimų apie sunkias infekcijas, įskaitant sepsį ir pneumoniją, pasireiškusias vartojant abataceptą (žr. 4.8 skyrių). Kai kurios iš jų nulėmė mirtį. Daugelis šių sunkių infekcinių ligų pasireiškė kartu vartojant imunosupresantus, kurie kartu su liga, nuo kurios vartojami, polinkį infekcijoms gali padidinti dar labiau. Aktyvia infekcija sergančiam pacientui ORENCIA skirti negalima, kol ji bus nuslopinta. Jei pacientas yra sirgęs pasikartojančiomis infekcinėmis ligomis arba serga liga, dėl kurios

gali padidėti polinkis infekcijai, ORENCIA jam skiriama atsargiai. Jei ORENCIA vartojančiam pacientui pasireiškia nauja infekcija, jį reikia atidžiai stebėti; jei pasireiškia sunki infekcija, ORENCIA vartojimą reikia nutraukti.

Pagrindinių placebo kontroliuojamų tyrimų metu tuberkuliozės padažnėjimo nepastebėta, tačiau pažymėtina, kad buvo atliktas visų ORENCIA vartojusių pacientų skринingas dėl tuberkuliozės. ORENCIA saugumas latentine tuberkulioze sergantiems asmenims nežinomas. Gauta pranešimų apie tuberkuliozės pasireiškimą ORENCIA vartojantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Prieš skiriant ORENCIA, reikia iširti, ar pacientas neserga latentine tuberkulioze. Taip pat reikia atsižvelgti į esamas medicinines rekomendacijas.

Buvo atvejų, kai vartojant vaistus nuo reumato vėl suaktyvėjo hepatitas B. Dėl to, prieš skiriant ORENCIA, remiantis metodinėmis rekomendacijomis reikia iširti, ar pacientas neserga virusiniu hepatitu.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Gauta pranešimų apie PDL atvejus pacientams, kurie abataceptą dažniausiai vartojo kartu su kitu imunosupresiniu vaistiniu preparatu. PDL gali būti mirtina ir į tai reikia atsižvelgti atliekant diferencinę diagnostiką pacientams, kuriems nuslopinta imuninė sistema ir naujai pasireiškia arba stiprėja neurologiniai, psichiatriniai ir kognityviniai simptomai. Jei atsiranda simptomų, leidžiančių įtarti progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją, būtina nutraukti ORENCIA vartojimą ir imtis reikiamų diagnostikos priemonių.

Piktybiniai navikai

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu piktybinių navikų pasireiškė 1,2 % abataceptą ir 0,9 % placebo vartojusių pacientų (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas piktybinis navikas, į šiuos klinikinius tyrimus buvo neįtraukiami. Tiriant kancerogeninį poveikį pelėms, pastebėtas limfomų ir pieno liaukos navikų padažnėjimas. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma (žr. 5.3 skyrių). Galima abatacepto įtaka piktybinių navikų, įskaitant limfomą, vystymuisi žmogaus organizme nežinoma. Gauta pranešimų apie ORENCIA vartojančių pacientų susirgimą odos vėžiu (ne melanoma) (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama periodiškai tirti visų pacientų odą, ypač jeigu yra odos vėžio rizikos faktorių.

Vakcinacija

ORENCIA vartojančius pacientus galima skiepyti, bet ne gyvosiomis vakcinomis. Kol pacientas vartoja abataceptą ir paskui dar 3 mėn. gyvomis vakcinomis jo skiepyti negalima. Imuninę sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, įskaitant abataceptą, gali sumažinti kai kurių imunizacijos procedūrų veiksmingumą.

Pacientus, sergančius jaunatviniu idiopatinio artritu, rekomenduojama imunizuoti pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas prieš skiriant ORENCIA (žr. 4.5 skyrių).

Senyvi pacientai

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu abataceptą iš viso vartojo 404 pacientai, kurie buvo 65 metų ar vyresni (iš jų 67 buvo 75 metų ar vyresni). Vaisto veiksmingumas šiems pacientams buvo panašus kaip jaunesniems. Sunkių infekcijų ir piktybinių navikų (palyginus su placebo grupe) abataceptą vartojusiems vyresniems kaip 65 metų pacientams pasireiškė dažniau negu jaunesniems. Dėl apskritai dažnesnių sunkių infekcijų ir piktybinių navikų senyviems pacientams šio vaisto skiriama atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

Autoimuniniai procesai

Egzistuoja teorinė galimybė, kad abataceptas gali padidinti autoimuninių procesų (pvz., išsėtinės sklerozės pasunkėjimo) pavojų suaugusiems ir vaikams. Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu antikūnų (pvz., prieš branduolius, prieš dsDNR) sintezės padidėjimo abataceptas nesukėlė (palyginus su placebo) (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

Gliukozės koncentracijos kraujyje tyrimas

Parenteraliai vartojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra maltozės, gali nulemti netikslūs duomenis tiriant gliukozės koncentraciją kraujyje matuokliais, kuriuose naudojamos mėginių juostelės su gliukozės dehidrogenazės pirolochinolinechinonu (GDH-PQQ). GDH-PQQ pagrindu pagamintos gliukozės koncentracijos tyrimo sistemos gali reaguoti su ORENCIA sudėtyje esančia maltoze, todėl infuzijos dieną gali būti klaidingai parodyta padidėjusi gliukozės koncentracija. Jei reikia tirti gliukozės koncentraciją ORENCIA vartojančio paciento kraujyje, jam reikia pasiūlyti tokį metodą, kuriam naudojami reagentai nesąveikauja su maltoze. Tokie yra gliukozės dehidrogenazės nikotinadenino dinukleotido (GDH-NAD), gliukozės oksidazės ir gliukozės heksokinazės metodai.

Pacientai, kurių maiste ribojamas natrio kiekis

Šio vaisto didžiausioje dozėje (4 flakonuose) yra 34,5 mg natrio (viename flakone – 8,625 mg natrio). Tai atitinka 1,7 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Atsekamumas

Tam, kad pagerinti biologinio produkto atsekamumą, skiriamo vaistinio preparato pavadinimas ir serijos numeris turi būti aiškiai užrašomas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su TNF inhibitoriais

Abatacepto vartojimo kartu su TNF inhibitoriais patirties yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). TNF inhibitoriai įtakos abatacepto klirensui neturi, tačiau placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu pacientams, kartu vartojusiems abataceptą ir TNF inhibitorius, pasireiškė daugiau infekcijų apskritai ir daugiau sunkių infekcijų negu vartojusiems vien TNF inhibitorius. Dėl to kartu su TNF inhibitoriais abatacepto vartoti nerekomenduojama.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Populiacinė farmakokinetikos analizė metotreksato, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ar kortikosteroidų įtakos abatacepto klirensui neparodė (žr. 5.2 skyrių).

Abataceptą vartojant kartu su sulfasalazinu, hidroksichlorochinu ar leflunomidu, svarbių su saugumu susijusių problemų nenustatyta.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie veikia imuninę sistemą, ir vakcinomis

Kartu su abataceptu vartojami biologiniai imunosupresantai ar imunomodulatoriai gali sustiprinti abatacepto poveikį imuninei sistemai. Duomenų abatacepto derinių su anakinra ar rituksimabu saugumui ir veiksmingumui įvertinti nepakanka (žr. 4.4 skyrių).

Vakcinacija

Kol pacientas vartoja abataceptą ir paskui dar 3 mėn. gyvomis vakcinomis jo skiepyti negalima. Duomenų apie antrinių gyvomis vakcinomis paskiepytų asmenų infekcijos perdavimą abataceptą vartojantiems pacientams nėra. Imuninę sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, įskaitant abataceptą, gali sumažinti kai kurių imunizacijos procedūrų veiksmingumą (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Žvalgomųjų abatacepto poveikio sveikų asmenų antikūnų susidarymui paskiepijus tyrimų bei reumatoidiniu artritu sergančių pacientų antikūnų susidarymui paskiepijus nuo gripo ir pneumokokų tyrimų duomenimis, abataceptas gali susilpninti imuninio atsako efektyvumą, tačiau reikšmingai nesumažina gebėjimo susidaryti klinikai reikšmingam ar teigiamam imuniniam atsakui.

Atviro abatacepto tyrimo metu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams buvo skiriama 23 komponentų pneumokokų vakcinos. Po vakcinacijos nuo pneumokokų 62 iš 112 abataceptą vartojusių pacientų pasireiškė adekvatus imuninis atsakas – antikūnų prieš pneumokokų polisacharidų vakciną titras padidėjo bent 2 kartus.

Be to, atviro abatacepto tyrimo metu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams buvo skiriama 3 komponentų sezoninio gripo viruso vakcinos. Po vakcinacijos nuo gripo 73 iš 119 abataceptą vartojusių pacientų, kurių organizme prieš vakcinaciją nebuvo apsauginio antikūnų kiekio, pasireiškė adekvatus imuninis atsakas – antikūnų prieš 3 komponentų gripo vakciną titras padidėjo bent 4 kartus.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas ir vaisingos moterys

Pakankamų duomenų apie abatacepto vartojimą moterims nėštumo metu nėra. Tiriant ikiklinikinį šio vaisto poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi, jo buvo duodama gyvūnams iki 29 kartų didesnėmis (skaičiuojant pagal AUC) dozėmis negu 10 mg/kg dozė žmogui, tačiau nepageidaujamo poveikio nepastebėta. Tiriant šio vaisto poveikį prenataliniam ir postnataliniam žiurkių vystymuisi, nustatyta nedidelių imuninės sistemos funkcijos pokyčių, kai dozė buvo 11 kartų didesnė negu 10 mg/kg dozė žmogui (skaičiuojant pagal AUC) (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu ORENCIA vartoti negalima, išskyrus atvejį, kai dėl moters klinikinės būklės abataceptas būtinas. Vaisingos moterys gydymo metu ir iki 14 savaičių po paskutinės abatacepto dozės turi naudoti veiksmingą kontracepciją.

Abataceptas gali prasiskverbti pro placenta ir jo gali būti moters, kuri nėštumo laikotarpiu buvo gydoma abataceptu, kūdikio serume. Vadinasi, tokiems kūdikiams gali būti didesnė infekcijos rizika. Kūdikių, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo abatacepto, vakcinavimo gyvosiomis vakcinomis saugumas nėra žinomas. Kūdikių, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo abatacepto, vakcinuoti gyvosiomis vakcinomis nerekomenduojama 14 savaičių po paskutinės abatacepto dozės suleidimo motinai nėštumo laikotarpiu.

Žindymas

Abatacepto rasta žiurkių piene.

Nežinoma, ar abatacepto išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams atmesti negalima.

Vartojant ORENCIA ir iki 14 savaičių po paskutinės abatacepto dozės žindyti negalima.

Vaisingumas

Formalių galimo abatacepto poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta.

Nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui abataceptas nesukėlė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą manytina, kad abataceptas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus turėtų neveikti arba veikti nereikšmingai. Vis dėlto galvos svaigimas yra dažna, o sumažėjęs regos aštrumas – nedažna nepageidaujama reakcija ORENCIA vartojantiems pacientams. Pasireiškus šių simptomų, vairuoti ir valdyti mechanizmus negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams duomenų santrauka

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu tirtas abatacepto poveikis pacientams, sergantiems aktyviu reumatoidiniu artritu (2 653 pacientai vartojo abataceptą, 1 485 – placebo).

Placebu kontroliuojamų abatacepto klinikinių tyrimų metu nepageidujamų reakcijų (NRV) pasireiškė 49,4 % abataceptą ir 45,8 % placebo vartojusių pacientų. Dažniausios nepageidujamos reakcijos ($\geq 5\%$) vartojant abataceptą buvo galvos skausmas, pykinimas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant sinusitą). Dėl nepageidujamų reakcijų gydymą nutraukė 3 % abataceptą vartojusių ir 2 % placebo vartojusių pacientų.

Saugumo psoriazinio artritu sergantiems pacientams duomenų santrauka

Abatacepto poveikis aktyviu psoriazinio artritu sergantiems pacientams tirtas dviejų placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (341 pacientas vartojo abataceptą ir 253 – placebo) (žr. 5.1 skyrių). Didesnės apimties PsA-II tyrimo 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamu laikotarpiu nepageidujamų reakcijų patyrė panaši abatacepto ir placebo grupių pacientų dalis (atitinkamai 15,5 % ir 11,4 %). 24 savaičių trukmės placebo kontroliuotu laikotarpiu nė viena nepageidujama reakcija nepasireiškė $\geq 2\%$ bet kurios grupės pacientų. PsA-I ir PsA-II tyrimų metu nustatytas bendras saugumo pobūdis buvo panašus ir atitiko saugumo pobūdį reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams (žr. 2 lentelę).

Nepageidujamų reakcijų sąrašas lentelėje

2 lentelėje nepageidujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ir vaistinių preparatų pateikus į rinką, išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį tokiomis kategorijomis: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažni ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį mažėjančia tvarka.

2 lentelė. Nepageidujamos reakcijos

Infekcijos ir infestacijos	labai dažni	viršutinių kvėpavimo takų infekcija (įskaitant tracheitą, nazofaringitą ir sinusitą)
	dažni	apatinių kvėpavimo takų infekcija (įskaitant bronchitą), šlapimo takų infekcija, pūslelinės infekcijos (paprastoji pūslelinė, burnos pūslelinė ir juostinė pūslelinė), pneumonija, gripas
	nedažni	dantų infekcija, onichomikozė, sepsis, raumenų ir skeleto infekcijos, odos pūlinys, pielonefritas, rinitas, ausies infekcija
	reti	tuberkuliozė, bakteremija, virškinimo trakto infekcija, dubens uždegiminė liga
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	nedažni	pamatinių ląstelių karcinoma, odos papiloma
	reti	limfoma, piktybinis plaučių navikas, žvyninių ląstelių karcinoma

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	nedažni	trombocitopenija, leukopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	nedažni	padidėjusio jautrumo reakcija
Psichikos sutrikimai	nedažni	depresija, nerimas, sutrikęs miegas (įskaitant nemigą)
Nervų sistemos sutrikimai	dažni nedažni	galvos skausmas, galvos svaigimas migrena, parestezija
Akių sutrikimai	nedažni	konjunktyvitas, sausa akis, sumažėjęs regos aštrumas
Ausų ir labirintų sutrikimai	nedažni	galvos sukimasis (vertigas)
Širdies sutrikimai	nedažni	palpitacija, tachikardija, bradikardija
Kraujagyslių sutrikimai	dažni nedažni	hipertenzija, padidėjęs kraujospūdis hipotenzija, karščio pylimas, paraudimas priplūdus kraujo, vaskulitas, sumažėjęs kraujospūdis
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	dažni nedažni	kosulys lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimas, bronchų spazmas, švokštimas, dusulys, gerklės gniaužimas
Virškinimo trakto sutrikimai	dažni nedažni	pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, dispepsija, opelės burnoje, aftinis stomatitas, vėmimas gastritas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	dažni	pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai, įskaitant padidėjusią transaminazių koncentraciją
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažni nedažni	išbėrimas (įskaitant dermatitą) polinkis kraujosruvoms, sausa oda, alopecija, niežėjimas, dilgėlinė, psoriazė, aknė (spuogai), eritema, hiperhidrozė

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	nedažni	artralgija, galūnės skausmas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	nedažni	amenorėja, menoragija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	dažni nedažni	nuovargis, astenija panašus į gripą negalavimas, padidėjęs kūno svoris

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Placebu kontroliuojamų abatacepto klinikinių tyrimų metu infekcijų, bent galimai susijusių su gydymu, nustatyta 22,7 % abataceptą ir 20,5 % placebo vartojusių pacientų.

Sunkių infekcijų, bent galimai susijusių su gydymu, nustatyta 1,5 % abataceptą ir 1,1 % placebo vartojusių pacientų. Sunkių infekcijų pobūdis abatacepto ir placebo grupėse buvo panašūs (žr. 4.4 skyrių).

Sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis (95 % PI) dvigubai aklų tyrimų metu abatacepto grupėje buvo 3,0 (2,3-3,8), placebo – 2,3 (1,5-3,3) per 100 pacientų metų.

Klinikinių tyrimų kumuliacinio periodo metu abataceptą vartojus 7044 pacientams 20 510 paciento metų, pasireiškė 2,4 sunkios infekcijos per 100 pacientų metų, jų pasireiškimo dažnis pamečiui buvo stabilus.

Piktybiniai navikai

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu piktybinių navikų diagnozuota 1,2 % (31 iš 2 653) abataceptą ir 0,9 % (14 iš 1 485) placebo vartojusių pacientų. Piktybinių navikų pasireiškimo dažnis vartojant abataceptą buvo 1,3 (0,9-1,9), o vartojant placebo – 1,1 (0,6-1,9) per 100 pacientų metų.

Kumuliacinio periodo metu abataceptą vartojus 7 044 pacientams 21 011 paciento metų (daugiau kaip 1000 pacientų jį vartojo bent 5 metus), per 100 pacientų metų pasireiškė 1,2 (1,1-1,4) piktybinio naviko, jų pasireiškimo dažnis pamečiui buvo stabilus.

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu dažniausiai diagnozuotas piktybinis navikas buvo nemelanominis odos vėžys. Nustatyta 0,6 (0,3-1,0) jo atvejo per 100 abataceptą vartojusių pacientų metų, 0,4 (0,1-0,9) – per 100 placebo vartojusių pacientų metų ir 0,5 (0,4-0,6) – per 100 pacientų metų kumuliacinio periodo metu.

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu dažniausiai diagnozuotas organo piktybinis navikas buvo plaučių vėžys. Nustatyta 0,17 (0,05-0,43) jo atvejo per 100 pacientų metų vartojant abataceptą, 0 – vartojant placebo ir 0,12 (0,08-0,17) – per 100 pacientų metų kumuliacinio periodo metu. Dažniausias hematologinis piktybinis navikas buvo limfoma. Nustatyta 0,04 (0-0,24) jos atvejo per 100 pacientų metų vartojant abataceptą, 0 – vartojant placebo ir 0,06 (0,03-0,1) – per 100 pacientų metų kumuliacinio periodo metu.

Su infuzija susijusios reakcijos

Ūminių su infuzija susijusių ūminių reiškinių (nepageidaujamų reakcijų per 1 val. nuo jos pradžios) septynių vartojimo į veną tyrimų (Nr. II, III, IV ir V, žr. 5.1 skyrių) bendrais duomenimis abatacepto

grupėje pasireiškė dažniau negu placebo (atitinkamai 5,2 % ir 3,7 %). Dažniausias (1-2 %) reiškinys abataceptą vartojusiems pacientams buvo svaigulys.

Ūminiai su infuzija susiję reiškiniai, pasireiškę $> 0,1$ % ir ≤ 1 % abataceptą vartojusių pacientų, buvo širdies ir plaučių sutrikimų simptomai (hipotenzija, sumažėjęs kraujospūdis, tachikardija, bronchų spazmas, dusulys), taip pat mialgija, pykinimas, eritema, paraudimas priplūdus kraujo, dilgėlinė, padidėjęs jautrumas, niežėjimas, gerklės gniaužimas, diskomfortas krūtinėje, šaltkrėtis, ekstravazacija infuzijos vietoje, skausmas infuzijos vietoje, patinimas infuzijos vietoje, su infuzija susijusi reakcija ir išbėrimas. Dauguma šių reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo.

Anafilaksija dvigubai aklo ir kumuliacinio periodų metu pasireiškė retai, padidėjęs jautrumas – nedažnai. Kitų reakcijų, galimai susijusių su padidėjusiu jautrumu šiam vaistui (hipotenzija, dilgėlinė ir dusulys) ir prasidėjusių per 24 val. nuo ORENCIA infuzijos, pasireiškė nedažnai.

Dėl ūminių su infuzija susijusių reakcijų gydymą teko nutraukti 0,3 % abataceptą ir 0,1 % placebo vartojusių pacientų.

Nepageidaujamos reakcijos lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams

Iš IV tyrime dalyvavusių, sergančių LOPL pacientų 37 vartojo abataceptą į veną, 17 – placebo. Vartojant abataceptą, LOPL sergantiems pacientams nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau negu vartojant placebo (atitinkamai 51,4 % ir 47,1 %). Kvėpavimo sistemos sutrikimų (paūmėjusi LOPL, dusulys) vartojant abataceptą pasireiškė dažniau negu vartojant placebo (atitinkamai 10,8 % ir 5,9 %). Vartojant abataceptą, LOPL sergantiems pacientams sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau negu vartojant placebo (atitinkamai 5,4 % ir 0 %). Tai buvo paūmėjusi LOPL (1 iš 37 pacientų, 2,7 %) ir bronchitas (1 iš 37 pacientų, 2,7 %).

Autoimuniniai procesai

Palyginus su placebo, autoantikūnų (pvz., prieš branduolius, prieš dsDNR) sintezės padidėjimo abataceptas nesukėlė.

Autoimuninių sutrikimų pasireiškimo dažnis dvigubai aklo periodo metu vartojant abataceptą buvo 8,8 (7,6-10,1), o vartojant placebo – 9,6 (7,9-11,5) per 100 pacientų metų. Kumuliacinio periodo metu jų dažnis vartojant abataceptą buvo 3,8 per 100 pacientų metų. Dažniausi su autoimuniniais sutrikimais susiję reiškiniai, atmetus tirtą indikaciją, kumuliacinio periodo metu buvo psoriazė, reumatoidiniai mazgeliai ir Sjogren sindromas.

Imunogeniškumas

3 985 reumatoidiniu artritu sirgusiems pacientams, vartojusiems abataceptą iki 8 metų, ELISA mėginiais tirti antikūnai prieš jo molekulę. Gydymo metu antikūnų prieš abataceptą susidarė 187 iš 3 877 pacientų (4,8 %). Iš 1 888 pacientų, tirtų dėl antikūnų prieš abataceptą nutraukus jo vartojimą (praėjus daugiau kaip 42 dienoms po paskutinės dozės), 103 (5,5 %) buvo serologiškai teigiami.

Mėginiai, kuriuose buvo patvirtintas jungimosi prie su citotoksinais T limfocitas susijusio antigeno-4 aktyvumas, buvo tiriami dėl neutralizuojančių antikūnų. 22 iš 48 pacientų, kurių duomenis buvo galima įvertinti, rastas reikšmingas neutralizuojantis aktyvumas. Galima klinikinė neutralizuojančių antikūnų susidarymo reikšmė nežinoma.

Apskritai aiškaus ryšio tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako ar nepageidaujamų reiškinų nebuvo. Vis dėlto pacientų, kuriems susidarė antikūnų, buvo per mažai kad būtų padarytos galutinės išvados. Imunogeniškumo analizės duomenys yra vaistui specifiški, todėl lyginti antikūnų susidarymo dažnį vartojant šį vaistą su jų susidarymo dažniu vartojant kitus vaistus negalima.

Su farmakologine grupe susijusi saugumo informacija

Abataceptas yra pirmasis selektyvus kostimuliacijos modulatorius. Klinikinių tyrimų duomenys, skirti šio vaisto ir infliksimabo santykiniam saugumui palyginti, apibendrinti 5.1 skyriuje.

Vaikų populiacija

Abatacepto poveikis pJIA sergantiems pacientams tirtas 2 klinikinių tyrimų (pJIA SC ir pJIA IV) metu. pJIA SC tyrime dalyvavo 46 pacientai 2-5 metų amžiaus kohortoje ir 173 pacientai – 6-17 metų amžiaus kohortoje. pJIA IV tyrime dalyvavo 190 pacientų 6-17 metų amžiaus kohortoje. Pirmųjų 4 mėn. trukmės atviru laikotarpiu bendras saugumo pobūdis šiems 409 pJIA sirgusiems pacientams buvo panašus kaip nustatytasis RA sergančių pacientų populiacijai, tačiau pJIA sirgusiems pacientams nustatyta tokių skirtumų:

- Dažna nepageidaujama reakcija: karščiavimas.
- Nedažnos nepageidaujamos reakcijos: hematurija, otitas (vidurinis ir išorinis).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

pJIA sirgusiems pacientams dažniausiai užfiksuoti nepageidaujami reiškiniai buvo infekcijos. Infekcijų rūšys buvo panašios į dažnai pastebimas ambulatoriškai gydomiems vaikams. Per pirmuosius 4 abatacepto vartojimo į veną ir po oda mėnesius 409 pacientams, sirgusiems pJIA, dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas (užfiksuotas 3,7 % pacientų) ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (2,9 % pacientų). Per pirmuosius 4 abatacepto vartojimo mėnesius užfiksuotos 2 sunkios infekcijos (vėjaraupiai ir sepsis).

Su infuzija susijusios reakcijos

Vienas iš 190 pJIA pacientų (0,5 %), vartojusių ORENCIA į veną, nutraukė vartojimą dėl chronologiškai nesekusių viena po kitos su infuzija susijusių reakcijų (bronchų spazmo ir dilgėlinės). Per A, B ir C laikotarpius ūminių su infuzija susijusių reakcijų dažnis buvo atitinkamai 4 %, 2 % ir 4 %, o jų pobūdis buvo panašus į pastebėtų suaugusiems.

Imunogeniškumas

pJIA sergantiems pacientams kartotinai leidžiant ORENCIA į veną, ELISA metodu tirti antikūnai prieš visą abatacepto molekulę arba jos CTLA-4 dalį. Abataceptu gydomų serologiškai teigiamų pacientų dalis A laikotarpiu buvo 0,5 % (1/189), B – 13 % (7/54), C – 12,8 % (19/148). Tarp pacientų, atsitiktinai parinktų vartoti placebo B laikotarpiu ir dėl to nutraukusių gydymą praėjus iki 6 mėn., serologiškai teigiamų buvo 40,7 % (22/54). Antikūnų prieš abataceptą paprastai būdavo randama trumpai, jų titras būdavo mažas. Ryšio tarp metotreksato nevartojimo kartu ir dažnesnės teigiamos serologinės būklės pacientams, B laikotarpį vartojusiems placebo, nenustatyta. Antikūnų buvimas nebuvo susijęs su nepageidaujamomis reakcijomis, infuzijos sąlygotomis reakcijomis, veiksmingumo ar abatacepto koncentracijos serume pokyčiais. Nė vienam iš 54 pacientų, pasitraukusių iš ORENCIA vartojusios grupės per iki 6 mėn. trukmės dvigubai maskuotą laikotarpį, o vėliau vėl pradėjusių vartoti ORENCIA, infuzijos sąlygotų reakcijų nepasireiškė.

Ilgalaikis tęstinis laikotarpis

pJIA tyrimų tęstiniu laikotarpiu (pJIA SC – 20 mėn. ir pJIA IV – 5 metų trukmės) saugumo pobūdis pJIA sirgusiems 6-17 metų amžiaus pacientams buvo panašus kaip nustatytasis suaugusiems. Vienam pacientui diagnozuota išsėtinė sklerozė pJIA IV tyrimo tęstiniu laikotarpiu. pJIA SC tyrimo 20 mėnesių pratęsimo laikotarpiu buvo pranešta apie vieną sunkią nepageidaujamą infekcijos reakciją (galūnių abscesą) 2–5 metų amžiaus kohortoje.

Ilgalaikio saugumo 2-5 metų amžiaus grupėje pJIA sergantiems pacientams duomenų gauta nedaug, tačiau turimi nerodo jokių papildomų saugumo problemų šiai jaunesnių vaikų populiacijai. pJIA SC tyrimo 24 mėnesių kumuliacinio periodo metu (4 mėnesių trumpas gydymo periodas plus 20 mėnesių pratęsimo laikotarpis) buvo pranešta apie didelę infekcijų dažnį 2–5 metų amžiaus kohortoje (87,0 %) lyginant su praneštomis 6–17 metų amžiaus kohortoje (68,2 %). Dažniausiai tai įvyko dėl nesunkių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų 2–5 metų kohortoje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Buvo skiriamos iki 50 mg/kg dozės. Aiškaus toksinio poveikio nepasireiškė. Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar nepasireiškė nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir skirti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA24.

Abataceptas yra sulietas baltymas, kurį sudaro su žmogaus citotoksiniiais T limfocitais susijusio antigeno-4 (CTLA-4) ekstraląstelinis domenas, prijungtas prie žmogaus imunoglobulino G1 (IgG1) modifikuoto Fc fragmento. Abataceptas gaminamas rekombinacinės DNR technologijos būdu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Veikimo mechanizmas

Abataceptas selektyviai moduliuoja esminę reikšmę turintį kostimuliacinį signalą, būtiną CD28 ekspresiją turinčių T limfocitų pilnam suaktyvėjimui. Pilnam T limfocitų suaktyvėjimui būtini 2 signalai, kuriuos duoda antigenus pateikiančios ląstelės: T ląstelės receptoriaus atliekamas specifinio antigeno atpažinimas (signalas Nr. 1) ir kostimuliacijos signalas. Pagrindinis kostimuliacijos kelias - CD80 ir CD86 molekulių ant antigenus pateikiančių ląstelių paviršiaus prisijungimas prie T limfocitų CD28 receptorių (signalas Nr. 2). Abataceptas, specifiskai prisijungęs prie CD80 ir CD86, selektyviai slopina šį kostimuliacijos kelią. Tyrimų duomenimis, naiviųjų T limfocitų atsaką abataceptas veikia stipriau negu atminties T limfocitų.

In vitro ir su gyvūnų modeliais atlikti tyrimai parodė, kad abataceptas moduliuoja nuo T limfocitų priklausomą antikūnų atsaką ir uždegimą. *In vitro* abataceptas silpnina žmogaus T limfocitų aktyvumą (tai nustatyta pagal sumažėjusią proliferaciją ir citokinų gamybą). Abataceptas mažina antigenui specifinių TNF α , interferono- γ ir interleukino-2 sintezę T limfocituose.

Farmakodinaminis poveikis

Abataceptą vartojusiems pacientams nustatytas su doze susijęs tirpių interleukino-2 receptorių (T limfocitų aktyvacijos žymeklis), interleukino-6 (sergant reumatoidiniu artritu, jį gamina suaktyvėję sinovijos makrofagai ir panašios į fibroblastus sinovijos ląstelės), reumatoidinio faktoriaus (plazmocitų gaminami antikūnai) ir C-reaktyvaus baltymo (jis susidaro ūminėje uždegimo fazėje) koncentracijos serume sumažėjimas. Be to, sumažėjo matriks metaloproteinazės-3, kuri sukelia kremzlės ir audinių remodeliaciją, ir TNF α koncentracija serume.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas suaugusiems, sergantiems reumatoidiniu artritu

Į veną leidžiamo abatacepto veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant atsitiktinės atrankos, dvigubai aklus, placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus su suaugusiais pacientais, kurie sirgo aktyviu reumatoidiniu artritu, diagnozuotu pagal Amerikos Reumatologijos kolegijos (ACR) kriterijus. Į I, II, III, V ir VI tyrimus buvo įtraukiami tik tie pacientai, kurie randomizacijos dieną

turėjo bent 12 skausmingų ir 10 patinusių sąnarių. Įtraukiant pacientus į IV tyrimą, į skausmingų ar patinusių sąnarių skaičių nebuvo atsižvelgiama.

I, II ir V tyrimų metu buvo lyginami abatacepto ir placebo veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems metotreksato poveikis buvo nepakankamas (tą pačią metotreksato dozę jie vartojo toliau). Be to, V tyrimo metu buvo lyginamas abatacepto arba infliksimabo ir placebo veiksmingumas bei saugumas. III tyrimo metu vertintas abatacepto veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems TNF inhibitoriaus poveikis buvo nepakankamas (TNF inhibitoriaus vartojimas būdavo nutraukiamas iki įtraukimo į tyrimą, o kitų LEMVNR vartojimas buvo leidžiamas). Pagrindinis IV tyrimo vertinimo objektas buvo saugumas aktyviu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems, nepaisant tolesnio nebiologinių ir (arba) biologinių LEMVNR vartojimo, reikėjo papildomo gydymo (visų iki įtraukimo į tyrimą vartotų LEMVNR vartojimas tęstas toliau). VI tyrimo metu vertintas abatacepto veiksmingumas ir saugumas ankstyvuojų (ligos trukmė – ≤ 2 metai) eroziniu reumatoidiniu artritu sirgusiems anksčiau metotreksato nevartojusiems pacientams, kurių reumatoidinio faktoriaus (RF) ir (arba) anticiklinio citrulininto peptido-2 (anti-CCP2) mėginys buvo teigiamas. Šie pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti abataceptą ir metotreksatą arba metotreksatą ir placebo. Tyrimo SC-II metu lygintas abatacepto ir adalimumabo santykinis veiksmingumas ir saugumas gydant vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu sergančius pacientus, jei anksčiau metotreksatas reikiamo atsako nesukėlė. Šių abiejų vaistinių preparatų buvo leidžiama po oda (be įsotinimo dozės į veną), kartu su abiem preparatais skirta metotreksato. SC-III tyrimo metu buvo lyginamas po oda leidžiamo abatacepto (vartojamo kartu su metotreksatu arba monoterapijai) ir metotreksato monoterapijos remisiją sukeliantis poveikis po 12 gydymo mėnesių bei galimas remisijos palaikymas nevartojant vaistinių preparatų po visiško vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo suagusiems metotreksato anksčiau nevartojusiems pacientams, kurie sirgo labai aktyviu ankstyvuojų reumatoidiniu artritu (vidutinis DAS28-CRP-CRB rodiklis 5,4; vidutinė simptomų trukmė mažiau kaip 6,7 mėnesio) ir kuriems buvo blogą prognozę (greitą ligos progresavimą) rodančių veiksmų (pvz., buvo anti-citrulininto baltymo antikūnų [ACBA+], nustatytų anti-CCP2 testu, ir (arba) RF+, sąnario erozijų ligos pradžioje).

I tyrimo metu pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti 2 ar 10 mg/kg abatacepto arba placebo 12 mėn. II, III, IV ir VI tyrimų metu pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti fiksuotą abatacepto dozę (apie 10 mg/kg) arba placebo. Vartojimo trukmė II, IV ir VI tyrimų metu buvo 12 mėn., III tyrimo metu - 6 mėn. Abatacepto dozė mažiau kaip 60 kg sveriantiems pacientams buvo 500 mg, sveriantiems 60-100 kg - 750 mg, sveriantiems daugiau kaip 100 kg - 1 000 mg. V tyrimo metu pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti tokia pačią fiksuotą abatacepto dozę, 3 mg/kg infliksimabo arba placebo (vartojimo trukmė - 6 mėn.). Abatacepto ir infliksimabo grupių pacientai paskui tęsė V tyrimą dar 6 mėn.

I, II, III, IV, V, VI, SC-II ir SC-III tyrimų metu stebėti atitinkamai 339, 638, 389, 1 441, 431, 509, 646 ir 351 suaugęs pacientas.

Klinikinis atsakas

ACR atsakas

Procentas abataceptą vartojusių pacientų, kuriems pasireiškė ACR 20, 50 ir 70 atsakas II tyrimo metu (jiems metotreksato poveikis buvo nepakankamas), III tyrimo metu (jiems TNF inhibitoriaus poveikis buvo nepakankamas) ir VI tyrimo metu (jie anksčiau metotreksato nevartojo), pateikiamas 3 lentelėje.

II ir III tyrimų metu pavartojus pirmą abatacepto dozę nustatytas statistikai reikšmingai palankesnis ACR 20 atsakas negu pavartojus placebo (diena 15). VI tyrimo metu statistikai reikšmingai geresnis ACR 20 atsakas abatacepto ir metotreksato derinį vartojusiems pacientams (palyginus su vartojusiais metotreksatą ir placebo) pastebėtas po 29 dienų ir išliko visą tyrimo laikotarpį. II tyrimo metu 43 % pacientų po 6 mėn. nepasireiškęs ACR 20 atsakas pasireiškė po 12 mėn.

3 lentelė Klinikinis atsakas kontroliuojamų tyrimų metu

Pacientų procentas						
	MTX nevartoję		Nepakankamas atsakas į MTX		Nepakankamas atsakas į TNF inhibitorių	
	VI tyrimas		II tyrimas		III tyrimas	
Atsako dažnis	Abataceptas ^a + MTX n = 256	Placebas + MTX n = 253	Abataceptas ^a + MTX n = 424	Placebas + MTX n = 214	Abataceptas ^a + LEMVNR ^b n = 256	Placebas + LEMVNR ^b n = 133
ACR 20						
15 diena	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %
3 mėn.	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %
6 mėn.	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %
12 mėn.	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d
ACR 50						
3 mėn.	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %
6 mėn.	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %
12 mėn.	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d
ACR 70						
3 mėn.	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %
6 mėn.	32 % [†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %
12 mėn.	43 % [‡]	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d
Esminis klinikinis atsakas^c	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d
DAS28-CRB remisija^e						
6 mėn.	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA
12 mėn.	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, lyginant abataceptą su placebo.

** p < 0,01, lyginant abataceptą su placebo.

***p < 0,001, lyginant abataceptą su placebo.

[†] p < 0,01, abataceptas ir MTX lyginant su MTX ir placebo.

[‡] p < 0,001, abataceptas ir MTX lyginant su MTX ir placebo.

^{††} p < 0,05, abataceptas ir MTX lyginant su MTX ir placebo.

^a Fiksuota dozė (apie 10 mg/kg, žr. 4.2 skyrių).

^b Tarp kartu vartotų LEMVNR buvo vienas ar keli iš šių vaistų: metotreksatas, chlorochinas / hidroksichlorochinas, sulfasalazinas, leflunomidai, azatioprinai, aukso preparatai, anakinra.

^c Esminiu klinikiu atsaku laikytas ACR 70 atsakas nepertraukiamą 6 mėn. laikotarpį.

^d Po 6 mėn. pacientams suteikta galimybė dalyvauti atvirame tyrime.

^e DAS28-CRB remisija apibrėžiama kaip DAS28-CRB rodiklis < 2,6.

Tęsiant I, II, III ir VI tyrimus atviru būdu, ilgalaikis ir stabilus ACR 20, 50 ir 70 atsakas stebėtas atitinkamai po 7, 5, 5 ir 2 abatacepto vartojimo metų. I tyrimo metu po 7 metų įvertinus ACR atsaką 43 pacientams, 72 % nustatytas ACR 20 atsakas, 58 % – ACR 50 atsakas ir 44 % – ACR 70 atsakas. II tyrimo metu po 5 metų įvertinus ACR atsaką 270 pacientų, 84 % nustatytas ACR 20 atsakas, 61 % – ACR 50 atsakas ir 40 % – ACR 70 atsakas. III tyrimo metu po 5 metų įvertinus ACR atsaką 91 pacientui, 74 % nustatytas ACR 20 atsakas, 51 % – ACR 50 atsakas ir 23 % – ACR 70 atsakas.

VI tyrimo metu po 2 metų įvertinus ACR atsaką 232 pacientams, 85 % nustatytas ACR 20 atsakas, 74 % – ACR 50 atsakas ir 54 % – ACR 70 atsakas.

Kiti reumatoidinio artrito aktyvumo rodikliai, neįtraukti ACR atsako kriterijus (pvz., stingulys rytą), taip pat parodė geresnį pagerėjimą abatacepto grupėje negu placebo.

DAS28 atsakas

Ligos aktyvumas taip pat buvo vertinamas pagal ligos aktyvumo rodiklį 28 (*Disease Activity Score 28*). II, III, V ir VI tyrimų metu, palyginus su placebo ar lyginamojo gydymo grupe, nustatytas reikšmingas DAS pagerėjimas.

VI tyrimo, kuriame dalyvavo tik suaugusieji, metu po vienerių metų remisija pagal DAS28 (CRB) kriterijų (rodiklis < 2,6) pasireiškė reikšmingai didesnei abatacepto ir MTX grupės pacientų daliai (41 %) negu MTX ir placebo grupės pacientų daliai (23 %). Abatacepto grupės pacientams po vienerių metų pasiektas atsakas išliko ir per antruosius metus.

Pacientus, kuriems VI tyrimo metu po 2 metų buvo pasireiškusi remisija (DAS 28, ENG < 2,6), po bent 1 metus trukusio abatacepto vartojimo buvo leista įtraukti į VI tyrimo potyrimį. Jo metu 108 asmenys buvo atsitiktinai santykiu 1:1 parinkti dvigubai maskuotam 10 mg/kg (ABA 10) arba 5 mg/kg (ABA 5) abatacepto dozės vartojimui. Po 1 metų trukmės gydymo įvertinus remisijos išlikimą pagal ligos atkryčio buvimą ar nebuvimą, nustatytas panašus laikotarpis iki ligos atkryčio ir panaši ligos atkrytį patyrusių pacientų dalis abejose grupėse.

V tyrimas (abataceptas arba infliksimabas palyginus su placebo)

Abatacepto ar infliksimabo saugumui ir veiksmingumui (palyginus su placebo) įvertinti atliktas atsitiktinės atrankos dvigubai aklas tyrimas. Į jį įtraukti pacientai, kuriems metotreksato poveikis buvo nepakankamas (V tyrimas). Pagrindinis gydymo veiksmingumo rodiklis buvo vidutinis ligos aktyvumo pokytis 6 mėn. vartojus abataceptą ir placebo. Vėliau dvigubai aklu būdu vertintas abatacepto ir infliksimabo saugumas ir veiksmingumas po 12 mėn. Placebu kontroliuojamoje tyrimo dalyje po 6 mėn. didesnis ($p < 0,001$) pagerėjimas pagal DAS28 stebėtas vartojant abataceptą ir vartojant infliksimabą negu vartojant placebo. Abatacepto ir infliksimabo grupėse gauti duomenys buvo panašūs. ACR atsakas V tyrimo metu atitiko vertinant DAS28 rodiklį gautus duomenis. Po 12 mėn. nustatyta, kad abataceptą vartojusių pacientų būklė dar labiau pagerėjo. Per 6 mėn. infekcija kaip nepageidaujamas reiškinys nustatyta 48,1 % (75), 52,1 % (86) ir 51,8 % (57), sunki infekcija – 1,3 % (2), 4,2 % (7) ir 2,7 % (3) atitinkamai abatacepto, infliksimabo ir placebo grupių pacientų. Per 12 mėn. infekcija kaip nepageidaujamas reiškinys nustatyta 59,6 % (93) ir 68,5 % (113), sunki infekcija – 1,9 % (3) ir 8,5 % (14) atitinkamai abatacepto ir infliksimabo grupių pacientų. Šio tyrimo atvirojo laikotarpio metu gauti duomenys apie abatacepto veiksmingumo išlaikymą asmenims, nuo pradžių atsitiktinai parinktiems vartoti abataceptą bei iš pradžių vartojusiems infliksimabą, kuris vėliau buvo pakeistas abataceptu. Pacientų, nuo pradžių vartojusių abataceptą, vidutinis DAS28 rodiklis, palyginus su buvusiu iki gydymo, 365-ą dieną buvo sumažėjęs 3,06, šis sumažėjimas išliko iki 729-os dienos (buvo 3,34). Pacientų, iš pradžių vartojusių infliksimabą, kuris vėliau buvo pakeistas abataceptu, vidutinis DAS28 rodiklis, palyginus su buvusiu iki gydymo, 729-ą dieną buvo sumažėjęs 3,29, 365-ą – 2,48.

Tyrimas SC-II abatacepto ir adalimumabo poveikiui palyginti

Atliktas atsitiktinės atrankos, iš vienos (tyrėjo) pusės aklas, ne prastesnio poveikio tyrimas SC-II, skirtas palyginti 1 kartą per savaitę po oda leidžiamo abatacepto (be įsotinimo dozės į veną) bei kas 2 savaitės po oda leidžiamo adalimumabo saugumą ir veiksmingumą (kartu su abiem preparatais skiriant MTX) po neveiksmingo gydymo vien metotreksatu. Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį, po 12 gydymo mėnesių nustatytas ne prastesnis ACR 20 atsakas (iš anksto nustatyta riba buvo 12 %): jis pasireiškė 64,8 % (206 iš 318) abatacepto po oda ir 63,4 % (208 iš 328) adalimumabo po oda vartojusių pacientų. Skirtumas tarp grupių buvo 1,8 % (95 % pasikliautinis intervalas [PI] – nuo -5,6 iki 9,2). Atsakas abejų grupių pacientams visą 24 mėn. gydymo laikotarpį buvo panašus. Atitinkamas ACR 20 rodiklis praėjus 24 mėn. abatacepto po oda vartojusiems pacientams buvo 59,7 % (190 iš 318), o vartojusiems adalimumabo po oda – 60,1 % (197 iš 328). Atitinkami ACR 50 ir ACR 70 rodikliai po 12 ir 24 mėnesių buvo nuoseklūs ir abejose grupėse panašūs. Koreguotas vidutinis DAS28

CRP pokytis, palyginus su pradiniu (skliausteliuose nurodyta standartinė paklaida), po 24 mėn. abatacepto po oda vartojusiems pacientams buvo -2,35 (0,08) (95 % PI nuo -2,51 iki -2,19), o vartojusiems adalimumabo po oda buvo -2,33 (0,08) (95 % PI nuo -2,50 iki -2,17); šie pokyčiai laikui bėgant išliko panašūs. Po 24 mėn. 50,6 % (127 iš 251) (95 % PI nuo 44,4 iki 56,8) abatacepto ir 53,3 % (130 iš 244) (95 % PI – nuo 47,0 iki 59,5) adalimumabo vartojusių pacientų buvo pasiekę DAS 28 < 2,6. Abatacepto po oda ir adalimumabo po oda vartojusių pacientų grupėse rodiklių, palyginus su pradiniais, gerėjimas pagal HAQ-DI skalę po 24 mėn. ir laikui bėgant taip pat buvo panašus.

Saugumas ir struktūriniai pažeidimai buvo įvertinti po 1 ir 2 metų. Sprendžiant pagal nepageidaujamas reakcijas, bendras abiejų grupių pacientų 24 mėnesių trukmės gydymo saugumo pobūdis buvo panašus. Per 24 mėnesius nepageidaujamų reakcijų patyrė 41,5 % (132 iš 318) ir 50 % (164 iš 328), o sunkių nepageidaujamų reakcijų – 3,5 % (11 iš 318) ir 6,1 % (20 iš 328), atitinkamai, abatacepto ir adalimumabo vartojusių pacientų. Per 24 mėnesius abatacepto vartojimą nutraukė 20,8 % (66 iš 318), adalimumabo – 25,3 % (83 iš 328) pacientų.

SC-II tyrimo metu per 24 gydymo mėnesius sunkių infekcijų užfiksuota 3,8 % (12 iš 318) pacientų, kuriems 1 kartą per savaitę po oda leista abatacepto, tačiau nė vienam iš jų dėl to nereikėjo nutraukti gydymo. Kas 2 savaites po oda leisto adalimumabo grupėje per tą patį laikotarpį tokių infekcijų užfiksuota 5,8 % (19 iš 328) pacientų, 9 iš jų gydymą dėl to teko nutraukti.

Lokalių reakcijų injekcijos vietoje dažnis abatacepto po oda ir adalimumabo po oda vartojusiems pacientams per 12 mėn. buvo atitinkamai 3,8 % (12 iš 318) ir 9,1 % (30 iš 328) ($p = 0,006$), o per 24 mėn. – 4,1 % (13 iš 318) ir 10,4 % (34 iš 328). Per 2 tyrimo metus 3,8 % (12 iš 318) abatacepto po oda ir 1,5 % (5 iš 328) adalimumabo po oda vartojusių pacientų pasireiškė nuo lengvų iki vidutinio sunkumo autoimuninių sutrikimų, pvz., psoriazė, Raynaud fenomenas, mazginė eritema.

Tyrimas SC-III (remisijos sukėlimas metotreksatu anksčiau negydytiems RA sergantiems pacientams)
Tai buvo atsitiktinių imčių dvigubai koduotas tyrimas, kurio metu lygintas po oda leidžiamo abatacepto, vartojamo kartu su metotreksatu (abataceptas + MTX), po oda leidžiamo abatacepto monoterapijos ir metotreksato monoterapijos (MTX grupė) remisiją sukeliantis poveikis po 12 gydymo mėnesių bei remisijos palaikymas nevartojant vaistinių preparatų po visiško vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo suaugusiems metotreksato anksčiau nevartojusiems pacientams, kurie sirgo labai aktyviu ankstyvuojančiu reumatoidiniu artritu ir kuriems buvo blogą prognozę rodančių veiksnių. Visiškas vaistinių preparatų vartojimo nutraukimas sukėlė remisijos išnykimą (ligos aktyvumo atsinaujinimą) daugumai pacientų visose trijose gydymo grupėse (vartojant abatacepto kartu su metotreksatu, vien abatacepto arba vien metotreksato) (4 lentelė).

4 lentelė. Remisijos dažnis gydymo vaistiniais preparatais pabaigoje bei vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo fazėse SC-III tyrimo metu

Pacientų skaičius	Abataceptas po oda+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abataceptas po oda n = 116
Dalis atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų, kuriems po 12 gydymo mėnesių buvo sukurta remisija			
DAS28-remisija ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Šansų santykis (95 % PI), plg. su MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
P rodmuo	0,010	N/A	N/A
SDAI klinikinė remisija ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Apskaičiuotasis skirtumas (95 % PI), plg. su MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean klinikinė remisija	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Apskaičiuotasis skirtumas (95 % PI), plg. su MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)

Pacientų skaičius	Abataceptas po oda+	MTX	Abataceptas po oda
	MTX n = 119	MTX n = 116	oda n = 116
Dalis atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų, kuriems remisija buvo po 12 gydymo ir po 18 mėnesių (6 mėnesius po visiško vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo)			
DAS28-remisija ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Šansų santykis (95 % PI), plg. su MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
P rodmuo	0,045	N/A	N/A

^a Remisija, apibrėžiama remiantis DAS28 (DAS28-CRB < 2,6)

^b SDAI kriterijai (SDAI ≤ 3,3)

SC-III tyrimo metu saugumo savybės trijose gydymo grupėse (abatacepto ir MTX derinio, abatacepto monoterapijos ir MTX grupėse) apskritai buvo panašios. 12 mėnesių gydymo laikotarpiu apie nepageidaujamas reakcijas pranešta atitinkamai 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) ir 44,0 % (51/116), apie sunkias nepageidaujas reakcijas – 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) ir 0,9 % (1/116) pacientų trijose gydymo grupėse. Apie sunkias infekcijas pranešta 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) ir 0 % (0/116) pacientų.

Radiografinis atsakas

Sąnarių struktūros pažeidimas stebėtas radiografijos būdu 2 metus II ir VI tyrimų metu. Duomenys vertinti naudojant Genant modifikuotą bendrą Sharp rodiklį (Genant-modified total Sharp score, TSS) ir jo komponentus, erozijos rodiklį ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo (JSN) rodiklį.

II tyrimo metu bazinio TSS mediana abataceptą vartojusiems pacientams buvo 31,7, vartojusiems placebo – 33,4. Po 12 mėn. gydymo nustatyta, kad abatacepto ir metotreksato derinys sulėtino struktūros pažeidimo progresavimą labiau negu placebo ir metotreksato (žr. 5 lentelę). Pacientams, kurie buvo atsitiktinai parinkti vartoti abataceptą, struktūros pažeidimas antraisiais metais progresavo reikšmingai lėčiau negu pirmaisiais ($p < 0,0001$). Visi asmenys, po vienerių metų dvigubai aklo gydymo įtraukti į ilgalaikę tęstinę tyrimo fazę, vartojo abataceptą, ir 5 metus buvo tiriamas jų ligos radiografinis progresavimas. Duomenų analizė atlikta stebimosios analizės būdu pagal vidutinį bendrojo rodiklio pokytį po ankstesnio kasmetinio apsilankymo. Pacientų, iš pradžių atsitiktinai parinktų vartoti abatacepto ir MTX derinį bei placebo ir MTX derinį, šio rodiklio vidutinis pokytis buvo atitinkamai 0,41 ir 0,74 nuo 1 iki 2 metų ($n = 290, 130$), 0,37 ir 0,68 – nuo 2 iki 3 metų ($n = 293, 130$), 0,34 ir 0,43 – nuo 3 iki 4 metų ($n = 290, 128$) bei 0,26 ir 0,29 ($n = 233, 114$) – nuo 4 iki 5 metų.

5 lentelė Vidutiniai radiografiniai pokyčiai II tyrimo metu per 12 mėn.

Parametras	Abataceptas / MTX n = 391	Placebas / MTX n = 195	p ^a
Bendras Sharp rodiklis	1,21	2,32	0,012
Erozijos rodiklis	0,63	1,14	0,029
JSN rodiklis	0,58	1,18	0,009

^a Neparametrinės analizės duomenimis.

VI tyrimo metu abataceptą ir metotreksatą vartojusių pacientų vidutinis BSR pokytis po 12 mėn. buvo reikšmingai mažesnis negu vartojusių metotreksatą ir placebo. Po 12 mėn. ligos progresavimo nenustatyta ($TSS \leq 0$) 61 % (148/242) abataceptą ir metotreksatą bei 53 % (128/242) metotreksatą ir placebo vartojusių pacientų. Struktūriniai pažeidimai nuolat (24 mėn.) abataceptą ir metotreksatą vartojusiems pacientams progresavo mažiau negu tiems, kurie pirmuosius 12 mėn. vartojo metotreksatą ir placebo, o vėlesnius 12 mėn. – abataceptą ir metotreksatą. Iš pacientų, įtrauktų į atvirą

12 mėn. tyrimo laikotarpį, ligos progresavimo nenustatyta 59 % (125/213) tų, kurie nuolat vartojo abataceptą ir metotreksatą bei 48 % (92/192) tų, kurie iš pradžių vartojo metotreksatą, o paskui – jo derinį su abataceptu.

SC-III tyrimo metu sąnarių struktūros pažeidimas vertintas atliekant magnetinio rezonanso tyrimą (MRT). Abatacepto ir MTX derinio grupėje, palyginti su MTX grupe, sąnarių struktūros pažeidimas progresavo lėčiau, tai parodė vidutinis skirtumas tarp abatacepto ir MTX derinio bei MTX grupių (6 lentelė).

6 lentelė. MRT struktūros ir uždegimo rodikliai SC-III tyrimo metu

Vidutinis skirtumas tarp abatacepto po oda ir MTX derinio bei MTX grupių po 12 mėnesių (95 % PI)*

MRT erozijos rodiklis	-1,22 (-2,20, -0,25)
MRT osteito/kaulo edemos rodiklis	-1,43 (-2,68, -0,18)
MRT sinovito rodiklis	-1,60 (-2,42, -0,78)

* n = 119 vartojant abatacepto po oda + MTX; n = 116 vartojant MTX

Fizinės funkcijos atsakas

Fizinės funkcijos pagerėjimas II, III, IV, V ir VI tyrimų metu buvo vertinamas pagal Sveikatos būklės vertinimo klausimyno neįgalumo rodiklį (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI), I tyrimo metu – pagal modifikuotą HAQ-DI. II, III ir VI tyrimų duomenys pateikiami 7 lentelėje.

7 lentelė Fizinės funkcijos pagerėjimas kontroliuojamų tyrimų metu

	MTX nevartoję		Nepakankamas atsakas į MTX		Nepakankamas atsakas į TNF inhibitorių	
	VI tyrimas		II tyrimas		III tyrimas	
	Abataceptas ^a + MTX	Placebas + MTX	Abataceptas ^a + MTX	Placebas + MTX	Abataceptas ^a + LEMVNR ^b	Placebas + LEMVNR ^b
HAQ ^c neįgalumo rodiklis						
Iki gydymo (vidurkis)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Vidutinis pagerėjimas palyginus su pradine būkle						
6 mėn.	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 mėn.	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e

HAQ ^c neįgalumo rodiklis	MTX nevartoję		Nepakankamas atsakas į MTX		Nepakankamas atsakas į TNF inhibitorių	
	VI tyrimas		II tyrimas		III tyrimas	
	Abataceptas ^a + MTX	Placebas + MTX	Abataceptas ^a + MTX	Placebas + MTX	Abataceptas ^a + LEMVNR ^b	Placebas + LEMVNR ^b
Pacientų, kuriems pasireiškė kliniškai reikšmingas pagerėjimas, dalis ^d						
6 mėn.	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
12 mėn.	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

***p < 0,001, lyginant abataceptą su placebo.

[†] p < 0,05, lyginant abatacepto ir MTX derinį su MTX ir placebo deriniu.

^a Fiksuota dozė (apie 10 mg/kg, žr. 4.2 skyrių).

^b Tarp kartu vartotų LEMVNR buvo vienas ar keli iš šių vaistų: metotreksatas, chlorochinas / hidroksichlorochinas, sulfasalazinas, leflunomidas, azatioprinas, aukso preparatai, anakinra.

^c Sveikatos vertinimo klausimynas: geriausias rodiklis - 0, blogiausias - 3. 20 klausimų, 8 kategorijos: apsirengimas ir savęs prisižiūrėjimas, atsikėlimas, valgymas,ėjimas, higiena, tiesimas, spaudimas ir aktyvumas.

^d HAQ-DI sumažėjimas ≥ 0,3 palyginus su baziniu.

^e Po 6 mėn. pacientams suteikta galimybė dalyvauti atviraime tyrime.

II tyrimo metu skaičiuojant pacientus, kuriems po 12 mėn. nustatytas kliniškai reikšmingas pagerėjimas, 88 % atsakas išliko ir po 18 mėn., 85 % - ir po 24 mėn. Tęsiant I, II, III ir VI tyrimus atviru būdu, anksčiau nustatytas fizinės funkcijos pagerėjimas išliko atitinkamai 7, 5, 5 ir 2 metus.

SC-III tyrimo metu dalis pacientų, kuriems pasireiškė HAQ atsakas, vertintas kaip kliniškai reikšmingas fizinės funkcijos pagerėjimas (HAQ-D1 rodiklio sumažėjimas nuo pradinio rodmenų ≥ 0,3), po 12 mėnesių buvo didesnė abatacepto ir MTX derinio grupėje, palyginti su MTX grupe (atitinkamai 65,5 %, palyginti su 44,0 %; skirtumas tarp grupių, lyginant su MTX grupe, 21,6 % [95 % PI: 8,3, 34,9]).

Su sveikatos būkle susiję rodikliai ir gyvenimo kokybė

Su sveikatos būkle susijusi gyvenimo kokybė vertinta naudojant SF-36 klausimyną I, II ir III tyrimų metu po 6 mėn. bei I ir II tyrimų metu - po 12 mėn. Šių tyrimų metu kliniškai ir statistiškai reikšmingas pagerėjimas abatacepto grupėje palyginus su placebo grupe nustatytas vertinant visas 8 SF-36 sritis (4 fizinės sritys - fizinė funkcija, fizinis vaidmuo, skausmas, bendra sveikatos būklė ir 4 psichinės sritys - gyvybingumas, socialinė funkcija, emocinis vaidmuo, psichinė sveikata), taip pat apibendrintą fizinį komponentą (Physical Component Summary, PCS) ir apibendrintą psichinį komponentą (Mental Component Summary, MCS). VI tyrimo metu po 12 mėn. abatacepto ir metotreksato derinio grupės pacientams nustatytas pagerėjimas pagal PCS ir MCS palyginus su metotreksato ir placebo derinio grupe išliko 2 stebėjimo metus.

VII tyrimas: abatacepto saugumas pasišalinus arba nepasišalinus iš organizmo anksčiau vartotiems TNF inhibitoriams

Atliktas atviras papildomo abatacepto vartojimo kartu su nebiologiniais LEMVNR tyrimas (VII tyrimas). Jame dalyvavo aktyviu reumatoidiniu artritu sirgę pacientai, kurių organizmo reakcija į vartotų (pasišalinimo iš organizmo laikotarpis – bent 2 mėn., n = 449) arba vartojamų (be pasišalinimo iš organizmo laikotarpio, n = 597) TNF inhibitorių poveikį buvo nepakankama. Pagrindiniai rodikliai (nepageidaujamų reiškinių dažnis, sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis ir vartojimo nutraukimų dėl nepageidaujamų reiškinių skaičius per 6 gydymo mėnesius) TNF inhibitorių vartojusiems ir jų vartojantiems pacientams buvo panašūs, taip pat panašūs buvo sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas psoriazinio artritu sergantiems suaugusiems

Abatacepto veiksmingumas ir saugumas suaugusiems (18 metų ir vyresniems) pacientams vertintas dviejų atsitiktinės atrankos dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų tyrimų PsA-I ir PsA-II metu. Į juos įtraukti pacientai sirgo aktyviu PsA (bent 3 sąnariai buvo patinę ir bent 3 – skausmingi) nepaisant ankstesnio LEMVNR vartojimo ir turėjo bent vieną diagnostinį ne mažesnio kaip 2 cm skersmens psoriazinį odos pažeidimą.

PsA-I tyrimo metu 170 pacientų dvigubai koduotu būdu buvo leidžiama placebo arba abatacepto į veną 1, 15 ir 29 dienomis bei paskui kas 28 dienas 24 savaites, vėliau atviruoju būdu jiems buvo leidžiama 10 mg/kg abatacepto į veną kas 28 dienas. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti vartoti placebo, 3 mg/kg abatacepto, 10 mg/kg abatacepto arba dvi abatacepto dozes po 30 mg/kg ir paskui po 10 mg/kg (be gydymo keitimo galimybės dėl neveiksmingumo) 24 savaites, vėliau atviruoju būdu jiems buvo leidžiama po 10 mg/kg abatacepto į veną kas mėnesį. Šio tyrimo metu pacientams buvo leidžiama kartu vartoti nuolatinę metotreksato, mažą (atitinkančią ≤ 10 mg prednizono) kortikosteroido dozę ir (arba) NVNU.

PsA-II tyrimo metu 424 pacientai buvo santykiu 1:1 atsitiktinai atrinkti leisti po oda placebo arba 125 mg abatacepto (be įsotinimo dozės) dvigubai koduotu būdu kas savaitę 24 savaites, paskui jiems buvo leidžiama po 125 mg abatacepto po oda kas savaitę atviruoju būdu. Šio tyrimo metu pacientams buvo leidžiama kartu vartoti nuolatinę metotreksato, sulfasalazino, leflunomido arba hidroksichlorokvino dozę, mažą (atitinkančią ≤ 10 mg prednizono) kortikosteroido dozę ir (arba) NVNU. Pacientai, kuriems patinusių ar skausmingų sąnarių skaičius, palyginus su pradiniu, nesumažėjo bent 20 % per 16 savaičių, buvo pervedami į atvirąjį kas savaitę po oda leidžiamo 125 mg abatacepto po oda kas savaitę periodą nebuvo įtraukti.

Pagrindinė abiejų tyrimų PsA-I ir PsA-II vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kurie buvo pasiekę ACR 20 atsaką po 24 savaičių (169 dienų).

Klinikinis atsakas

Požymiai ir simptomai

Procentas pacientų, pasiekusių ACR 20, 50 ir 70 atsaką vartojant rekomenduojamą abatacepto dozę tyrimų PsA-I (10 mg/kg į veną) ir PsA-II (125 mg po oda) metu, procentinė dalis pateikiamas 8 lentelėje toliau.

8 lentelė Dalis pacientų, kurie tyrimų PsA-I ir PsA-II metu buvo pasiekę ACR atsakus po 24 savaičių

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	10 mg/kg abatacepto į veną N = 40	Place- bas N = 42	Apskaičiuotas skirtumas (95 % PI)	125 mg abatacepto po oda N = 213	Placebas N = 211	Apskaičiuotas skirtumas (95 % PI)
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)

* $p < 0,05$ plg. su placebo. ACR 50 ir ACR 70 – p reikšmė neskaičiuota.

^a 37 % pacientų anksčiau vartojo TNF inhibitorių.

^b 61 % pacientų anksčiau vartojo TNF inhibitorių.

^c Pacientai, kuriems patinusių ar skausmingų sąnarių skaičius, palyginus su pradiniu, nesumažėjo bent 20 % per 16 savaičių, atitiko pašalinimo dėl neveiksmingumo kriterijus ir laikyti nereagavusiais į gydymą.

Bendrose tirtose populiacijose dalis pacientų, po 24 savaičių pasiekusių ACR 20 atsaką tarp vartojusių 10 mg/kg abatacepto į veną PsA-I tyrimo metu ir 125 mg abatacepto po oda PsA-II tyrimo metu buvo

reikšmingai didesnė negu tarp vartojusių placebo. Šių abiejų tyrimų metu ACR 20 atsaką pasiekusių pacientų tarp vartojusių abataceptą buvo daugiau negu tarp vartojusių placebo nepriklausomai nuo ankstesnio TNF inhibitorių vartojimo. Mažesnės apimties tyrimo PsA-I metu iš anksčiau TNF inhibitoriais negydytų pacientų ACR 20 atsaką pasiekė 55,6 % vartojusiųjų 10 mg/kg abatacepto į veną ir 20,0 % vartojusiųjų placebo, o iš anksčiau TNF inhibitoriais gydytų pacientų – atitinkamai 30,8 % ir 16,7 %. Tyrimo PsA-II metu iš anksčiau TNF inhibitoriais negydytų pacientų ACR 20 atsaką pasiekė 44,0 % vartojusiųjų 125 mg abatacepto po oda ir 22,2 % vartojusiųjų placebo (statistinis skirtumas – 21,9, 95 % PI – nuo 8,3 iki 35,6), o iš anksčiau TNF inhibitoriais gydytų pacientų – atitinkamai 36,4 % ir 22,3 % (statistinis skirtumas – 14,0, 95 % PI – nuo 3,3 iki 24,8).

PsA-II tyrimo metu ACR 20 atsakas 125 mg abatacepto po oda vartojusiems pacientams nustatytas dažniau negu vartojusiems placebo nepriklausomai nuo nebiologinių LEMVNR vartojimo kartu. Iš anksčiau nebiologiniais LEMVNR negydytų pacientų ACR 20 atsaką pasiekė 27,3 % vartojusiųjų 125 mg abatacepto po oda ir 12,1 % vartojusiųjų placebo (statistinis skirtumas – 15,15, 95 % PI – nuo 1,83 iki 28,47), o iš anksčiau nebiologiniais LEMVNR gydytų pacientų – atitinkamai 44,9 % ir 26,9 % (statistinis skirtumas – 18,00, 95 % PI – nuo 7,20 iki 28,81). Tęsiant tyrimus PsA-I ir PsA-II iki 1 metų, klinikiniai atsakai išlikdavo arba toliau gerėdavo.

Struktūrinių pažeidimų atsakas

Tyrimo PsA-II metu dalis pacientų, kurių radiografiniai pažeidimai rentgenologinio tyrimo duomenimis pagal bendrą PsA modifikuotą SHS skalę po 24 savaičių buvo neprogresavę (pokytis palyginus su pradiniais ≤ 0), tarp vartojusiųjų 125 mg abatacepto po oda buvo didesnė (42,7 %) negu tarp vartojusiųjų placebo (32,7 %) (statistinis skirtumas – 10,0, 95 % PI – nuo 1,0 iki 19,1).

Fizinės funkcijos atsakas

Tyrimo PsA-I metu dalis pacientų, kurių HAQ-DI rodiklis, palyginus su pradiniu, po 24 savaičių buvo sumažėjęs bent $\geq 0,30$, tarp vartojusiųjų abataceptą į veną buvo 45,0 %, o tarp vartojusiųjų placebo – 19,0 % (statistinis skirtumas – 26,1, 95 % PI – nuo 6,8 iki 45,5). Tyrimo PsA-II metu dalis pacientų, kurių HAQ-DI rodiklis, palyginus su pradiniu, buvo sumažėjęs bent $\geq 0,35$, tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 31,0 %, o tarp vartojusiųjų placebo – 23,7 % (statistinis skirtumas – 7,2, 95 % PI – nuo -1,1 iki 15,6). Toliau vartojant abataceptą iki 1 metų atliekant tyrimus PsA-I ir PsA-II, HAQ-DI rodikliai išlikdavo arba toliau gerėdavo.

24 savaičių trukmės dvigubai koduotu laikotarpiu reikšmingų PASI rodiklio pokyčių abataceptą vartojusiems pacientams nenustatyta. Į du PsA tyrimus įtraukti pacientai sirgo lengva arba vidutinio sunkumo psoriaze, PsA-I tiriamųjų PASI rodiklio mediana buvo 8,6, o PsA-II tiriamųjų – 4,5. PsA-I tyrimo metu dalis pacientų, pasiekusių PASI 50 atsaką, tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 28,6 %, o tarp vartojusiųjų placebo – 14,3 % (statistinis skirtumas – 14,3, 95 % PI – nuo -15,3 iki 43,9); pasiekusių PASI 75 atsaką pacientų tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 14,3 %, o tarp vartojusiųjų placebo – 4,8 % (statistinis skirtumas – 9,5, 95 % PI – nuo -13,0 iki 32,0). PsA-II tyrimo metu dalis pacientų, pasiekusių PASI 50 atsaką, tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 26,7 %, o tarp vartojusiųjų placebo – 19,6 % (statistinis skirtumas – 7,3, 95 % PI – nuo -2,2 iki 16,7); pasiekusių PASI 75 atsaką pacientų tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 16,4 %, o tarp vartojusiųjų placebo – 10,1 % (statistinis skirtumas – 6,4, 95 % PI – nuo -1,3 iki 14,1).

Vaikai, sergantys poliartikuliniu jaunatviniu idiopatinio artritu

Į tyrimą įtraukti 6-17 metų amžiaus vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu pJIA sergantys vaikai ir paaugliai, kuriems bent vienas ligos eigą modifikuojantis vaistas nuo reumato, tarp kurių galėjo būti biologinių preparatų, sukėlė nepakankamą atsaką arba buvo netoleruojamas. Į veną leidžiamo abatacepto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atliekant trijų dalių tyrimą. Atviras įvadinis A laikotarpis truko 4 mėn. ir buvo skirtas sukelti ACR Pedi 30 atsaką. Pacientai, kuriems A laikotarpio pabaigoje pasireiškė bent ACR Pedi 30 atsakas, buvo atsitiktinai parinkti dvigubai maskuotos nutraukimo fazės (B laikotarpio) metu vartoti abataceptą arba placebo 6 mėn. arba kol paūmės pJIA pagal tyrimo metu nustatytus kriterijus. Visiems pacientams (išskyrus pasitraukusius dėl su vaistinio

preparato saugumu susijusių priežasčių), kurie baigė B laikotarpį arba kurių liga B laikotarpiu paūmėjo arba kuriems atsakas A laikotarpiu nepasireiškė, buvo pasiūlyta dalyvauti tyrimo atvirojoje tęstinėje C dalyje, skirtoje ilgalaikiam vaistinio preparato saugumui ir veiksmingumui vertinti.

A laikotarpio 1, 15, 29, 57 ir 85 dienomis visi pacientai vartojo 10 mg/kg abatacepto, 113 dieną vertinta jų būklė. A laikotarpiu 74 % pacientų kartu vartojo metotreksatą (vidutinė dozė įtraukiant į tyrimą buvo 13,2 mg/m² per savaitę), 26 % taikyta monoterapija abataceptu. Iš 190 pacientų, įtrauktų į tyrimą, 57 (30 %) anksčiau buvo vartoję TNF inhibitorius.

Pacientai, kuriems pasireiškė bent ACR Pedi 30 atsakas, A laikotarpio pabaigoje buvo atsitiktiniu būdu įtraukti į B laikotarpio (dvigubai maskuotos nutraukimo fazės) grupes vartoti abataceptą arba placebą 6 mėn. arba kol paūmės jaunatvinis idiopatinis artritas.

Paūmėjimo kriterijai buvo:

- bent 3 iš 6 pJIA rodiklių (core set variables) pablogėjimas ≥ 30 %;
- ne daugiau kaip 1 iš 6 poliartrikulinio jaunatvinio idiopatinio artrito pJIA rodiklių pagerėjimas ≥ 30 %;
- paūmėjimui apibūdinti naudojant gydytojo ar tėvų bendrojo vertinimo skalę, turėjo būti nustatytas pablogėjimas bent 2 cm (iki 10 cm);
- paūmėjimui apibūdinti naudojant aktyvaus uždegimo apimtų arba riboto judrumo sąnarių skaičių, turėjo būti nustatytas 2 ar daugiau sąnarių pažeidimo pasunkėjimas.

Į tyrimą įtraukti pacientai buvo vidutiniškai 12,4 metų amžiaus, jų liga truko vidutiniškai 4,4 metų. Jie sirgo aktyvia liga, įtraukimo į tyrimą dieną jos aktyvumas nustatytas 16 sąnarių; sąnarių, kurių judesiai sutrikę, buvo vidutiniškai 16; buvo padidėjusi C reaktyvaus baltymo (CRB) koncentracija (vidutiniškai 3,2 mg/dl) ir ENG (vidutiniškai 32 mm/val.). pJIA porūšiai šiai ligai prasidedant buvo oligoartikulinis (16 %), poliartrikulinis (64 %, 20 % visų pacientų reumatoidinio faktoriaus mėginys buvo teigiamas) ir sisteminis (20 %).

Iš 190 įtrauktų pacientų laikotarpį A baigė 170, 65 % (123/190) pasireiškė ACR Pedi 30 atsakas, 122 buvo atsitiktinai parinkti B laikotarpiui. Pasireiškęs atsakas buvo panašus tiek visiems tirtiems pJIA porūšiams, tiek vartojusiems metotreksatą ir jo nevartojusiems pacientams. Bent ACR Pedi 30 atsakas pasireiškė 101 (76 %) iš 133 (70 %) anksčiau TNF inhibitorių nevartojusių ir 22 (39 %) iš 57 anksčiau juos vartojusių pacientų.

B laikotarpiu laikas iki ligos paūmėjimo pacientams, atsitiktinai parinktiems vartoti placebą, buvo reikšmingai trumpesnis negu atsitiktinai parinktiems vartoti abataceptą (pagrindinis rodiklis, $p = 0,0002$; log-rank testas). B laikotarpiu liga paūmėjo reikšmingai daugiau placebą vartojusių pacientų (33/62; 53 %) negu vartojusių abataceptą (12/60; 20 %, chi-kvadrato $p < 0,001$). Ligos paūmėjimo rizika toliau vartojant abataceptą buvo daugiau kaip 3 kartus mažesnė negu vartojant placebą (rizikos santykis 0,31; 95 % pasikliautinis intervalas – 0,16, 0,59).

Į C laikotarpio tyrimus vėliau buvo įtraukti dauguma pacientų, atsitiktinai parinktų B laikotarpiui (58 iš 60 B laikotarpio metu vartojusių abataceptą ir 59 iš 62 B laikotarpio metu vartojusių placebą) ir 36 iš 47 pacientų, kuriems A laikotarpiu atsakas nepasireiškė (iš viso $n = 153$ pacientai).

Atsako dažnis A laikotarpio pabaigoje, B laikotarpio pabaigoje ir praėjus 5 vaistinio preparato vartojimo metams C laikotarpiu apibendrintas 9 lentelėje:

9 lentelė. Poliartrikuliniu jaunatviniu idiopatininiu artritu sirgusių pacientų, kuriems pasireiškė ACR atsakas arba liga pasidarė neaktyvi, dalis (%)

	A laikotarpiu pabaiga (113 diena)	B laikotarpio pabaiga ^a (169 diena)		C laikotarpis ^b (1765 diena)		
	Abataceptas	Abataceptas	Placebas	Abatacepto grupė B laikotarpio metu	Placebo grupė B laikotarpio metu	Pacientai, kuriems A laikotarpio metu atsakas nepasireiškė
	n = 190	n = 58	n = 59	n = 33	n = 30	n = 13
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
Neaktyvi liga	nevertinta	31	10	52	33	31

^a Po 169 dienų: pacientams, vėliau gydytiems C fazėje – paskutinio vizito metu (angl. Last Observation Carried Forward, LOCF).

^b Kiek stebėta.

Tarp C laikotarpio (1765 dieną) ištirtų pacientų buvo 33 iš 58 B laikotarpiu vartojusių abataceptą, 30 iš 59 B laikotarpiu vartojusių placebo ir 13 iš 36, kuriems A laikotarpio metu atsakas nepasireiškė. Abatacepto vartojimo C laikotarpiu trukmės mediana buvo 1815 dienų (diapazonas – 57–2415 dienų, t.y. beveik 61 mėn.). 102 (67 %) asmenys C laikotarpiu abataceptą vartojo bent 1080 dienų (apie 36 mėn.). Visi pacientai anksčiau bent 4 mėn. gydyti abataceptu per atvirą A laikotarpį.

Taip pat buvo tiriamas po oda leidžiamo abatacepto poveikis vidutiniu ar sunkiu aktyviu pJIA sergantiems 2-17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams, kuriems bent vienas ligos eigą modifikuojantis vaistas nuo reumato nesukėlė reikiamo atsako, arba kurie jo netoleravo (tarp jų galėjo būti biologinių preparatų). Po oda leidžiamo abatacepto saugumo ir veiksmingumo duomenys tęsiamą tyrimo metu atitinka nustatytuosius į veną leidžiamo abatacepto tyrimo metu (visą tyrimo aprašymą ir rezultatus žr. ORENCIA injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte 5.1 PCS skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Reumatoidiniu artritu sergantys suaugusieji

Po daugkartinių infuzijų į veną (1, 15 ir 30 dienomis, vėliau - kas 4 savaites) abatacepto farmakokinetikos reumatoidiniu artritu sergančių pacientų organizme duomenys rodo dozei proporcingą C_{max} ir AUC didėjimą 2-10 mg/kg dozių diapazone. Vartojant 10 mg/kg, vidutinis terminalinis pusinis laikas buvo 13,1 dienos (diapazonas - 8-25 dienos). Vidutinis pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai (V_{ss}) buvo 0,07 l/kg (diapazonas - 0,02-0,13 l/kg). Sisteminis klirensas buvo maždaug 0,22 ml/val./kg. Apatinė vidutinės pusiausvyrinės koncentracijos riba buvo maždaug 25 µg/ml, vidutinė C_{max} buvo maždaug 290 µg/ml. Kartotinai kas mėnesį vartojant po 10 mg/kg, reumatoidiniu artritu sergančių pacientų organizme abataceptas nesikaupė.

Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė polinkį abatacepto klirenso didėjimui didėjant kūno svoriui. Amžius ir lytis (atmetus kūno svorio įtaką) įtakos klirensui neturėjo. Metotreksato, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, kortikosteroidų ir TNF inhibitorių įtakos abatacepto klirensui nenustatyta. Inkstų ar kepenų nepakankamumo įtaka abatacepto farmakokinetikai netirta.

Ppsoriaziniu artritu sergantys suaugusieji

PsA-I tyrimo metu pacientai buvo atsitiktinai atrinkti leisti į veną placebo, 3 mg/kg abatacepto (3/3 mg/kg), 10 mg/kg abatacepto (10/10 mg/kg) arba dvi abatacepto dozes po 30 mg/kg ir paskui 10 mg/kg (30/10 mg/kg) 1-ą, 15-ą ir 29-ą dienomis bei vėliau kas 28 dienas. Šio tyrimo metu abatacepto pusiausvyros koncentracija priklausė nuo dozės. 3/3 mg/kg grupės pacientams C_{min} geometrinis vidurkis po 169 dienų buvo 7,8 mcg/ml (CV – 56,3 %), 10/10 mg/kg grupės pacientams – 24,3 mcg/ml (CV – 40,8 %), o 30/10 mg/kg grupės pacientams – 26,6 mcg/ml (CV – 39,0 %).

PsA-II tyrimo metu kas savaitę leidus 125 mg abatacepto po oda, jo pusiausvyros koncentracija susidarė po 57 dienų, C_{min} geometrinis vidurkis po 57 dienų buvo 22,3 mcg/ml (CV – 54,2 %), po 169 dienų – 25,6 mcg/ml (CV – 47,7 %).

Abatacepto farmakokinetikos pacientų, sergančių PsA, organizmuose populiacinė analizė parodė jo klirenso (l/val.) didėjimo didėjant kūno svoriui tendenciją (panašiai kaip anksčiau nustatytąją sergantiems reumatoidiniu artritu).

Vaikų populiacija

Abatacepto koncentracijos 6-17 metų amžiaus pacientų, sergančių pJIA ir vartojusių abatacepto 10 mg/kg dozę į veną, serume populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, apskaičiuotasis abatacepto klirensas, normalizuotas pagal bazinį kūno svorį, pJIA sergantiems pacientams yra didesnis (0,4 ml/val./kg 40 kg svorio vaikui) negu reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiems pacientams. 40 kg svorio vaikui tipinis apskaičiuotasis pasiskirstymo tūris buvo 0,12 l/kg, eliminacijos pusinis periodas – 11,4 dienų. Dėl didesnio pagal kūno svorį normalizuoto klirenso ir pasiskirstymo tūrio pJIA sergančių pacientų numatytoji ir nustatytoji abatacepto sisteminė ekspozicija buvo mažesnė negu suaugusiųjų: mažesnė kaip 40 kg svorio pacientams nustatyta vidutinė didžiausia pusiausvyrinė koncentracija buvo 204 (diapazonas – 66-595) mcg/ml, mažiausia pusiausvyrinė koncentracija – 10,6 mcg/ml (diapazonas – 0,15-44,2) mcg/ml, 40 kg ir didesnio svorio pacientams – atitinkamai 229 (58-700) mcg/ml ir 13,1 (0,34-44,6) mcg/ml.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimų *in vitro* rinkinys abatacepto mutageninio ar klastogeninio poveikio neparodė. Tiriant kancerogeninį poveikį, nustatytas piktybinės limfomos ir pieno liaukos navikų padažnėjimas pelių patelėms. Šis padažnėjimas gali būti susijęs su dėl ilgalaikės imunomoduliacijos sumažėjusia graužikų leukemijos viruso ir pelių pieno liaukos navikų virusų kontrole. Vienerių metų abatacepto toksiškumo tyrimas, atliktas su Cynomolgus beždžionėmis, reikšmingo toksinio poveikio neparodė. Pastebėti grįžtami farmakologiniai pokyčiai buvo minimalus trumpalaikis IgG koncentracijos serume sumažėjimas ir limfoidinio audinio sumažėjimas (nuo minimalaus iki sunkaus) blužnies ir (arba) limfmazgių germinaciniuose centruose. Limfomas ar preneoplazinius morfologinius pokyčius rodančių duomenų nerasta nepaisant tokių pokyčių beždžionėms, kurių imuninė sistema slopinama, sukeliančio limfokriptoviruso buvimo šio tyrimo metu. Gautų duomenų reikšmė abatacepto klinikiniam vartojimui nežinoma.

Nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui abataceptas nesukėlė. Tiriant poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi, abatacepto buvo duodama pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 20-30 kartų didesnėmis negu 10 mg/kg dozė žmogui dozėmis. Nepageidaujamo poveikio palikuonims nenustatyta. Skaičiuojant pagal AUC, žiurkėms ir triušiams abatacepto ekspozicija buvo iki 29 kartų didesnė negu susidaro 10 mg/kg dozę vartojantiems žmonėms. Nustatyta, kad abataceptas pereina per žiurkių ir triušių placentos barjerą. Tiriant abatacepto poveikį žiurkių prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi, nepageidaujamo poveikio palikuonims patelių, gavusių abatacepto iki 45 mg/kg dozėmis, nepastebėta (skaičiuojant pagal AUC, ši dozė sukelia 3 kartus didesnę ekspoziciją negu 10 mg/kg žmogui). Kai dozė buvo 200 mg/kg (skaičiuojant pagal AUC, ši dozė sukelia 11 kartų didesnę ekspoziciją negu 10 mg/kg žmogui), nustatyta nedidelių imuninės sistemos funkcijos pokyčių (9 kartus sustiprėjęs vidutinis nuo T ląstelių priklausomas antikūnų atsakas jauniklėms patelėms ir skydliaukės uždegimas vienai jauniklei patelei iš 10 jauniklių patinų ir 10 jauniklių patelių, su kuriais atlikti šios dozės tyrimai).

Pediatricinei populiacijai svarbūs ikiklinikinių tyrimų duomenys

Su žiurkėmis atlikti abatacepto tyrimai parodė imuninės sistemos anomalijų, tarp jų nedažnas letalias infekcijas jaunosms žiurkėms. Be to, jaunosms ir suaugusioms žiurkėms, kurioms buvo duodama abatacepto, dažnai nustatytas skydliaukės ir kasos uždegimas. Šių tyrimų duomenimis, skydliaukės limfocitiniam uždegimui jaunos žiurkės yra jautresnės. Atliekant tyrimus su suaugusiomis pelėmis ir beždžionėmis, tokių duomenų negauta. Tikėtina, kad padidėjęs jaunų žiurkių jautrumas oportunistinėms infekcijoms yra susijęs su abatacepto ekspozicija iki baigiant vystytis imuninės atminties reikalaujantiems atsakams. Šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Maltozė
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Natrio chloridas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima. ORENCIA negalima infuzuoti ta pačia intravenine linija kartu su kitais vaistiniais preparatais.

ORENCIA negalima vartoti su silikono turinčiais švirkštais (žr. 6.6 skyrių).

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Ištirpinus

Nustatyta, kad 2°C - 8°C temperatūroje laikomo tirpalo, gauto ištirpinus miltelius, cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 24 val. Mikrobiologijos požiūriu, ištirpinus miltelius gautą tirpalą reikia nedelsiant praskiesti.

Praskiedus

Nustatyta, kad jei ištirpinus miltelius gautas tirpalas tuoj pat praskiedžiamas, tai laikant 2°C - 8°C temperatūroje jo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 24 val. Mikrobiologijos požiūriu, preparatą reikia suvartoti nedelsiant.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C–8°C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai 15 ml 1 tipo stiklo flakone su halobutilinės gumos kamščiu ir nuplėšiama aliuminine plomba bei polietileninis (be silikono) švirkštas.

Pakuotė, kurioje yra 1 flakonas ir 1 polietileninis švirkštas be silikono, ir dauginė pakuotė, kurioje yra 2 arba 3 flakonai ir atitinkamai 2 arba 3 švirkštai be silikono (2 arba 3 pakuotės po vieną komplektą).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vaistas tirpinamas ir skiedžiamas laikantis geros praktikos (ypač aseptikos) taisyklių.

Tirpinimas

1. Apskaičiuokite reikiamą dozę ir reikiamą ORENCIA flakonų skaičių (žr. 4.2 skyrių).
2. Aseptikos sąlygomis kiekvieno flakono turinį ištirpinkite 10 ml injekcinio vandens, naudodami **vienkartinį be silikono švirkštą, kuris pateikiamas su kiekvienu flakonu** (žr. 6.2 skyrių), ir 18-21 dydžio adatą.
 - Nuplėšę flakono plombą, nuvalykite flakono viršų alkoholiu sudrėkintu tamponu.
 - Įdurkite švirkšto adatą į flakoną per guminio kamščio centrą ir nukreipkite injekcinio vandens srovę į stiklinę flakono sienelę.
 - Jei nėra vakuumo, flakono naudoti negalima.
 - Į flakoną sušvirkštę 10 ml injekcinio vandens, adatą su švirkštu ištraukite.
 - Kad ORENCIA tirpale susidarytų kuo mažiau putų, flakoną sukiokite švelniais judesiais, kol visai ištirps jo turinys. **Kratyti negalima.** Taip pat negalima judinti ilgai ar stipriai.
 - Baigus tirpti milteliams, reikia leisti išeiti orui iš flakono pro adatą, kad išnyktų putos, kurių gali būti.
 - Ištirpinus miltelius gautas tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ar blyškiai gelsvas. Tirpalo vartoti negalima, jeigu yra tamsių dalelių, spalvos pokyčių ar kitų svetimkūnių.

Skiedimas

3. Ištirpinus miltelius gautą koncentratą tuoj pat praskieskite injekciniu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu, kad susidarytų 100 ml.
 - Iš 100 ml infuzinio maišelio ar buteliuko ištraukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tūrį, lygų tūriui, gautam ištirpinus flakonuose esančius miltelius.
 - Lėtai sušvirkškite ištirpinus miltelius gautą ORENCIA tirpalą iš kiekvieno flakono į infuzinį maišelį ar buteliuką tuo pačiu **vienkartiniu be silikono švirkštu, kuris pateikiamas su kiekvienu flakonu.**
 - Švelniai sumaišykite. Galutinė abatacepto koncentracija maišelyje ar buteliuke priklausys nuo sušvirkšto veikliosios medžiagos kiekio, bet bus ne didesnė kaip 10 mg/ml.
 - Flakonuose likusį nesuvartotą vaistą reikia nedelsiant išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

4. Ištirpinus ir praskiedus aseptikos sąlygomis gautą ORENCIA infuzinį tirpalą reikia suvartoti tuoj pat arba (laikant šaldytuve nuo 2°C iki 8°C temperatūroje) per 24 val. Prieš atliekant infuziją reikia apžiūrėti, ar ORENCIA tirpale nėra dalelių, nepakitusi jo spalva. Jei tirpale yra dalelių arba pakitusi spalva, jo vartoti negalima.
- Nesuvartotos tirpalo dalies kitam vartojimui palikti negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/001-003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. gegužės 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. kovo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ORENCIA 87,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

ORENCIA 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 50 mg abatacepto / 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 87,5 mg abatacepto / 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 125 mg abatacepto viename ml.

Abataceptas yra sulietas baltymas, pagamintas rekombinacinės DNR technologijos būdu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Tirpalas yra skaidrus, nuo bespalvio iki blyškiai gelsvo, jo pH – 6,8-7,4.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

ORENCIA kartu su metotreksatu vartojamas:

- vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam suaugusių pacientų reumatoidiniam artritui (RA) gydyti, jeigu vienas arba keli ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato (LEMVNR), įskaitant metotreksatą (MTX) ir tumor nekrozės faktoriaus (TNF)-alfa inhibitorius, sukėlė nepakankamą atsaką;
- reumatoidiniam artritui gydyti metotreksato anksčiau nevartojusiems suaugusiems, jei liga yra labai aktyvi ir progresuojanti.

Nustatyta, kad kartu vartojant abataceptą ir metotreksatą, lėčiau progresuoja sąnarių pažeidimai ir pagerėja fizinė funkcija.

Psoriazinis artritas

ORENCIA, vienas ar kartu su metotreksatu (MTX), vartojamas aktyviam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti suaugusiems pacientams, kuriems ankstesnis gydymas LEMVNR, įskaitant MTX, pakankamo atsako nesukėlė ir kuriems nereikia papildomo sisteminio gydymo dėl psoriazinių odos pažeidimų.

Poliartikulinis jaunatvinis idiopatinis artritas

ORENCIA vartojama kartu su metotreksatu 2 metų ir vyresnių vaikų vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam poliartikuliniam jaunatviniam idiopatiniam artritui (pJIA) gydyti, jeigu kiti ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato reikiamo atsako nesukėlė.

Jeigu pacientas netoleruoja metotreksato arba metotreksatas netinka, ORENCIA galima vartoti monoterapijai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas specialistas, turintis reumatoidinio artrito diagnostikos ir gydymo patirties.

Jei per 6 gydymo mėnesius abataceptas nesukelia atsako, reikia pakartotinai įvertinti tolesnio gydymo taktiką (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Suaugusiesiems

ORENCIA galima pradėti leisti po oda su įsotinimo doze į veną arba be jos. Nepriklausomai nuo paciento svorio, leidžiama po 125 mg abatacepto kas savaitę po oda (žr. 5.1 skyrių). Jeigu, prieš pradedant leisti šio vaistinio preparato po oda, buvo infuzuota įsotinimo dozė į veną, tai per parą po jos reikia suleisti pirmą 125 mg abatacepto dozę po oda, o paskui po oda leisti po 125 mg kas savaitę (į veną leidžiama įsotinimo dozė nurodyta ORENCIA 250 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui PCS 4.2 skyriuje).

Kai į veną infuzuojamas abataceptas keičiamas į švirkščiamą po oda, pirmą kartą po oda šio vaistinio preparato sušvirkščijama vietoje eilinės dozės į veną.

Kartu vartojant kitus ligos eigą modifikuojančius vaistus nuo reumato (LEMVNR), kortikosteroidus, salicilatus, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ar analgetikus, dozės koreguoti nereikia.

Psoriazinis artritas

Suaugusiesiems

125 mg ORENCIA dozė leidžiama 1 kartą per savaitę po oda (įsotinimo dozės į veną nereikia).

Į veną leidžiamą ORENCIA keičiant į leidžiamą po oda, pirmąją dozę po oda pacientams reikia suleisti vietoje kitos numatytos dozės į veną.

Vaikų populiacija

Poliartikulinis jaunatvinis idiopatinis artritas

2-17 metų amžiaus pacientams, sergantiems poliartikuliniu jaunatviniu idiopatinu artritą, reikia suleisti rekomenduojamą ORENCIA injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte savaitės dozę be įsotinimo dozės į veną. Dozė nustatoma pagal kūno svorį kaip nurodyta toliau žemiau pateikiamoje lentelėje:

1 lentelė. ORENCIA savaitės dozė

Paciento kūno svoris	Dozė
Nuo 10 kg iki < 25 kg	50 mg
Nuo 25 kg iki < 50 kg	87,5 mg
Nuo 50 kg	125 mg

Kai į veną infuzuojamas abataceptas keičiamas į švirkščiamą po oda, pirmą kartą po oda šio vaistinio preparato sušvirkščiamą vietoje eilinės dozės į veną.

Vaikų nuo 6 metų pJIA gydyti gaminami ORENCIA milteliai intraveninio infuzinio tirpalo koncentratui leisti į veną (žr. ORENCIA miltelių infuzinio tirpalo koncentratui preparato charakteristikų santrauką).

Praleista dozė

Jeigu pacientas prisiminė, kad nesusišvirkštė abatacepto, per 3 dienas po numatytos injekcijos datos, reikia jam patarti susišvirkšti praleistą dozę nedelsiant ir toliau vartoti šį vaistinį preparatą kas savaitę. Jeigu praėjo daugiau kaip 3 dienos, dėl kitos dozės vartojimo laiko turi nuspręsti gydytojas, atsižvelgdamas į paciento būklę, ligos aktyvumą ir kt.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

ORENCIA poveikis pacientams su šiais sutrikimais netirtas. Pateikti dozavimo rekomendacijas galimybės nėra.

Vaikų populiacija

ORENCIA saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų neištirti. Duomenų nėra.

ORENCIA nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

ORENCIA skirta vartoti laikantis sveikatos priežiūros specialisto nurodymų. Pacientas arba globėjas, tinkamai išmokęs švirkštimo po oda technikos, ORENCIA gali suleisti patsgydytojui arba atitinkamam sveikatos priežiūros specialistui nusprendus.

Visą užpildyto švirkšto turinį reikia suleisti tik po oda. Švirkšti reikia vis į kitą vietą; negalima leisti kur oda jautri, su kraujosruvomis, paraudusi ar sukietėjusi.

Išsami ORENCIA injekcinio tirpalo užpildytame švirkštiklyje ruošimo ir vartojimo instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje ir „Svarbiuose vartojimo nurodymuose“.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkios ir nekontroliuojamos infekcijos, pvz., sepsis ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Derinys su TNF inhibitoriais

Abatacepto vartojimo kartu su TNF inhibitoriais patirties yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu TNF inhibitorius ir abataceptą vartoję pacientai infekcinėmis ligomis apskritai ir sunkiomis infekcinėmis ligomis susirgo dažniau negu vartoję TNF inhibitorius ir placebo (žr. 4.5 skyrių). Kartu su TNF inhibitoriais abatacepto vartoti nerekomenduojama.

Keičiant TNF inhibitorių į ORENCIA, reikia stebėti, ar nėra infekcijos požymių (žr. 5.1 skyrių, VII tyrimą).

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu abataceptą vartojusiems pacientams, kuriems vaistų alerginių reakcijų išvengimui skirti nereikėjo, šių reakcijų pastebėta nedažnai (žr. 4.8 skyrių). Po pirmos infuzijos gali pasireikšti anafilaksinės ar anafilaktoidinės reakcijos, kurios gali kelti pavojų gyvybei. Ši vaistinių preparatų pateikus į rinką gautas vienas pranešimas apie mirtį lėmusią anafilaksiją po pirmos ORENCIA infuzijos. Pasireiškus sunkiai alerginei arba anafilaksinei reakcijai, reikia nedelsiant visam laikui nutraukti ORENCIA vartojimą į veną ar po oda bei pradėti atitinkamą gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Poveikis imuninei sistemai

Imuninę sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, įskaitant ORENCIA, gali paveikti organizmo apsaugos nuo infekcijos ir piktybinių ligų mechanizmus, turėti įtakos organizmo atsakui į skiepus.

Kartu vartojami biologiniai imunosupresantai ar imunomodulatoriai gali sustiprinti abatacepto poveikį imuninei sistemai (žr. 4.5 skyrių).

Infekcijos

Gauta pranešimų apie sunkias infekcijas, įskaitant sepsį ir pneumoniją, pasireiškusias vartojant abataceptą (žr. 4.8 skyrių). Kai kurios iš jų nulėmė mirtį. Daugelis šių sunkių infekcinių ligų pasireiškė kartu vartojant imunosupresantus, kurie kartu su liga, nuo kurios vartojami, polinkį infekcijoms gali padidinti dar labiau. Aktyvia infekcija sergančiam pacientui ORENCIA skirti negalima, kol ji bus nuslopinta. Jei pacientas yra sirgęs pasikartojančiomis infekcinėmis ligomis arba serga liga, dėl kurios gali padidėti polinkis infekcijai, ORENCIA jam skiriama atsargiai. Jei ORENCIA vartojančiam pacientui pasireiškia nauja infekcija, jį reikia atidžiai stebėti; jei pasireiškia sunki infekcija, ORENCIA vartojimą reikia nutraukti.

Pagrindinių placebo kontroliuojamų tyrimų metu tuberkuliozės padažnėjimo nepastebėta, tačiau pažymėtina, kad buvo atliktas visų ORENCIA vartojusių pacientų skринingas dėl tuberkuliozės. ORENCIA saugumas latentine tuberkulioze sergantiems asmenims nežinomas. Gauta pranešimų apie tuberkuliozės pasireiškimą ORENCIA vartojantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Prieš skiriant ORENCIA, reikia ištirti, ar pacientas neserga latentine tuberkulioze. Taip pat reikia atsižvelgti į esamas medicinines rekomendacijas.

Buvo atvejų, kai vartojant vaistus nuo reumato vėl suaktyvėjo hepatitas B. Dėl to, prieš skiriant ORENCIA, remiantis metodinėmis rekomendacijomis reikia ištirti, ar pacientas neserga virusiniu hepatitu.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Gauta pranešimų apie PDL atvejus pacientams, kurie abataceptą dažniausiai vartojo kartu su kitu imunosupresiniu vaistiniu preparatu. PDL gali būti mirtina ir į tai reikia atsižvelgti atliekant diferencinę diagnostiką pacientams, kuriems nuslopinta imuninė sistema ir naujai pasireiškia arba stiprėja neurologiniai, psichiatriniai ir kognityviniai simptomai. Jei atsiranda simptomų, leidžiančių įtarti progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją, būtina nutraukti ORENCIA vartojimą ir imtis reikiamų diagnostikos priemonių.

Piktybiniai navikai

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu piktybinių navikų pasireiškė 1,2 % abataceptą ir 0,9 % placebo vartojusių pacientų (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas piktybinis navikas, į šiuos klinikinius tyrimus buvo neįtraukiami. Tiriant kancerogeninį poveikį pelėms, pastebėtas limfomų ir pieno liaukos navikų padažnėjimas. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma (žr. 5.3 skyrių).

Galima abatacepto įtaka piktybinių navikų, įskaitant limfomą, vystymuisi žmogaus organizme nežinoma. Gauta pranešimų apie ORENCIA vartojančių pacientų susirgimą odos vėžiu (ne melanoma) (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama periodiškai tirti visų pacientų odą, ypač jeigu yra odos vėžio rizikos faktorių.

Vakcinacija

ORENCIA vartojančius pacientus galima skiepyti, bet ne gyvosiomis vakcinomis. Kol pacientas vartoja abataceptą ir paskui dar 3 mėn. gyvomis vakcinomis jo skiepyti negalima. Imuninę sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, įskaitant abataceptą, gali sumažinti kai kurių imunizacijos procedūrų veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių).

Senyvi pacientai

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu abataceptą į veną iš viso vartojo 404 pacientai, kurie buvo 65 metų ar vyresni (iš jų 67 buvo 75 metų ar vyresni). Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu abataceptą po oda iš viso vartojo 270 pacientų nuo 65 metų, iš jų 46 buvo nuo 75 metų. Sunkių infekcijų ir piktybinių navikų (palyginus su placebo grupe) abataceptą į veną vartojusiems vyresniems kaip 65 metų pacientams pasireiškė dažniau negu jaunesniems kaip 65 metų. Sunkių infekcijų ir piktybinių navikų abataceptą po oda vartojusiems vyresniems kaip 65 metų pacientams taip pat pasireiškė dažniau negu jaunesniems kaip 65 metų. Dėl apskritai dažnesnių sunkių infekcijų ir piktybinių navikų senyviems pacientams šio vaisto skiriama atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

Autoimuniniai procesai

Egzistuoja teorinė galimybė, kad abataceptas gali padidinti autoimuninių procesų (pvz., išsėtinės sklerozės pasunkėjimo) pavojų suaugusiems. Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu antikūnų (pvz., prieš branduolius, prieš dsDNA) sintezės padidėjimo abataceptas nesukėlė (palyginus su placebo) (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

Pacientai, kurių maiste ribojamas natrio kiekis

Šio vaistinio preparato užpildytame švirkšte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, kitaip tariant, jis beveik neturi reikšmės.

Atsekamumas

Tam, kad pagerinti biologinio produkto atsekamumą, skiriamo vaistinio preparato pavadinimas ir serijos numeris turi būti aiškiai užrašomas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su TNF inhibitoriais

Abatacepto vartojimo kartu su TNF inhibitoriais patirties yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). TNF inhibitoriai įtakos abatacepto klirensui neturi, tačiau placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu pacientams, kartu vartojusiems abataceptą ir TNF inhibitorius, pasireiškė daugiau infekcijų apskritai ir daugiau sunkių infekcijų negu vartojusiems vien TNF inhibitorius. Dėl to kartu su TNF inhibitoriais abatacepto vartoti nerekomenduojama.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Populiacinė farmakokinetikos analizė metotreksato, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ar kortikosteroidų įtakos abatacepto klirensui neparodė (žr. 5.2 skyrių).

Abataceptą vartojant kartu su sulfasalazinu, hidroksichlorochinu ar leflunomidu, svarbių su saugumu susijusių problemų nenustatyta.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie veikia imuninę sistemą, ir vakcinomis

Kartu su abataceptu vartojami biologiniai imunosupresantai ar imunomodulatoriai gali sustiprinti abatacepto poveikį imuninei sistemai. Duomenų abatacepto derinių su anakinra ar rituksimabu saugumui ir veiksmingumui įvertinti nepakanka (žr. 4.4 skyrių).

Vakcinacija

Kol pacientas vartoja abataceptą ir paskui dar 3 mėn. gyvomis vakcinomis jo skiepyti negalima. Duomenų apie antrinę gyvomis vakcinomis paskiepytų asmenų infekcijos perdavimą abataceptą vartojantiems pacientams nėra. Imuninę sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, įskaitant abataceptą, gali sumažinti kai kurių imunizacijos procedūrų veiksmingumą (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Žvalgomųjų abatacepto poveikio sveikų asmenų antikūnų susidarymui paskiepijus tyrimų bei reumatoidiniu artritu sergančių pacientų antikūnų susidarymui paskiepijus nuo gripo ir pneumokokų tyrimų duomenimis, abataceptas gali susilpninti imuninio atsako efektyvumą, tačiau reikšmingai nesumažina gebėjimo susidaryti klinikai reikšmingam ar teigiamam imuniniam atsakui.

Atviro abatacepto tyrimo metu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams buvo skiriama 23 komponentų pneumokokų vakcinos. Po vakcinacijos nuo pneumokokų 62 iš 112 abataceptą vartojusių pacientų pasireiškė adekvatus imuninis atsakas – antikūnų prieš pneumokokų polisacharidų vakciną titras padidėjo bent 2 kartus.

Be to, atviro abatacepto tyrimo metu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams buvo skiriama 3 komponentų sezoninio gripo viruso vakcinos. Po vakcinacijos nuo gripo 73 iš 119 abataceptą vartojusių pacientų, kurių organizme prieš vakcinaciją nebuvo apsauginio antikūnų kiekio, pasireiškė adekvatus imuninis atsakas – antikūnų prieš 3 komponentų gripo vakciną titras padidėjo bent 4 kartus.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas ir vaisingos moterys

Pakankamų duomenų apie abatacepto vartojimą moterims nėštumo metu nėra. Tiriant ikiklinikinį šio vaisto poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi, jo buvo duodama gyvūnams iki 29 kartų didesnėmis (skaičiuojant pagal AUC) dozėmis negu 10 mg/kg dozė žmogui, tačiau nepageidaujamo poveikio nepastebėta. Tiriant šio vaisto poveikį prenataliniam ir postnataliniam žiurkių vystymuisi, nustatyta nedidelių imuninės sistemos funkcijos pokyčių, kai dozė buvo 11 kartų didesnė negu 10 mg/kg dozė žmogui (skaičiuojant pagal AUC) (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu ORENCIA vartoti negalima, išskyrus atvejį, kai dėl moters klinikinės būklės abataceptas būtinas. Vaisingos moterys gydymo metu ir iki 14 savaičių po paskutinės abatacepto dozės turi naudoti veiksmingą kontracepciją.

Abataceptas gali prasiskverbti pro placentą ir jo gali būti moters, kuri nėštumo laikotarpiu buvo gydoma abataceptu, kūdikio serume. Vadinas, tokiems kūdikiams gali būti didesnė infekcijos rizika. Kūdikių, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo abatacepto, vakcinavimo gyvosiomis vakcinomis saugumas nėra žinomas. Kūdikių, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo abatacepto, vakcinuoti gyvosiomis vakcinomis nerekomenduojama 14 savaičių po paskutinės abatacepto dozės suleidimo motinai nėštumo laikotarpiu.

Žindymas

Abatacepto rasta žiurkių piene.

Nežinoma, ar abatacepto išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams galimybės atmesti negalima.

Vartojant ORENCIA ir iki 14 savaičių po paskutinės abatacepto dozės žindyti negalima.

Vaisingumas

Formalių galimo abatacepto poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta.

Nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui abataceptas nesukėlė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą manytina, kad abataceptas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus turėtų neveikti arba veikti nereikšmingai. Vis dėlto galvos svaigimas yra dažna, o sumažėjęs regos aštrumas – nedažna nepageidaujama reakcija ORENCIA vartojantiems pacientams. Pasireiškus šių simptomų, vairuoti ir valdyti mechanizmus negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams santrauka

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu tirtas abatacepto poveikis pacientams, sergantiems aktyviu reumatoidiniu artritu (2 653 pacientai vartojo abataceptą, 1 485 – placebą).

Placebu kontroliuojamų abatacepto klinikinių tyrimų metu nepageidujamų reakcijų (NRV) pasireiškė 49,4 % abataceptą vartojusių ir 45,8 % placebą vartojusių pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 5\%$) vartojant abataceptą buvo galvos skausmas, pykinimas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant sinusitą). Dėl nepageidujamų reakcijų gydymą nutraukė 3 % abataceptą vartojusių ir 2 % placebą vartojusių pacientų.

Nepageidujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje nepageidujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ir vaistinių preparatų pateikus į rinką, išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį tokiomis kategorijomis: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažni ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį mažėjančia tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Infekcijos ir infestacijos	labai dažni	viršutinių kvėpavimo takų infekcija (įskaitant tracheitą, nazofaringitą ir sinusitą)
	dažni	apatinių kvėpavimo takų infekcija (įskaitant bronchitą), šlapimo takų infekcija, pūslelinės infekcijos (paprastoji pūslelinė, burnos pūslelinė ir juostinė pūslelinė), pneumonija, gripas
	nedažni	dantų infekcija, onichomikozė, sepsis, raumenų ir skeleto infekcijos, odos pūlinys, pielonefritas, rinitas, ausies infekcija
	reti	tuberkuliozė, bakteremija, virškinimo trakto infekcija, dubens uždegiminė liga
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	nedažni	pamatinų ląstelių karcinoma, odos papiloma
	reti	limfoma, piktybinis plaučių navikas, žvyninių ląstelių karcinoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	nedažni	trombocitopenija, leukopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	nedažni	padidėjusio jautrumo reakcija
Psichikos sutrikimai	nedažni	depresija, nerimas, sutrikęs miegas (įskaitant nemigą)
Nervų sistemos sutrikimai	dažni	galvos skausmas, galvos svaigimas
	nedažni	migrena, parestezija
Akių sutrikimai	nedažni	konjunktyvitas, sausa akis, sumažėjęs regos aštrumas
Ausų ir labirintų sutrikimai	nedažni	galvos sukimasis (vertigas)
Širdies sutrikimai	nedažni	palpitacija, tachikardija, bradikardija
Kraujagyslių sutrikimai	dažni	hipertenzija, padidėjęs kraujospūdis
	nedažni	hipotenzija, karščio pylimas, paraudimas priplūdus kraujo, vaskulitas, sumažėjęs kraujospūdis

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	dažni nedažni	kosulys lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimas, bronchų spazmas, švokštimas, dusulys, gerklės gniaužimas
Virškinimo trakto sutrikimai	dažni nedažni	pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, dispepsija, opelės burnoje, aftinis stomatitas, vėmimas gastritas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	dažni	pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai, įskaitant padidėjusią transaminazių koncentraciją
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažni nedažni	išbėrimas (įskaitant dermatitą) polinkis kraujosruvoms, sausa oda, alopecija, niežėjimas, dilgėlinė, psoriazė, aknė (spuogai), eritema, hiperhidrozė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	nedažni	artralgija, galūnės skausmas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	nedažni	amenorėja, menoragija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	dažni nedažni	nuovargis, astenija, lokaliai injekcijos vietos reakcijos, sisteminės reakcijos į injekciją * panašus į gripą negalavimas, padidėjęs kūno svoris

* Pvz., niežulys, gerklės gniaužimas, dusulys.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Placebu kontroliuojamų abatacepto klinikinių tyrimų metu infekcijų, bent galimai susijusių su gydymu, nustatyta 22,7 % abataceptą ir 20,5 % placebo vartojusių pacientų.

Sunkių infekcijų, bent galimai susijusių su gydymu, nustatyta 1,5 % abataceptą ir 1,1 % placebo vartojusių pacientų. Sunkių infekcijų pobūdis abatacepto ir placebo grupėse buvo panašus (žr. 4.4 skyrių).

Sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis (95 % PI) dvigubai aukštesnis tyrimų metu abatacepto grupėje buvo 3,0 (2,3-3,8), placebo – 2,3 (1,5-3,3) per 100 pacientų metų.

Klinikinių tyrimų kumuliacinio periodo metu abataceptą vartojus 7044 pacientams 20 510 paciento metų, pasireiškė 2,4 sunkios infekcijos per 100 pacientų metų, jų pasireiškimo dažnis pamečiui buvo stabilus.

Piktybiniai navikai

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu piktybinių navikų diagnozuota 1,2 % (31 iš 2 653) abataceptą ir 0,9 % (14 iš 1 485) placebo vartojusių pacientų. Piktybinių navikų pasireiškimo dažnis vartojant abataceptą buvo 1,3 (0,9-1,9), o vartojant placebo – 1,1 (0,6-1,9) per 100 pacientų metų.

Kumuliacinio periodo metu abataceptą vartojus 7 044 pacientams 21 011 paciento metų (daugiau kaip 1000 pacientų jį vartojo bent 5 metus), per 100 pacientų metų pasireiškė 1,2 (1,1-1,4) piktybinio naviko, jų pasireiškimo dažnis pamečiui buvo stabilus.

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu dažniausiai diagnozuotas piktybinis navikas buvo nemelanominis odos vėžys. Nustatyta 0,6 (0,3-1,0) jo atvejo per 100 abataceptą vartojusių pacientų metų, 0,4 (0,1-0,9) – per 100 placebo vartojusių pacientų metų ir 0,5 (0,4-0,6) – per 100 pacientų metų kumuliacinio periodo metu.

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu dažniausiai diagnozuotas organo piktybinis navikas buvo plaučių vėžys. Nustatyta 0,17 (0,05-0,43) jo atvejo per 100 pacientų metų vartojant abataceptą, 0 – vartojant placebo ir 0,12 (0,08-0,17) – per 100 pacientų metų kumuliacinio periodo metu. Dažniausias hematologinis piktybinis navikas buvo limfoma. Nustatyta 0,04 (0-0,24) jos atvejo per 100 pacientų metų vartojant abataceptą, 0 – vartojant placebo ir 0,06 (0,03-0,1) – per 100 pacientų metų kumuliacinio periodo metu.

Nepageidaujamos reakcijos lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams

Iš IV tyrime dalyvavusių, sergančių LOPL pacientų 37 vartojo abataceptą į veną, 17 – placebo. Vartojant abataceptą, LOPL sergantiems pacientams nepageidujamų reakcijų pasireiškė dažniau negu vartojant placebo (atitinkamai 51,4 % ir 47,1 %). Kvėpavimo sistemos sutrikimų (paūmėjusi LOPL, dusulys) vartojant abataceptą pasireiškė dažniau negu vartojant placebo (atitinkamai 10,8 % ir 5,9 %). Vartojant abataceptą, LOPL sergantiems pacientams sunkių nepageidujamų reakcijų pasireiškė dažniau negu vartojant placebo (atitinkamai 5,4 % ir 0 %). Tai buvo paūmėjusi LOPL (1 iš 37 pacientų, 2,7 %) ir bronchitas (1 iš 37 pacientų, 2,7 %).

Autoimuniniai procesai

Palyginus su placebo, autoantikūnų (pvz., prieš branduolius, prieš dsDNR) sintezės padidėjimo abataceptas nesukėlė.

Autoimuninių sutrikimų pasireiškimo dažnis dvigubai aklo periodo metu vartojant abataceptą buvo 8,8 (7,6-10,1), o vartojant placebo – 9,6 (7,9-11,5) per 100 pacientų metų. Kumuliacinio periodo metu jų dažnis vartojant abataceptą buvo 3,8 per 100 pacientų metų. Dažniausi su autoimuniniais sutrikimais susiję reiškiniai, atmetus tirtą indikaciją, kumuliacinio periodo metu buvo psoriazė, reumatoidiniai mazgeliai ir Sjogren sindromas.

Imunogeniškumas suaugusiems, kuriems abatacepto leidžiama į veną

3 985 reumatoidiniu artritu sirgusiems pacientams, vartojusiems abataceptą iki 8 metų, ELISA mėginiais tirti antikūnai prieš jo molekulę. Gydomo metu antikūnų prieš abataceptą susidarė 187 iš 3 877 pacientų (4,8 %). Iš 1 888 pacientų, tirtų dėl antikūnų prieš abataceptą nutraukus jo vartojimą (praėjus daugiau kaip 42 dienoms po paskutinės dozės), 103 (5,5 %) buvo serologiškai teigiami.

Mėginiai, kuriuose buvo patvirtintas jungimosi prie su citotoksinais T limfocitas susijusio antigeno-4 aktyvumas, buvo tiriami dėl neutralizuojančių antikūnų. 22 iš 48 pacientų, kurių duomenis buvo galima įvertinti, rastas reikšmingas neutralizuojantis aktyvumas. Galima klinikinė neutralizuojančių antikūnų susidarymo reikšmė nežinoma.

Apskritai aiškaus ryšio tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako ar nepageidujamų reiškinių nebuvo. Vis dėlto pacientų, kuriems susidarė antikūnų, buvo per mažai kad būtų padarytos galutinės išvados. Imunogeniškumo analizės duomenys yra vaistui specifiški, todėl lyginti antikūnų susidarymo dažnį vartojant šį vaistą su jų susidarymo dažniu vartojant kitus vaistus negalima.

Imunogeniškumas suaugusiesiems, kuriems abatacepto leidžiama po oda

SC-I tyrimo metu ELISA metodu lygintas po oda ir į veną leidžiamo abatacepto imunogeniškumas. Pradinio 6 mėn. trukmės dvigubai aklo periodo (trumpojo periodo) metu imunogeniškumas pasireiškė iš viso 1,1 % (8/725) po oda leidžiamo ir 2,3 % (16/710) į veną leidžiamo abatacepto grupės pacientų. Šie dažniai atitinka ankstesnius duomenis, imunogeniškumo įtakos farmakokinetikai, saugumui ar veiksmingumui nenustatyta.

Ilgai po oda leidžiamo abatacepto imunogeniškumas tirtas nauju elektrochemiliuminescenciniu (ECL) metodu. Lyginti įvairiais metodais nustatyto imunogeniškumo pasireiškimo dažnio negalima, kadangi ECL sukurtas kaip jautresnis ir geriau toleruojantis vaistą metodas už senesnę ELISA. ECL metodu abatacepto vartojimo laikotarpiu kumuliacinis imunogeniškumo dažnis, kai apibendrintais trumpuoju ir ilguoju laikotarpiais bent vienas mėginys buvo teigiamas, buvo 15,7 % (215/1369) pacientų (vidutinė ekspozicijos trukmė buvo 48,8 mėn.), o jo vartojimą baigus (praėjus daugiau kaip 21 dienai ir iki 168 dienų po paskutinės dozės) – 17,3 % (194/1121) pacientų. Pagal ekspoziciją koreguotas dažnis (išreikšas 100 paciento metų) gydymo laikotarpiu išliko stabilus.

Titrai ir antikūnų atsako išlikimas paprastai būdavo maži (tai atitinka ankstesnę patirtį) ir nedidėdavo šį vaistinių preparatų vartojant toliau (6,8 % asmenų 2 iš eilės vizitų metu nustatyta serologiškai teigiama būklė), pastebimos koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako, nepageidaujamų reiškinių ar farmakokinetikos nebuvo.

SC-III tyrimo metu imunogeniškumo dažnis dvigubai koduotu 12 mėnesių laikotarpiu abatacepto ir MTX derinio bei abatacepto monoterapijos grupėse buvo panašus (atitinkamai 2,9 % (3/103) ir 5,0 % (5/101)). Kaip ir tyrimo SC-I metu, imunogeniškumo poveikio saugumui ar veiksmingumui nenustatyta.

Abatacepto imunogeniškumas ir saugumas nutraukus ir vėl atnaujinus vartojimą

Vykdamas po oda leidžiamo abatacepto poveikio tyrimų programą atliktas jo vartojimo nutraukimo (3 mėn.) ir atnaujinimo įtakos imunogeniškumui tyrimas. Imunogeniškumo padažnėjimas nutraukus abatacepto injekcijas po oda atitiko nustatytą nutraukus jo infuzijas į veną. Vartojimą vėl atnaujinus reakcijų į injekciją ir kitokių saugumo problemų pacientams, kuriems po oda iki 3 mėn. vaistinio preparato nebuvo leidžiama (palyginus su tais, kuriems jo leista be pertraukos), nenustatyta nei atnaujinus gydymą įsotinimo doze, nei be jos. Saugumas pogrupiui, kuriam vaistinio preparato vartojimas buvo atnaujintas be įsotinimo dozės, taip pat atitiko nustatytą ankstesnių tyrimų metu.

SC-III tyrimo metu abatacepto ir MTX derinio bei abatacepto monoterapijos grupėse stebėtas padidėjęs imunogeniškumo dažnis tiriamiesiems, kuriems ištyrimas atliktas praėjus 6 mėnesiams po visiško vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo (atitinkamai 37,7 % [29/77] ir 44,1 % [27/59]), antikūnų titro susidarymas paprastai buvo nedidelis. Klinikinės tokio antikūnų susidarymo įtakos nenustatyta, po gydymo abataceptu atnaujinimo jokių su saugumu susijusių problemų neatsirado.

Suaugusių pacientų reakcijos į abatacepto injekcijas po oda

Tyrimo SC-I metu lygintas po oda ir į veną leidžiamo abatacepto saugumas, įskaitant reakcijas injekcijos vietoje. Iš viso reakcijų injekcijos vietoje pasireiškė 2,6 % (19/736) po oda leidžiamo abatacepto grupės ir 2,5 % (18/721) po oda leidžiamo placebo grupės pacientų (pastariesiems abatacepto buvo leidžiama į veną). Visos reakcijos injekcijos vietoje apibūdintos kaip lengvos ar vidutinės (hematoma, niežulys, eritema), dėl jų nutraukti vaistinio preparato vartojimo dažniausiai nereikėdavo. Kumuliacinio periodo metu (įtraukus visus tiriamuosius, kuriems leista abatacepto po oda atliekant 7 tyrimus) reakcijų injekcijos vietoje pasireiškė 4,6 % (116 iš 2538) pacientų, jų dažnis buvo 1,32 per 100 paciento metų.

ORENCIA pateikus į rinką, gauta pranešimų apie sisteminės reakcijas (pvz., niežulį, gerklės gniaužimą ir dusulį), pasireiškusias šio vaistinio preparato suleidus po oda.

Su farmakologine grupe susijusi saugumo informacija

Abataceptas yra pirmasis selektyvus kostimuliacijos modulatorius. Klinikinių tyrimų duomenys, skirti šio vaisto ir infliksimabo santykiniam saugumui palyginti, apibendrinti 5.1 skyriuje.

Saugumo psoriaziniu artritu sergantiems pacientams duomenų santrauka

Abatacepto poveikis aktyviu psoriaziniu artritu sergantiems pacientams tirtas dviejų placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (341 pacientas vartojo abataceptą ir 253 – placebo) (žr. 5.1 skyrių). Didesnės apimties PsA-II tyrimo 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamu laikotarpiu nepageidaujamų reakcijų patyrė panaši abatacepto ir placebo grupių pacientų dalis (atitinkamai 15,5 % ir 11,4 %). Placebu kontroliuotu 24 savaičių trukmės laikotarpiu nė viena nepageidaujama reakcija nepasireiškė 2 % ar daugiau kurios nors grupės pacientų. PsA-I ir PsA-II tyrimų metu nustatytas bendras saugumo pobūdis buvo panašus ir atitiko saugumo pobūdį reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams (žr. 2 lentelę).

Vaikų populiacija

Abatacepto poveikis pJIA sergantiems pacientams tirtas 2 klinikinių tyrimų (pJIA SC ir pJIA IV) metu. pJIA SC tyrime dalyvavo 46 pacientai 2-5 metų amžiaus kohortoje ir 173 pacientai – 6-17 metų amžiaus kohortoje. pJIA IV tyrime dalyvavo 190 pacientų 6-17 metų amžiaus kohortoje. Pirmųjų 4 mėn. trukmės atviru laikotarpiu bendras saugumo pobūdis šiems 409 pJIA sirgusiems pacientams buvo panašus kaip nustatytasis RA sergančių pacientų populiacijai, tačiau pJIA sirgusiems pacientams nustatyta tokių skirtumų:

- Dažna nepageidaujama reakcija: karščiavimas.
- Nedažnos nepageidaujamos reakcijos: hematurija, otitas (vidurinis ir išorinis).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

pJIA sirgusiems pacientams dažniausiai užfiksuoti nepageidaujami reiškiniai buvo infekcijos. Infekcijų rūšys buvo panašios į dažnai pastebimas ambulatoriškai gydomiems vaikams. Per pirmuosius 4 abatacepto vartojimo į veną ir po oda mėnesius 409 pacientams, sirgusiems pJIA, dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas (užfiksuotas 3,7 % pacientų) ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (2,9 % pacientų). Per pirmuosius 4 abatacepto vartojimo mėnesius užfiksuotos 2 sunkios infekcijos (vėjaraupiai ir sepsis).

Su injekcija susijusios reakcijos

Per pirmuosius 4 abatacepto vartojimo mėnesius 4,6 % (10 iš 219) pJIA sirgusių pacientų, vartojusių abataceptą po oda, pasireiškė lokalių su injekcija susijusių reakcijų, dažniausiai skausmas injekcijos vietoje ir eritema injekcijos vietoje. Sisteminių padidėjusio jautrumo reakcijų neužfiksuota.

Imunogeniškumas pJIA sergantiems pacientams, kuriems abatacepto leidžiama po oda

pJIA sergantiems pacientams kartotinai leidžiant abataceptą po oda, ECL metodu tirti antikūnai prieš visą abatacepto molekulę ir jos CTLA-4 dalį. Apskritai, 6,9 % (15/218) asmenų (kombinuotos grupės) turėjo teigiamą imunogeninį atsaką lyginant su tyrimo pradžia kumuliacinio periodo metu, įskaitant 4 mėnesių trumpą gydymo periodą, 20 mėnesių gydymo pratęsimo laikotarpį ir 6 mėnesių stebėjimo periodą po abatacepto vartojimo nutraukimo. 6–17 metų amžiaus kohortoje bendras seropozityvumo lygis per visą kumuliacinį periodą, įskaitant stebėjimą po abatacepto vartojimo nutraukimo, buvo 4,7 % (8/172): 2,3 % (4/172) gydymo metu ir 13,6 % (6/44) gydymą abataceptu nutraukus (≥ 28 dienos po paskutinės dozės). 2–5 metų amžiaus kohortoje bendras seropozityvumo lygis per visą kumuliacinį periodą, įskaitant stebėjimą po abatacepto vartojimo nutraukimo, buvo 15,2 % (7/46): 10,9 % (5/46) gydymo metu ir 37,5 % (3/8) gydymą abataceptu nutraukus (≥ 28 dienos po paskutinės dozės).

Dažniausiai bendri antikūnai prieš abataceptą išlikdavo trumpai, o jų titras būdavo mažas. Metotreksato nevartojimo kartu ryšio su dažnesne teigiama serologine reakcija nerasta. Didesnio dažnio reikšmė 2–5 metų amžiaus kohortoje nėra žinoma, atsižvelgiant į imties dydžio skirtumą. Antikūnų buvimas nebuvo susijęs nei su nepageidaujamomis reakcijomis, nei su abatacepto veiksmingumu ar jo koncentracijos serume pokyčiais bet kurioje grupėje.

Ilgalaikis tęstinis laikotarpis

pJIA tyrimų tęstiniu laikotarpiu (tebevykstančio pJIA SC – 20 mėn. ir pJIA IV – 5 metų trukmės) saugumo pobūdis pJIA sergantiems 6-17 metų amžiaus pacientams buvo panašus kaip nustatytasis suaugusiesiems. Vienam pacientui diagnozuota išsėtinė sklerozė pJIA IV tyrimo tęstiniu laikotarpiu. pJIA SC tyrimo 20 mėnesių pratęsimo laikotarpiu buvo pranešta apie vieną sunkią nepageidaujamą infekcijos reakciją (galūnių abscesą) 2–5 metų amžiaus kohortoje.

Ilgalaikio saugumo 2-5 metų amžiaus grupėje pJIA sergantiems pacientams duomenų gauta nedaug, tačiau turimi nerodo jokių papildomų saugumo problemų šiai jaunesnių vaikų populiacijai. pJIA SC tyrimo 24 mėnesių kumuliacinio periodo metu (4 mėnesių trumpas gydymo periodas plus 20 mėnesių pratęsimo laikotarpis) buvo pranešta apie didelę infekcijų dažnį 2–5 metų amžiaus kohortoje (87,0 %) lyginant su praneštomis 6–17 metų amžiaus kohortoje (68,2 %). Dažniausiai tai įvyko dėl nesunkių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų 2–5 metų kohortoje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Į veną buvo leidžiamos iki 50 mg/kg dozės. Aiškaus toksinio poveikio nepasireiškė. Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar nepasireiškė nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir skirti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA24.

Abataceptas yra sulietas baltymas, kurį sudaro su žmogaus citotoksiniiais T limfocitais susijusio antigeno-4 (CTLA-4) ekstraląstelinis domenas, prijungtas prie žmogaus imunoglobulino G1 (IgG1) modifikuoto Fc fragmento. Abataceptas gaminamas rekombinacinės DNR technologijos būdu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Veikimo mechanizmas

Abataceptas selektyviai moduliuoja esminę reikšmę turintį kostimuliacinį signalą, būtiną CD28 ekspresiją turinčių T limfocitų pilnam suaktyvėjimui. Pilnam T limfocitų suaktyvėjimui būtini 2 signalai, kuriuos duoda antigenus pateikiančios ląstelės: T ląstelės receptoriaus atliekamas specifinio antigeno atpažinimas (signalas Nr. 1) ir kostimuliacijos signalas. Pagrindinis kostimuliacijos kelias - CD80 ir CD86 molekulių ant antigenus pateikiančių ląstelių paviršiaus prisijungimas prie T limfocitų CD28 receptorių (signalas Nr. 2). Abataceptas, specifiskai prisijungęs prie CD80 ir CD86, selektyviai slopina šį kostimuliacijos kelią. Tyrimų duomenimis, naiviųjų T limfocitų atsaką abataceptas veikia stipriau negu atminties T limfocitų.

In vitro ir su gyvūnų modeliais atlikti tyrimai parodė, kad abataceptas moduliuoja nuo T limfocitų priklausomą antikūnų atsaką ir uždegimą. *In vitro* abataceptas silpnina žmogaus T limfocitų aktyvaciją (tai nustatyta pagal sumažėjusią proliferaciją ir citokinų gamybą). Abataceptas mažina antigenui specifinių TNF α , interferono- γ ir interleukino-2 sintezę T limfocituose.

Farmakodinaminis poveikis

Abataceptą vartojusiems pacientams nustatytas su doze susijęs tirpių interleukino-2 receptorių (T limfocitų aktyvacijos žymeklis), interleukino-6 (sergant reumatoidiniu artritu, jį gamina suaktyvėję sinovijos makrofagai ir panašios į fibroblastus sinovijos ląstelės), reumatoidinio faktoriaus (plazmocitų gaminami antikūnai) ir C-reaktyvaus baltymo (jis susidaro ūminėje uždegimo fazėje) koncentracijos serume sumažėjimas. Be to, sumažėjo matrikso metaloproteinazės-3, kuri sukelia kremzlės irimą ir audinių remodeliaciją, ir TNF α koncentracija serume.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas suaugusiems, sergantiems reumatoidiniu artritu

Į veną leidžiamo abatacepto veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant atsitiktinės atrankos, dvigubai aklus, placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus su suaugusiais pacientais, kurie sirgo aktyviu reumatoidiniu artritu, diagnozuotu pagal Amerikos Reumatologijos kolegijos (ACR) kriterijus. Į I, II, III, V ir VI tyrimus buvo įtraukiami tik tie pacientai, kurie randomizacijos dieną turėjo bent 12 skausmingų ir 10 patinusių sąnarių. Įtraukiant pacientus į IV tyrimą, į skausmingų ar patinusių sąnarių skaičių nebuvo atsižvelgiama. SC-I tyrimas buvo atsitiktinės atrankos, dvigubai aklas, dvigubai maskuotas ne blogesnio poveikio tyrimas, kuriame dalyvavę pacientai buvo stratifikuoti pagal kūno svorį (< 60 kg, 60-100 kg, > 100 kg). Jo metu lygintas po oda ir į veną leidžiamo abatacepto saugumas ir veiksmingumas reumatoidiniu artritu sergantiems asmenims, kurie pagrindiniam gydymui vartoja metotreksatą ir kuriems metotreksatas reikiamo poveikio nesukėlė.

I, II ir V tyrimų metu buvo lyginami abatacepto ir placebo veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems metotreksato poveikis buvo nepakankamas (tą pačią metotreksato dozę jie vartojo toliau). Be to, V tyrimo metu buvo lyginamas abatacepto arba infliksimabo ir placebo veiksmingumas bei saugumas. III tyrimo metu vertintas abatacepto veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems TNF inhibitoriaus poveikis buvo nepakankamas (TNF inhibitoriaus vartojimas būdavo nutraukiamas iki įtraukimo į tyrimą, o kitų LEMVNR vartojimas buvo leidžiamas). Pagrindinis IV tyrimo vertinimo objektas buvo saugumas aktyviu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems, nepaisant tolesnio nebiologinių ir (arba) biologinių LEMVNR vartojimo, reikėjo papildomo gydymo (visų iki įtraukimo į tyrimą vartotų LEMVNR vartojimas tęstas toliau). VI tyrimo metu vertintas abatacepto veiksmingumas ir saugumas ankstyvuoju (ligos trukmė – ≤ 2 metai) eroziniu reumatoidiniu artritu sirgusiems anksčiau metotreksato nevartojusiems pacientams, kurių reumatoidinio faktoriaus (RF) ir (arba) anticiklinio citrulininto peptido-2 (anti-CCP2) mėginys buvo teigiamas. Šie pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti abataceptą ir metotreksatą arba metotreksatą ir placebo. Tyrimo SC-I tikslas buvo įrodyti ne blogesnę po oda leidžiamo abatacepto veiksmingumą ir panašų į leidžiamo į veną saugumą vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu sergantiems asmenims, kuriems metotreksatas reikiamo poveikio nesukėlė. Tyrimo SC-II metu lygintas abatacepto ir adalimumabo santykinis veiksmingumas ir saugumas gydant vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu sergančius pacientus, jei anksčiau metotreksatas reikiamo atsako nesukėlė. Šių abiejų vaistinių preparatų buvo leidžiama po oda (be įsotinimo dozės į veną), kartu su abiem preparatais skirta metotreksato. SC-III tyrimo metu buvo lyginamas po oda leidžiamo abatacepto (vartojamo kartu su metotreksatu arba monoterapijai) ir metotreksato monoterapijos remisiją sukeliantis poveikis po 12 gydymo mėnesių bei galimas remisijos palaikymas nevartojant vaistinių preparatų po visiško vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo suaugusiems metotreksato anksčiau nevartojusiems pacientams, kurie sirgo labai aktyviu ankstyvuoju reumatoidiniu artritu (vidutinis DAS28 CRB rodiklis 5,4; vidutinė simptomų trukmė mažiau kaip 6,7 mėnesio) ir kuriems buvo blogą prognozę (greitą ligos progresavimą) rodančių veiksmų (pvz., buvo anti-citrulininto baltymo antikūnų [ACBA+], nustatytų anti-CCP2 testu, ir (arba) RF+, sąnario erozijų ligos pradžioje).

I tyrimo metu pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti 2 ar 10 mg/kg abatacepto arba placebo 12 mėn. II, III, IV ir VI tyrimų metu pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti fiksuotą abatacepto dozę (apie 10 mg/kg) arba placebo. Vartojimo trukmė II, IV ir VI tyrimų metu buvo 12 mėn., III tyrimo metu - 6 mėn. Abatacepto dozė mažiau kaip 60 kg sveriantiems pacientams buvo 500 mg, sveriantiems 60-100 kg - 750 mg, sveriantiems daugiau kaip 100 kg – 1 000 mg. SC-I tyrimo metu po vienkartinės abatacepto įsotinimo dozės į veną jo buvo suleidžiama po oda ir paskui toliau leidžiama po oda kas savaitę. Pacientai toliau vartojo tą pačią metotreksato dozę ir po randomizacijos dienos. V

tyrimo metu pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti tokią pačią fiksuotą abatacepto dozę, 3 mg/kg infliksimabo arba placebo (vartojimo trukmė – 6 mėn.). Abatacepto ir infliksimabo grupių pacientai paskui tęsė V tyrimą dar 6 mėn.

I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II ir SC-III tyrimų metu stebėti atitinkamai 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 ir 351 suaugęs pacientas.

Klinikinis atsakas

ACR atsakas

Procentas abataceptą vartojusių pacientų, kuriems pasireiškė ACR 20, 50 ir 70 atsakas II tyrimo metu (jiems metotreksato poveikis buvo nepakankamas), III tyrimo metu (jiems TNF inhibitoriaus poveikis buvo nepakankamas), VI tyrimo metu (jie anksčiau metotreksato nevartojo) ir SC-I tyrimo metu (leidžiant abataceptu po oda), pateikiamas 2 lentelėje.

II ir III tyrimų metu pavartojus pirmą abatacepto dozę nustatytas statistikai reikšmingai palankesnis ACR 20 atsakas negu pavartojus placebo (diena 15). VI tyrimo metu statistikai reikšmingai geresnis ACR 20 atsakas abatacepto ir metotreksato derinį vartojusiems pacientams (palyginus su vartojusiais metotreksatą ir placebo) pastebėtas po 29 dienų ir išliko visą tyrimo laikotarpį. II tyrimo metu 43 % pacientų po 6 mėn. nepasireiškęs ACR 20 atsakas pasireiškė po 12 mėn.

SC-I tyrimo metu po oda leidžiamo abatacepto poveikis buvo ne blogesnis už infuzuojamo į veną vertinant pagal ACR 20 atsaką iki 6 mėn. gydymo laikotarpio. Be to, po 6 mėn. abataceptu po oda gydytiems pacientams nustatytas panašus ACR 50 ir 70 atsakas kaip gydytiems abataceptu į veną.

Klinikinio atsako skirtumų tarp po oda ir į veną abataceptą vartojusių 3 skirtingų svorio grupių pacientų nenustatyta. SC-1 tyrimo metu ACR 20 atsakas po 169 dienų buvo pasireiškęs 78,3 % (472/603) po oda ir 76 % (456/600) į veną abatacepto vartojusių jaunesnių kaip 65 metų pacientų bei atitinkamai 61,1 % (55/90) ir 74,4 % (58/78) 65 metų ir vyresnių pacientų.

3 lentelė Klinikinis atsakas kontroliuojamų tyrimų metu

	Pacientų procentas							
	Vartojimas į veną						Vartojimas po oda	
	MTX nevartoję		Nepakankamas atsakas į MTX		Nepakankamas atsakas į TNF inhibitorių		Nepakankamas atsakas į MTX	
	VI tyrimas		II tyrimas		III tyrimas		SC-I tyrimas	
Atsako dažnis	Abataceptas ^a + MTX n = 256	Placebas + MTX n = 253	Abataceptas ^a + MTX n = 424	Placebas + MTX n = 214	Abataceptas ^a + LEMVNR ^b n = 256	Placebas + LEMVNR ^b n = 133	Abataceptas ^f po oda + MTX n = 693	Abataceptas ^f į veną + MTX n = 678
ACR 20								
15 diena	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
3 mėn.	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
6 mėn.	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 % [§]	76 %
12 mėn.	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
3 mėn.	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
6 mėn.	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
12 mėn.	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA

	Pacientų procentas							
	Vartojimas į veną						Vartojimas po oda	
	MTX nevartoję		Nepakankamas atsakas į MTX		Nepakankamas atsakas į TNF inhibitorių		Nepakankamas atsakas į MTX	
	VI tyrimas		II tyrimas		III tyrimas		SC-I tyrimas	
Atsako dažnis	Abataceptas ^a + MTX n = 256	Placebas + MTX n = 253	Abataceptas ^a + MTX n = 424	Placebas + MTX n = 214	Abataceptas ^a + LEMVNR ^b n = 256	Placebas + LEMVNR ^b n = 133	Abataceptas ^f po oda + MTX n = 693	Abataceptas ^f į veną + MTX n = 678
ACR 70								
3 mėn.	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %	13 %	16 %
6 mėn.	32 % [†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
12 mėn.	43 % [‡]	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Esminis klinikinis atsakas^c	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRB remisija^e								
6 mėn.	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24 % ^{§§}	25 %
12 mėn.	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, lyginant abataceptą su placebo.

** p < 0,01, lyginant abataceptą su placebo.

***p < 0,001, lyginant abataceptą su placebo.

[†] p < 0,01, abataceptas ir MTX lyginant su MTX ir placebo.

[‡] p < 0,001, abataceptas ir MTX lyginant su MTX ir placebo.

^{††} p < 0,05, abataceptas ir MTX lyginant su MTX ir placebo.

[§] 95 % pasikliautinis intervalas –4,2, 4,8 (pagal iš anksto numatytą ne blogesnio poveikio ribą – 7,5 %).

^{§§} Lentelėje pateikiami numatytų gydyti pacientų duomenys.

^a Fiksuota dozė (apie 10 mg/kg, žr. 4.2 skyrių).

^b Tarp kartu vartotų LEMVNR buvo vienas ar keli iš šių vaistų: metotreksatas, chlorochinas / hidroksichlorochinas, sulfasalazinas, leflunomidas, azatioprinas, aukso preparatai, anakinra.

^c Esminiu klinikinį atsaką laikytas ACR 70 atsakas nepertraukiamą 6 mėn. laikotarpį.

^d Po 6 mėn. pacientams suteikta galimybė dalyvauti atvirame tyrime.

^e DAS28-CRB remisija apibrėžiama kaip DAS28-CRB rodiklis < 2,6.

^f Lentelėje pateikiami protokolo duomenys. Numatytų abataceptu gydyti pacientų skaičius buvo 736 (po oda) ir 721 (į veną).

Tęsiant I, II, III, VI ir SC-I tyrimus atviru būdu, ilgalaikis ir stabilus ACR 20, 50 ir 70 atsakas stebėtas atitinkamai po 7, 5, 5, 2 ir 5 abatacepto vartojimo metų. I tyrimo metu po 7 metų įvertinus ACR atsaką 43 pacientams, 72 % nustatytas ACR 20 atsakas, 58 % – ACR 50 atsakas ir 44 % – ACR 70 atsakas. II tyrimo metu po 5 metų įvertinus ACR atsaką 270 pacientų, 84 % nustatytas ACR 20 atsakas, 61 % – ACR 50 atsakas ir 40 % – ACR 70 atsakas. III tyrimo metu po 5 metų įvertinus ACR atsaką 91 pacientui, 74 % nustatytas ACR 20 atsakas, 51 % – ACR 50 atsakas ir 23 % – ACR 70 atsakas. VI tyrimo metu po 2 metų įvertinus ACR atsaką 232 pacientams, 85 % nustatytas ACR 20 atsakas, 74 % – ACR 50 atsakas ir 54 % – ACR 70 atsakas. Tyrimo SC-I metu ACR atsaką įvertinus po 5 metų, 85 % (356/421) nustatytas ACR 20 atsakas, 66 % (277/423) – ACR 50 atsakas ir 45 % (191/425) – ACR 70 atsakas.

Kiti reumatoidinio artrito aktyvumo rodikliai, neįtraukti ACR atsako kriterijus (pvz., stingulys rytą), taip pat parodė geresnį pagerėjimą abatacepto grupėje negu placebo.

DAS28 atsakas

Ligos aktyvumas taip pat buvo vertinamas pagal ligos aktyvumo rodiklį 28 (*Disease Activity Score 28*). II, III, V ir VI tyrimų metu, palyginus su placebo ar lyginamojo gydymo grupe, nustatytas reikšmingas DAS pagerėjimas.

VI tyrimo, kuriame dalyvavo tik suaugusieji, metu po vienerių metų remisija pagal DAS28 (CRB) kriterijų (rodiklis < 2,6) pasireiškė reikšmingai didesnei abatacepto ir MTX grupės pacientų daliai (41 %) negu MTX ir placebo grupės pacientų daliai (23 %). Abatacepto grupės pacientams po vienerių metų pasiektas atsakas išliko ir per antruosius metus.

V tyrimas (abataceptas arba infliksimabas palyginus su placebo)

Į veną leidžiamo abatacepto ar infliksimabo saugumui ir veiksmingumui (palyginus su placebo) įvertinti atliktas atsitiktinės atrankos dvigubai aklas tyrimas. Į jį įtraukti pacientai, kuriems metotreksato poveikis buvo nepakankamas (V tyrimas). Pagrindinis gydymo veiksmingumo rodiklis buvo vidutinis ligos aktyvumo pokytis 6 mėn. vartojus abataceptą ir placebo. Vėliau dvigubai aklu būdu vertintas abatacepto ir infliksimabo saugumas ir veiksmingumas po 12 mėn. Placebu kontroliuojamoje tyrimo dalyje po 6 mėn. didesnis ($p < 0,001$) pagerėjimas pagal DAS28 stebėtas vartojant abataceptą ir vartojant infliksimabą negu vartojant placebo. Abatacepto ir infliksimabo grupėse gauti duomenys buvo panašūs. ACR atsakas V tyrimo metu atitiko vertinant DAS28 rodiklį gautus duomenis. Po 12 mėn. nustatyta, kad abataceptą vartojusių pacientų būklė dar labiau pagerėjo. Per 6 mėn. infekcija kaip nepageidaujamas reiškinys nustatyta 48,1 % (75), 52,1 % (86) ir 51,8 % (57), sunki infekcija – 1,3 % (2), 4,2 % (7) ir 2,7 % (3) atitinkamai abatacepto, infliksimabo ir placebo grupių pacientų. Per 12 mėn. infekcija kaip nepageidaujamas reiškinys nustatyta 59,6 % (93) ir 68,5 % (113), sunki infekcija – 1,9 % (3) ir 8,5 % (14) atitinkamai abatacepto ir infliksimabo grupių pacientų. Šio tyrimo atvirojo laikotarpio metu gauti duomenys apie abatacepto veiksmingumo išlaikymą asmenims, nuo pradžių atsitiktinai parinktiems vartoti abataceptą bei iš pradžių vartojusiems infliksimabą, kuris vėliau buvo pakeistas abataceptu. Pacientų, nuo pradžių vartojusių abataceptą, vidutinis DAS28 rodiklis, palyginus su buvusiu iki gydymo, 365-ą dieną buvo sumažėjęs 3,06, šis sumažėjimas išliko iki 729-os dienos (buvo 3,34). Pacientų, iš pradžių vartojusių infliksimabą, kuris vėliau buvo pakeistas abataceptu, vidutinis DAS28 rodiklis, palyginus su buvusiu iki gydymo, 729-ą dieną buvo sumažėjęs 3,29, 365-ą – 2,48.

Tyrimas SC-II abatacepto ir adalimumabo poveikiui palyginti

Atliktas atsitiktinės atrankos, iš vienos (tyrėjo) pusės aklas, ne prastesnio poveikio tyrimas SC-II, skirtas palyginti 1 kartą per savaitę po oda leidžiamo abatacepto (be įsotinimo dozės į veną) bei kas 2 savaitės po oda leidžiamo adalimumabo saugumą ir veiksmingumą (kartu su abiem preparatais skiriant MTX) po neveiksmingo gydymo vien metotreksatu. Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį, po 12 gydymo mėnesių nustatytas ne prastesnis ACR 20 atsakas (iš anksto nustatyta riba buvo 12 %): jis pasireiškė 64,8 % (206 iš 318) abatacepto po oda ir 63,4 % (208 iš 328) adalimumabo po oda vartojusių pacientų. Skirtumas tarp grupių buvo 1,8 % (95 % pasikliautinis intervalas [PI] – nuo -5,6 iki 9,2). Atsakas abiejų grupių pacientams visą 24 mėn. gydymo laikotarpį buvo panašus. Atitinkamas ACR 20 rodiklis praėjus 24 mėn. abatacepto po oda vartojusiems pacientams buvo 59,7 % (190 iš 318), o vartojusiems adalimumabo po oda – 60,1 % (197 iš 328). Atitinkami ACR 50 ir ACR 70 rodikliai po 12 ir 24 mėnesių buvo nuoseklūs ir abejose grupėse panašūs. Koreguotas vidutinis DAS28 CRP pokytis, palyginus su pradiniu (skliausteliuose nurodyta standartinė paklaida), po 24 mėn. abatacepto po oda vartojusiems pacientams buvo -2,35 (0,08) (95 % PI nuo -2,51 iki -2,19), o vartojusiems adalimumabo po oda buvo -2,33 (0,08) (95 % PI nuo -2,50 iki -2,17); šie pokyčiai laikui bėgant išliko panašūs. Po 24 mėn. 50,6 % (127 iš 251) (95 % PI nuo 44,4 iki 56,8) abatacepto ir 53,3 % (130 iš 244) (95 % PI – nuo 47,0 iki 59,5) adalimumabo vartojusių pacientų buvo pasiekę DAS 28 < 2,6. Abatacepto po oda ir adalimumabo po oda vartojusių pacientų grupėse rodiklių, palyginus su pradiniais, gerėjimas pagal HAQ-DI skalę po 24 mėn. ir laikui bėgant taip pat buvo panašus.

Saugumas ir struktūriniai pažeidimai buvo įvertinti po 1 ir 2 metų. Sprendžiant pagal nepageidaujamas reakcijas, bendras abiejų grupių pacientų 24 mėnesių trukmės gydymo saugumo pobūdis buvo panašus. Per 24 mėnesius nepageidaujamų reakcijų patyrė 41,5 % (132 iš 318) ir 50 % (164 iš 328), o sunkių nepageidaujamų reakcijų – 3,5 % (11 iš 318) ir 6,1 % (20 iš 328), atitinkamai, abatacepto ir

adalimumabo vartojusių pacientų. Per 24 mėnesius abatacepto vartojimą nutraukė 20,8 % (66 iš 318), adalimumabo – 25,3 % (83 iš 328) pacientų.

SC-II tyrimo metu per 24 gydymo mėnesius sunkių infekcijų užfiksuota 3,8 % (12 iš 318) pacientų, kuriems 1 kartą per savaitę po oda leista abatacepto, tačiau nė vienam iš jų dėl to nereikėjo nutraukti gydymo. Kas 2 savaites po oda leisto adalimumabo grupėje per tą patį laikotarpį tokių infekcijų užfiksuota 5,8 % (19 iš 328) pacientų, 9 iš jų gydymą dėl to teko nutraukti.

Lokalių reakcijų injekcijos vietoje dažnis abatacepto po oda ir adalimumabo po oda vartojusiems pacientams per 12 mėn. buvo atitinkamai 3,8 % (12 iš 318) ir 9,1 % (30 iš 328) ($p = 0,006$), o per 24 mėn. – 4,1 % (13 iš 318) ir 10,4 % (34 iš 328). Per 2 tyrimo metus 3,8 % (12 iš 318) abatacepto po oda ir 1,5 % (5 iš 328) adalimumabo po oda vartojusių pacientų pasireiškė nuo lengvų iki vidutinio sunkumo autoimuninių sutrikimų, pvz., psoriazė, Raynaud fenomenas, mazginė eritema.

Tyrimas SC-III (remisijos sukėlimas metotreksatu anksčiau negydytiems RA sergantiems pacientams)

Tai buvo atsitiktinių imčių dvigubai koduotas tyrimas, kurio metu lygintas po oda leidžiamo abatacepto, vartojamo kartu su metotreksatu (abataceptas + MTX), po oda leidžiamo abatacepto monoterapijos ir metotreksato monoterapijos (MTX grupė) remisiją sukeliantis poveikis po 12 gydymo mėnesių bei remisijos palaikymas nevartojant vaistinių preparatų po visiško vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo suaugusiems metotreksato anksčiau nevartojusiems pacientams, kurie sirgo labai aktyviu ankstyvuojančiu reumatoidiniu artritu ir kuriems buvo blogą prognozę rodančių veiksnių. Visiškas vaistinių preparatų vartojimo nutraukimas sukėlė remisijos išnykimą (ligos aktyvumo atsinaujinimą) daugumai pacientų visose trijose gydymo grupėse (vartojant abatacepto kartu su metotreksatu, vien abatacepto arba vien metotreksato) (4 lentelė).

4 lentelė Remisijos dažnis gydymo vaistiniais preparatais pabaigoje bei vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo fazėse SC-III tyrimo metu

Pacientų skaičius	Abataceptas po oda+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abataceptas po oda n = 116
Dalis atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų, kuriems po 12 gydymo mėnesių buvo sukurta remisija			
DAS28-remisija ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Šansų santykis (95 % PI), plg. su MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
P rodmuo	0,010	N/A	N/A
SDAI klinikinė remisija ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Apskaičiuotasis skirtumas (95 % PI), plg. su MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean klinikinė remisija	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Apskaičiuotasis skirtumas (95 % PI), plg. su MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Dalis atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų, kuriems remisija buvo po 12 gydymo ir po 18 mėnesių (6 mėnesius po visiško vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo)			
DAS28-remisija ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Šansų santykis (95 % PI), plg. su MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
P rodmuo	0,045	N/A	N/A

^a Remisija, apibrėžiama remiantis DAS28 (DAS28-CRB < 2,6)

^b SDAI kriterijai (SDAI ≤ 3,3)

SC-III tyrimo metu saugumo savybės trijose gydymo grupėse (abatacepto ir MTX derinio, abatacepto monoterapijos ir MTX grupėse) apskritai buvo panašios. 12 mėnesių gydymo laikotarpiu apie nepageidaujamas reakcijas pranešta atitinkamai 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) ir 44,0 % (51/116),

apie sunkias nepageidaujas reakcijas – 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) ir 0,9 % (1/116) pacientų trijose gydymo grupėse. Apie sunkias infekcijas pranešta 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) ir 0 % (0/116) pacientų.

Radiografinis atsakas

Sąnarių struktūros pažeidimas stebėtas radiografijos būdu 2 metus II, VI ir SC-II tyrimų metu. Duomenys vertinti naudojant Genant modifikuotą bendrą Sharp rodiklį (Genant-modified total Sharp score, TSS) ir jo komponentus, erozijos rodiklį ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo (JSN) rodiklį.

II tyrimo metu bazinio TSS mediana abataceptą vartojusiems pacientams buvo 31,7, vartojusiems placebo – 33,4. Po 12 mėn. gydymo nustatyta, kad abatacepto ir metotreksato derinys sulėtino struktūros pažeidimo progresavimą labiau negu placebo ir metotreksato (žr. 5 lentelę). Pacientams, kurie buvo atsitiktinai parinkti vartoti abataceptą, struktūros pažeidimas antraisiais metais progresavo reikšmingai lėčiau negu pirmaisiais ($p < 0,0001$). Visi asmenys, po vienerių metų dvigubai aklo gydymo įtraukti į ilgalaikę tęstinę tyrimo fazę, vartojo abataceptą, ir 5 metus buvo tiriamas jų ligos radiografinis progresavimas. Duomenų analizė atlikta stebimosios analizės būdu pagal vidutinį bendrojo rodiklio pokytį po ankstesnio kasmetinio apsilankymo. Pacientų, iš pradžių atsitiktinai parinktų vartoti abatacepto ir MTX derinį bei placebo ir MTX derinį, šio rodiklio vidutinis pokytis buvo atitinkamai 0,41 ir 0,74 nuo 1 iki 2 metų ($n = 290, 130$), 0,37 ir 0,68 – nuo 2 iki 3 metų ($n = 293, 130$), 0,34 ir 0,43 – nuo 3 iki 4 metų ($n = 290, 128$) bei 0,26 ir 0,29 ($n = 233, 114$) – nuo 4 iki 5 metų.

5 lentelė Vidutiniai radiografiniai pokyčiai II tyrimo metu per 12 mėn.

Parametras	Abataceptas / MTX n = 391	Placebas / MTX n = 195	p ^a
Bendras Sharp rodiklis	1,21	2,32	0,012
Erozijos rodiklis	0,63	1,14	0,029
JSN rodiklis	0,58	1,18	0,009

^a Neparametrinės analizės duomenimis.

VI tyrimo metu abataceptą ir metotreksatą vartojusių pacientų vidutinis BSR pokytis po 12 mėn. buvo reikšmingai mažesnis negu vartojusių metotreksatą ir placebo. Po 12 mėn. ligos progresavimo nenustatyta ($TSS \leq 0$) 61 % (148/242) abataceptą ir metotreksatą bei 53 % (128/242) metotreksatą ir placebo vartojusių pacientų. Struktūriniai pažeidimai nuolat (24 mėn.) abataceptą ir metotreksatą vartojusiems pacientams progresavo mažiau negu tiems, kurie pirmuosius 12 mėn. vartojo metotreksatą ir placebo, o vėlesnius 12 mėn. – abataceptą ir metotreksatą. Iš pacientų, įtrauktų į atvirą 12 mėn. tyrimo laikotarpį, ligos progresavimo nenustatyta 59 % (125/213) tų, kurie nuolat vartojo abataceptą ir metotreksatą bei 48 % (92/192) tų, kurie iš pradžių vartojo metotreksatą, o paskui – jo derinį su abataceptu.

SC-II tyrimo metu sąnarių struktūros pažeidimas buvo vertinamas radiografijos būdu ir išreiškiamas jo pokyčiu, palyginus su pradiniu, pagal van der Heijde modifikuotą bendrą Sharp rodiklį (angl. *Total Sharp Score*, *mTSS*) ir jo komponentus. Per 24 stebėjimo mėnesius nustatytas panašus pažeidimų sumažėjimas atitinkamai abatacepto ($n = 257$) ir adalimumabo ($n = 260$) grupių pacientams: *mTSS* (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis) buvo $0,89 \pm 4,13$ ir $1,13 \pm 8,66$, erozijos rodiklis $0,41 \pm 2,57$ ir $0,41 \pm 5,04$ bei JSN rodiklis $0,48 \pm 2,18$ ir $0,72 \pm 3,81$.

SC-III tyrimo metu sąnarių struktūros pažeidimas vertintas atliekant magnetinio rezonanso tyrimą (MRT). Abatacepto ir MTX derinio grupėje, palyginti su MTX grupe, sąnarių struktūros pažeidimas progresavo lėčiau, tai parodė vidutinis skirtumas tarp abatacepto ir MTX derinio bei MTX grupių (6 lentelė).

6 lentelė MRT struktūros ir uždegimo rodikliai SC-III tyrimo metu

Vidutinis skirtumas tarp abatacepto po oda ir MTX derinio bei MTX grupių po 12 mėnesių (95 % PI)*

MRT erozijos rodiklis	-1,22 (-2,20, -0,25)
MRT osteito/kaulo edemos rodiklis	-1,43 (-2,68, -0,18)
MRT sinovito rodiklis	-1,60 (-2,42, -0,78)

* n = 119 vartojant abatacepto po oda + MTX; n = 116 vartojant MTX

Fizinės funkcijos atsakas

Fizinės funkcijos pagerėjimas II, III, IV, V ir VI tyrimų metu buvo vertinamas pagal Sveikatos būklės vertinimo klausimyno neįgalumo rodiklį (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI), I tyrimo metu – pagal modifikuotą HAQ-DI. SC-I tyrimo metu pagerėjimas palyginus su būkle iki gydymo pagal HAQ-DI po 6 mėn. ir laikui bėgant leidžiant po oda ir į veną buvo panašus. II, III ir VI tyrimų duomenys pateikiami 7 lentelėje.

7 lentelė Fizinės funkcijos pagerėjimas kontroliuojamų tyrimų metu

	MTX nevartoję		Nepakankamas atsakas į MTX		Nepakankamas atsakas į TNF inhibitorių	
	VI tyrimas		II tyrimas		III tyrimas	
HAQ ^c neįgalumo rodiklis	Abataceptas ^a + MTX	Placebas + MTX	Abataceptas ^a + MTX	Placebas + MTX	Abataceptas ^a + LEMVNR ^b	Placebas + LEMVNR ^b
Iki gydymo (vidurkis)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Vidutinis pagerėjimas palyginus su pradine būkle						
6 mėn.	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 mėn.	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Pacientų, kuriems pasireiškė kliniškai reikšmingas pagerėjimas, dalis ^d						
6 mėn.	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
12 mėn.	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

***p < 0,001, lyginant abataceptą su placebo.

[†] p < 0,05, lyginant abatacepto ir MTX derinį su MTX ir placebo deriniu.

^a Fiksuota dozė (apie 10 mg/kg, žr. 4.2 skyrių).

^b Tarp kartu vartotų LEMVNR buvo vienas ar keli iš šių vaistų: metotreksatas, chlorochinas / hidrosichlorochinas, sulfasalazinas, leflunomidai, azatioprinai, aukso preparatai, anakinra.

^c Sveikatos vertinimo klausimynas: geriausias rodiklis - 0, blogiausias - 3. 20 klausimų, 8 kategorijos: apsirengimas ir savęs prisirišėjimas, atsikėlimas, valgytas, ėjimas, higiena, tiesimas, spaudimas ir aktyvumas.

^d HAQ-DI sumažėjimas ≥ 0,3 palyginus su baziniu.

^e Po 6 mėn. pacientams suteikta galimybė dalyvauti atvirame tyrime.

II tyrimo metu skaičiuojant pacientus, kuriems po 12 mėn. nustatytas kliniškai reikšmingas pagerėjimas, 88 % atsakas išliko ir po 18 mėn., 85 % - ir po 24 mėn. Tęsiant I, II, III ir VI tyrimus atviru būdu, anksčiau nustatytas fizinės funkcijos pagerėjimas išliko atitinkamai 7, 5, 5 ir 2 metus.

SC-III tyrimo metu dalis pacientų, kuriems pasireiškė HAQ atsakas, vertintas kaip kliniškai reikšmingas fizinės funkcijos pagerėjimas (HAQ-D1 rodiklio sumažėjimas nuo pradinio rodmens $\geq 0,3$), po 12 mėnesių buvo didesnė abatacepto ir MTX derinio grupėje, palyginti su MTX grupe (atitinkamai 65,5 %, palyginti su 44,0 %; skirtumas tarp grupių, lyginant su MTX grupe, 21,6 % [95 % PI: 8,3, 34,9]).

Su sveikatos būkle susiję rodikliai ir gyvenimo kokybė

Su sveikatos būkle susijusi gyvenimo kokybė vertinta naudojant SF-36 klausimyną I, II ir III tyrimų metu po 6 mėn. bei I ir II tyrimų metu - po 12 mėn. Šių tyrimų metu kliniškai ir statistiškai reikšmingas pagerėjimas abatacepto grupėje palyginus su placebo grupe nustatytas vertinant visas 8 SF-36 sritis (4 fizinės sritys - fizinė funkcija, fizinis vaidmuo, skausmas, bendra sveikatos būklė ir 4 psichinės sritys - gyvybingumas, socialinė funkcija, emocinis vaidmuo, psichinė sveikata), taip pat apibendrintą fizinį komponentą (Physical Component Summary, PCS) ir apibendrintą psichinį komponentą (Mental Component Summary, MCS). VI tyrimo metu po 12 mėn. abatacepto ir metotreksato derinio grupės pacientams nustatytas pagerėjimas pagal PCS ir MCS palyginus su metotreksato ir placebo derinio grupe išliko 2 stebėjimo metus.

VII tyrimas: abatacepto saugumas pasišalinus arba nepasišalinus iš organizmo anksčiau vartotiems TNF inhibitoriams

Atliktas atviras papildomo abatacepto vartojimo į veną kartu su nebiologiniais LEMVNR tyrimas (VII tyrimas). Jame dalyvavo aktyviu reumatoidiniu artritu sirgę pacientai, kurių organizmo reakcija į vartotų (pasišalinimo iš organizmo laikotarpis – bent 2 mėn., $n = 449$) arba vartojamų (be pasišalinimo iš organizmo laikotarpio, $n = 597$) TNF inhibitorių poveikį buvo nepakankama. Pagrindiniai rodikliai (nepageidaujamų reiškinių dažnis, sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis ir vartojimo nutraukimų dėl nepageidaujamų reiškinių skaičius per 6 gydymo mėnesius) TNF inhibitorių vartojusiems ir jų vartojantiems pacientams buvo panašūs, taip pat panašus buvo sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas psoriaziniu artritu sergantiems suaugusiems

Abatacepto veiksmingumas ir saugumas suaugusiems (18 metų ir vyresniems) pacientams vertintas dviejų atsitiktinės atrankos dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų tyrimų PsA-I ir PsA-II metu. Į juos įtraukti pacientai sirgo aktyviu PsA (bent 3 sąnariai buvo patinė ir bent 3 – skausmingi) nepaisant ankstesnio LEMVNR vartojimo ir turėjo bent vieną diagnostinį ne mažesnio kaip 2 cm skersmens psoriazinį odos pažeidimą.

PsA-I tyrimo metu 170 pacientų dvigubai koduotu būdu buvo leidžiama placebo arba abatacepto į veną 1, 15 ir 29 dienomis bei paskui kas 28 dienas 24 savaites, vėliau atviruoju būdu jiems buvo leidžiama 10 mg/kg abatacepto į veną kas 28 dienas. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti vartoti placebo, 3 mg/kg abatacepto, 10 mg/kg abatacepto arba dvi abatacepto dozes po 30 mg/kg ir paskui po 10 mg/kg (be gydymo keitimo galimybės dėl neveiksmingumo) 24 savaites, vėliau atviruoju būdu jiems buvo leidžiama po 10 mg/kg abatacepto į veną kas mėnesį. Šio tyrimo metu pacientams buvo leidžiama kartu vartoti nuolatinę metotreksato, mažą (atitinkančią ≤ 10 mg prednizono) kortikosteroido dozę ir (arba) NVNU.

PsA-II tyrimo metu 424 pacientai buvo santykiu 1:1 atsitiktinai atrinkti leisti po oda placebo arba 125 mg abatacepto (be įsotavimo dozės) dvigubai koduotu būdu kas savaitę 24 savaites, paskui jiems buvo leidžiama po 125 mg abatacepto po oda kas savaitę atviruoju būdu. Šio tyrimo metu pacientams buvo leidžiama kartu vartoti nuolatinę metotreksato, sulfasalazino, leflunomido arba hidroksichlorokvino dozę, mažą (atitinkančią ≤ 10 mg prednizono) kortikosteroido dozę ir (arba) NVNU. Pacientai, kuriems patinusių ar skausmingų sąnarių skaičius, palyginus su pradiniu,

nesumažėjo bent 20 % per 16 savaičių, buvo pervedami į atvirąjį kas savaitę po oda leidžiamo 125 mg abatacepto po oda kas savaitę periodą nebuvo įtraukti.

Pagrindinė abiejų tyrimų PsA-I ir PsA-II vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kurie buvo pasiekę ACR 20 atsaką po 24 savaičių (169 dienų).

Klinikinis atsakas

Požymiai ir simptomai

Procentas pacientų, pasiekusių ACR 20, 50 ir 70 atsaką vartojant rekomenduojamą abatacepto dozę tyrimų PsA-I (10 mg/kg į veną) ir PsA-II (125 mg po oda) metu, procentinė dalis pateikiamas 8 lentelėje toliau.

8 lentelė Dalis pacientų, kurie tyrimų PsA-I ir PsA-II metu buvo pasiekę ACR atsakus po 24 savaičių

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	10 mg/kg abatacepto į veną N = 40	Placebas N = 42	Apskaičiuotas skirtumas (95 % PI)	125 mg abatacepto po oda N = 213	Placebas N = 211	Apskaičiuotas skirtumas (95 % PI)
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 plg. su placebo. ACR 50 ir ACR 70 – p reikšmė neskaičiuota.

^a 37 % pacientų anksčiau vartojo TNF inhibitorių.

^b 61 % pacientų anksčiau vartojo TNF inhibitorių.

^c Pacientai, kuriems patinusių ar skausmingų sąnarių skaičius, palyginus su pradiniu, nesumažėjo bent 20 % per 16 savaičių, atitiko pašalinimo dėl neveiksmingumo kriterijus ir laikyti nereagavusiais į gydymą.

Bendrose tirtose populiacijose dalis pacientų, po 24 savaičių pasiekusių ACR 20 atsaką tarp vartojusių 10 mg/kg abatacepto į veną PsA-I tyrimo metu ir 125 mg abatacepto po oda PsA-II tyrimo metu buvo reikšmingai didesnė negu tarp vartojusių placebo. Šių abiejų tyrimų metu ACR 20 atsaką pasiekusių pacientų tarp vartojusių abataceptą buvo daugiau negu tarp vartojusių placebo nepriklausomai nuo ankstesnio TNF inhibitorių vartojimo. Mažesnės apimties tyrimo PsA-I metu iš anksčiau TNF inhibitoriais negydytų pacientų ACR 20 atsaką pasiekė 55,6 % vartojusiųjų 10 mg/kg abatacepto į veną ir 20,0 % vartojusiųjų placebo, o iš anksčiau TNF inhibitoriais gydytų pacientų – atitinkamai 30,8 % ir 16,7 %. Tyrimo PsA-II metu iš anksčiau TNF inhibitoriais negydytų pacientų ACR 20 atsaką pasiekė 44,0 % vartojusiųjų 125 mg abatacepto po oda ir 22,2 % vartojusiųjų placebo (statistinis skirtumas – 21,9, 95 % PI – nuo 8,3 iki 35,6), o iš anksčiau TNF inhibitoriais gydytų pacientų – atitinkamai 36,4 % ir 22,3 % (statistinis skirtumas – 14,0, 95 % PI – nuo 3,3 iki 24,8).

PsA-II tyrimo metu ACR 20 atsakas 125 mg abatacepto po oda vartojusiems pacientams nustatytas dažniau negu vartojusiems placebo nepriklausomai nuo nebiologinių LEMVNR vartojimo kartu. Iš anksčiau nebiologiniais LEMVNR negydytų pacientų ACR 20 atsaką pasiekė 27,3 % vartojusiųjų 125 mg abatacepto po oda ir 12,1 % vartojusiųjų placebo (statistinis skirtumas – 15,15, 95 % PI – nuo 1,83 iki 28,47), o iš anksčiau nebiologiniais LEMVNR gydytų pacientų – atitinkamai 44,9 % ir 26,9 % (statistinis skirtumas – 18,00, 95 % PI – nuo 7,20 iki 28,81). Tęsiant tyrimus PsA-I ir PsA-II iki 1 metų, klinikiniai atsakai išlikdavo arba toliau gerėdavo.

Struktūrinių pažeidimų atsakas

Tyrimo PsA-II metu dalis pacientų, kurių radiografiniai pažeidimai rentgenologinio tyrimo duomenimis pagal bendrą PsA modifikuotą SHS skalę po 24 savaičių buvo neprogresavę (pokytis

palyginus su pradiniais ≤ 0), tarp vartojusiųjų 125 mg abatacepto po oda buvo didesnė (42,7 %) negu tarp vartojusiųjų placebą (32,7 %) (statistinis skirtumas – 10,0, 95 % PI – nuo 1,0 iki 19,1).

Fizinės funkcijos atsakas

Tyrimo PsA-I metu dalis pacientų, kurių HAQ-DI rodiklis, palyginus su pradiniu, po 24 savaičių buvo sumažėjęs bent $\geq 0,30$, tarp vartojusiųjų abataceptą į veną buvo 45,0 %, o tarp vartojusiųjų placebą – 19,0 % (statistinis skirtumas – 26,1, 95 % PI – nuo 6,8 iki 45,5). Tyrimo PsA-II metu dalis pacientų, kurių HAQ-DI rodiklis, palyginus su pradiniu, buvo sumažėjęs bent $\geq 0,35$, tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 31,0 %, o tarp vartojusiųjų placebą – 23,7 % (statistinis skirtumas – 7,2, 95 % PI – nuo -1,1 iki 15,6). Toliau vartojant abataceptą iki 1 metų atliekant tyrimus PsA-I ir PsA-II, HAQ-DI rodikliai išlikdavo arba toliau gerėdavo.

24 savaičių trukmės dvigubai koduotu laikotarpiu reikšmingų PASI rodiklio pokyčių abataceptą vartojusiems pacientams nenustatyta. Į du PsA tyrimus įtraukti pacientai sirgo lengva arba vidutinio sunkumo psoriaze, PsA-I tiriamųjų PASI rodiklio mediana buvo 8,6, o PsA-II tiriamųjų – 4,5. PsA-I tyrimo metu dalis pacientų, pasiekusių PASI 50 atsaką, tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 28,6 %, o tarp vartojusiųjų placebą – 14,3 % (statistinis skirtumas – 14,3, 95 % PI – nuo -15,3 iki 43,9); pasiekusių PASI 75 atsaką pacientų tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 14,3 %, o tarp vartojusiųjų placebą – 4,8 % (statistinis skirtumas – 9,5, 95 % PI – nuo -13,0 iki 32,0). PsA-II tyrimo metu dalis pacientų, pasiekusių PASI 50 atsaką, tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 26,7 %, o tarp vartojusiųjų placebą – 19,6 % (statistinis skirtumas – 7,3, 95 % PI – nuo -2,2 iki 16,7); pasiekusių PASI 75 atsaką pacientų tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 16,4 %, o tarp vartojusiųjų placebą – 10,1 % (statistinis skirtumas – 6,4, 95 % PI – nuo -1,3 iki 14,1).

Vaikai, sergantys poliartikuliniu jaunatviniu idiopatinu artritu

Po oda leidžiamas vaistas

Po oda leidžiamo abatacepto saugumo ir veiksmingumo 2-17 metų vaikams vertinimas yra pagrįstas farmakokinetine ekspozicija, turimų į veną leidžiamo abatacepto veiksmingumo pJIA sergantiems pacientams ir po oda leidžiamo abatacepto veiksmingumo reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiesiems duomenų ekstrapoliacija, taip pat jį pagrindžia dar vykstančio klinikinio tyrimo duomenys. Šiame tyrime dalyvauja 2-17 metų vaikai ir paaugliai, sergantys vidutiniu ar sunkiu aktyviu pJIA 2–5 metų amžiaus kohortoje yra 46 pacientai, 6–17 metų amžiaus kohortoje – 173), kuriems bent vienas ligos eigą modifikuojantis vaistas nuo reumato nesukėlė reikiamo atsako, arba kurie jo netoleravo (tarp šių vaistų gali būti ir biologinių preparatų). Po oda leidžiamo abatacepto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atviro vienos grupės tyrimo metu. Šio atviro tyrimo planas numatė, kad pagrindinė vertinamoji baigtis 6-17 metų kohortos pacientams yra mažiausioji pusiausvyrinės apykaitos koncentracija (C_{min}) praėjus 4 mėn. (trumpuoju laikotarpiu). Pacientai toliau vartoja abataceptą atviruoju tęstiniu laikotarpiu, kurio metu papildomus 20 mėn. vertinamas ilgalaikis saugumas ir veiksmingumas.

Iš 219 į tyrimą įtrauktų ir jo metu gydytų pacientų 79 % iš pradžių vartojo metotreksatą (vidutinė dozė įtraukiant į tyrimą – 12,3 mg/m² per savaitę), o 21 % pacientų taikyta monoterapija abataceptu. 56 iš 219 į tyrimą įtrauktų pacientų (25,6 %) anksčiau buvo vartoję biologinių ligos eigą modifikuojančių vaistų nuo reumato, įskaitant TNF inhibitorius ir tocilizumabą.

Į tyrimą įtraukti pacientai buvo vidutiniškai 10,6 metų amžiaus, jų liga truko vidutiniškai 2,4 metų. Iš pradžių jie sirgo aktyvia liga, vidutinis aktyvų pažeidimų turėjusių sąnarių skaičius buvo 11,8, vidutinis ribotos judesių amplitudės sąnarių skaičius – 10,3, C reaktyvaus baltymo (CRB) koncentracija buvo padidėjusi ir siekė vidutiniškai 1,24 mg/dl.

Iš 219 gydytų pacientų trumpąjį tyrimo laikotarpį baigė 205, o 200 buvo įtraukti į dar vykstantį ilgalaikį tęstinį laikotarpį. 39 (84,8 %) pacientai iš 2-5 metų amžiaus kohortos baigė 2 metų trukmės laikotarpį. 6-17 metų amžiaus kohortoje 2 metų fazę baigė 132 (76,3 %) pacientai.

Atsako dažnis pasibaigus trumpajam ekspozicijos laikotarpiui apibendrintas 9 lentelėje:

9 lentelė Dalis (%) pJIA sirgusių pacientų, kuriems pasireiškė ACRP atsakas arba liga buvo neaktyvi trumpojo laikotarpio pabaigoje (po 4 mėn.)

	2 17 metų
	n = 219
ACRP30	84,5 %
ACRP50	75,3 %
ACRP70	57,1 %
ACRP90	34,7 %
ACRP100	20,1 %
Neaktyvi liga*	34,2 %

*Nėra aktyvių sąnarių, gydytojo nustatytas bendras ligos sunkumas ≤ 10 mm ir CRB $\leq 0,6$ mg/dl.

ACRP atsakai ir ligos neaktyvumo būklės išliko 2 metų laikotarpi.

Į veną leidžiamas vaistas

Į tyrimą įtraukti 6-17 metų amžiaus vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu pJIA sergantys vaikai ir paaugliai, kuriems bent vienas ligos eigą modifikuojantis vaistas nuo reumato, tarp kurių galėjo būti biologinių preparatų, sukėlė nepakankamą atsaką arba buvo netoleruojamas. Į veną leidžiamo abatacepto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atliekant trijų dalių tyrimą. Atviras įvadinis A laikotarpis truko 4 mėn. ir buvo skirtas sukelti ACR Pedi 30 atsaką. Pacientai, kuriems A laikotarpio pabaigoje pasireiškė bent ACR Pedi 30 atsakas, buvo atsitiktinai parinkti dvigubai maskuotos nutraukimo fazės (B laikotarpio) metu vartoti abataceptą arba placebą 6 mėn. arba kol paūmės pJIA pagal tyrimo metu nustatytus kriterijus. Visiems pacientams (išskyrus pasitraukusius dėl su vaistinio preparato saugumu susijusių priežasčių), kurie baigė B laikotarpį arba kurių liga B laikotarpiu paūmėjo arba kuriems atsakas A laikotarpiu nepasireiškė, buvo pasiūlyta dalyvauti tyrimo atviroje tęstinėje C dalyje, skirtoje ilgalaikiam vaistinio preparato saugumui ir veiksmingumui vertinti.

A laikotarpio 1, 15, 29, 57 ir 85 dienomis visi pacientai vartojo 10 mg/kg abatacepto, 113 dieną vertinta jų būklė. A laikotarpiu 74 % pacientų kartu vartojo metotreksatą (vidutinė dozė įtraukiant į tyrimą buvo 13,2 mg/m² per savaitę), 26 % taikyta monoterapija abataceptu. Iš 190 pacientų, įtrauktų į tyrimą, 57 (30 %) anksčiau buvo vartoję TNF inhibitorius.

Pacientai, kuriems pasireiškė bent ACR Pedi 30 atsakas, A laikotarpio pabaigoje buvo atsitiktiniu būdu įtraukti į B laikotarpio (dvigubai maskuotos nutraukimo fazės) grupes vartoti abataceptą arba placebą 6 mėn. arba kol paūmės jaunatvinis idiopatinis artritas.

Paūmėjimo kriterijai buvo:

- bent 3 iš 6 pJIA rodiklių (core set variables) pablogėjimas ≥ 30 %;
- ne daugiau kaip 1 iš 6 poliartrikulinio jaunatvinio idiopatinio artrito pJIA rodiklių pagerėjimas ≥ 30 %;
- paūmėjimui apibūdinti naudojant gydytojo ar tėvų bendrojo vertinimo skalę, turėjo būti nustatytas pablogėjimas bent 2 cm (iki 10 cm);
- paūmėjimui apibūdinti naudojant aktyvaus uždegimo apimtų arba riboto judrumo sąnarių skaičių, turėjo būti nustatytas 2 ar daugiau sąnarių pažeidimo pasunkėjimas.

Į tyrimą įtraukti pacientai buvo vidutiniškai 12,4 metų amžiaus, jų liga truko vidutiniškai 4,4 metų. Jie sirgo aktyvia liga, įtraukimo į tyrimą dieną jos aktyvumas nustatytas 16 sąnarių; sąnarių, kurių judesiai sutrikę, buvo vidutiniškai 16; buvo padidėjusi C reaktyvaus baltymo (CRB) koncentracija (vidutiniškai 3,2 mg/dl) ir ENG (vidutiniškai 32 mm/val.). pJIA porūšiai šiai ligai prasidedant buvo oligoartikulinis (16 %), poliartrikulinis (64 %, 20 % visų pacientų reumatoidinio faktoriaus mėginys buvo teigiamas) ir sisteminis (20 %).

Iš 190 įtrauktų pacientų laikotarpį A baigė 170, 65 % (123/190) pasireiškė ACR Pedi 30 atsakas, 122 buvo atsitiktinai parinkti B laikotarpiui. Pasireiškęs atsakas buvo panašus tiek visiems tirtiems pJIA porūšiams, tiek vartojusiems metotreksatą ir jo nevartojusiems pacientams. Bent ACR Pedi 30 atsakas pasireiškė 101 (76 %) iš 133 (70 %) anksčiau TNF inhibitorių nevartojusių ir 22 (39 %) iš 57 anksčiau juos vartojusių pacientų.

B laikotarpiu laikas iki ligos paūmėjimo pacientams, atsitiktinai parinktiems vartoti placebą, buvo reikšmingai trumpesnis negu atsitiktinai parinktiems vartoti abataceptą (pagrindinis rodiklis, $p = 0,0002$; log-rank testas). B laikotarpiu liga paūmėjo reikšmingai daugiau placebo vartojusių pacientų (33/62; 53 %) negu vartojusių abataceptą (12/60; 20 %, chi-kvadrato $p < 0,001$). Ligos paūmėjimo rizika toliau vartojant abataceptą buvo daugiau kaip 3 kartus mažesnė negu vartojant placebą (rizikos santykis 0,31; 95 % pasikliautinis intervalas – 0,16, 0,59).

Į C laikotarpio tyrimus vėliau buvo įtraukti dauguma pacientų, atsitiktinai parinktų B laikotarpiui (58 iš 60 B laikotarpio metu vartojusių abataceptą ir 59 iš 62 B laikotarpio metu vartojusių placebą) ir 36 iš 47 pacientų, kuriems A laikotarpiu atsakas nepasireiškė (iš viso $n = 153$ pacientai).

Atsako dažnis A laikotarpio pabaigoje, B laikotarpio pabaigoje ir praėjus 5 vaistinio preparato vartojimo metams C laikotarpiu apibendrintas 10 lentelėje:

10 lentelė pJIA sirgusių pacientų, kuriems pasireiškė ACR atsakas arba liga pasidarė neaktyvi, dalis (%)

	A laikotarpiu pabaigoje (113 diena)	B laikotarpio pabaigoje ^a (169 diena)		C laikotarpyje ^b (1765 diena)		
	Abataceptas	Abataceptas	Placebas	Abatacepto grupė B laikotarpio metu	Placebo grupė B laikotarpio metu	Pacientai, kuriems A laikotarpio metu atsakas nepasireiškė
	$n = 190$	$n = 58$	$n = 59$	$n = 33$	$n = 30$	$n = 13$
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
Neaktyvi liga	nevertinta	31	10	52	33	31

^a Po 169 dienų: pacientams, vėliau gydytiems C fazėje – paskutinio vizito metu (angl. Last Observation Carried Forward, LOCF).

^b Kiek stebėta.

Tarp C laikotarpio (1765 dieną) ištirtų pacientų buvo 33 iš 58 B laikotarpiu vartojusių abataceptą, 30 iš 59 B laikotarpiu vartojusių placebą ir 13 iš 36, kuriems A laikotarpio metu atsakas nepasireiškė. Abatacepto vartojimo C laikotarpiu trukmės mediana buvo 1815 dienų (diapazonas – 57–2415 dienų, t.y. beveik 61 mėn.). 102 (67 %) asmenys C laikotarpiu abataceptą vartojo bent 1080 dienų (apie 36 mėn.). Visi pacientai anksčiau bent 4 mėn. gydyti abataceptu per atvirą A laikotarpį.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Reumatoidiniu artritu sergantys suaugusieji

Apskaičiuotas po oda leidžiamo abatacepto, palyginus su leidžiamu į veną, biologinio įsisavinamumo geometrinis vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) yra 78,6 % (64,7 %, 95,6 %). Esant pusiausvyrinei koncentracijai po 85 vartojimo dienų C_{min} vidurkis buvo 32,5 mcg/ml (diapazonas – 6,6–113,8 mcg/ml), C_{max} – 48,1 mcg/ml (diapazonas – 9,8–132,4 mcg/ml). Vidutinis apskaičiuotas sisteminis klirensas (0,28 ml/val./kg), pasiskirstymo tūris (0,11 l/kg) ir terminalinis pusinis periodas (14,3 paros) vartojant po oda ir į veną buvo panašūs.

Atliktas vienas po oda leidžiamo abatacepto monoterapijos be įsotinio dozės į veną poveikio imunogeniškumui tyrimas. Nevartojus įsotinio dozės į veną, vidutinė minimali pusiausvyrinė koncentracija (12,6 mcg/ml) susidarydavo po 2 vartojimo savaitių. Veiksmingumo laikui bėgant atsakas šio tyrimo metu atitiko nustatytą atliekant tyrimus su įsotinio dozės į veną, tačiau įsotinio dozės į veną nevartojimo įtaka veiksmingumo atsako pradžios laikui formaliai netirta.

Populiacinė po oda leidžiamo abatacepto farmakokinetikos reumatoidiniu artritu sergančių pacientų organizme analizė parodė polinkį abatacepto klirenso didėjimui didėjant kūno svoriui (kaip ir jo leidžiant į veną). Amžius ir lytis (atmetus kūno svorio įtaką) įtakos apskaičiuotajam klirensui neturėjo. Kartu vartoti metotreksatas, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, kortikosteroidai ir TNF inhibitoriai įtakos apskaičiuotajam abatacepto klirensui neturėjo.

Psoriazininiu artritu sergantys suaugusieji

PsA-I tyrimo metu pacientai buvo atsitiktinai atrinkti leisti į veną placebo, 3 mg/kg abatacepto (3/3 mg/kg), 10 mg/kg abatacepto (10/10 mg/kg) arba dvi abatacepto dozės po 30 mg/kg ir paskui 10 mg/kg (30/10 mg/kg) 1-ą, 15-ą ir 29-ą dienomis bei vėliau kas 28 dienas. Šio tyrimo metu abatacepto pusiausvyros koncentracija priklausė nuo dozės. 3/3 mg/kg grupės pacientams C_{min} geometrinis vidurkis po 169 dienų buvo 7,8 mcg/ml (CV – 56,3 %), 10/10 mg/kg grupės pacientams – 24,3 mcg/ml (CV – 40,8 %), o 30/10 mg/kg grupės pacientams – 26,6 mcg/ml (CV – 39,0 %).

PsA-II tyrimo metu kas savaitę leidus 125 mg abatacepto po oda, jo pusiausvyros koncentracija susidarė po 57 dienų, C_{min} geometrinis vidurkis po 57 dienų buvo 22,3 mcg/ml (CV – 54,2 %), po 169 dienų – 25,6 mcg/ml (CV – 47,7 %).

Abatacepto farmakokinetikos pacientų, sergančių PsA, organizmuose populiacinė analizė parodė jo klirenso (l/val.) didėjimo didėjant kūno svoriui tendenciją (panašiai kaip anksčiau nustatytą sergantiems reumatoidiniu artritu).

pJIA sergančių vaikų populiacija

Po oda leidžiamo abatacepto farmakokinetika tirta 2-17 metų amžiaus pacientų organizme.

Kartą per savaitę leidžiant pagal kūno svorį parinktą abatacepto dozę po oda, jo pusiausvyrinė apykaita susidarydavo per 85 dienas. Dozuojant po oda leidžiamą abataceptą pagal kūno svorį, susidarydavo panašios mažiausios koncentracijos pagal kūno svorį sudarytose pacientų grupėse. pJIA sirgusiems vaikams, kurių kūno svoris buvo nuo 10 iki < 25 kg, nuo 25 iki < 50 kg ir $\geq$ 50 kg, vidutinė mažiausioji abatacepto koncentracija 113-ą dieną buvo atitinkamai 46,2 mcg/ml (diapazonas – 13,4–96,2 mcg/ml), 48 mcg/ml (diapazonas – nuo 22,4 iki 122,1 mcg/ml) ir 38,5 mcg/ml (diapazonas – nuo 9,3 iki 73,2 mcg/ml).

Abatacepto farmakokinetika reumatoidiniu artritu sergančių suaugusiųjų ir pJIA sergančių vaikų organizme yra panaši, išskyrus didesnę absorbciją iš po pJIA sergančių pacientų odos. pJIA sirgusiems pacientams nustatytas 28 % didesnis po oda suleisto abatacepto biologinis įsisavinamumas ir didesnė absorbcijos greičio konstanta (KA) negu sirgusiems reumatoidiniu artritu.

Po oda leidžiamo abatacepto farmakokinetikos pJIA sergančių pacientų organizme populiacinė analizė parodė polinkį abatacepto klirensui didėjimui, kai didėja kūno svoris (panašiai kaip ir abataceptą leidžiant į veną). Koregavus pagal kūno svorį, amžius ir lytis įtakos tariamajam klirensui neturėjo. Kartu vartoti vaistiniai preparatai (metotreksatas, kortikosteroidai, NVNU) įtakos tariamajam abatacepto klirensui taip pat neturėjo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimų *in vitro* rinkinys abatacepto mutageninio ar klastogeninio poveikio neparodė. Tiriant kancerogeninį poveikį, nustatytas piktybinės limfomos ir pieno liaukos navikų padažnėjimas pelių patelėms. Šis padažnėjimas gali būti susijęs su dėl ilgalaikės imunomoduliacijos sumažėjusia graužikų leukemijos viruso ir pelių pieno liaukos navikų virusų kontrole. Vienerių metų abatacepto toksiškumo tyrimas, atliktas su Cynomolgus beždžionėmis, reikšmingo toksinio poveikio neparodė. Pastebėti grįžtami farmakologiniai pokyčiai buvo minimalūs trumpalaikis IgG koncentracijos serume sumažėjimas ir limfoidinio audinio sumažėjimas (nuo minimalaus iki sunkaus) blužnies ir (arba) limfmazgių germinaciniuose centruose. Limfomas ar preneoplazinius morfologinius pokyčius rodančių duomenų nerasta nepaisant tokių pokyčių beždžionėms, kurių imuninė sistema slopinama, sukeliančio limfokriptoviruso buvimo šio tyrimo metu. Gautų duomenų reikšmė abatacepto klinikiniam vartojimui nežinoma.

Nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui abataceptas nesukėlė. Tiriant poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi, abatacepto buvo duodama pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 20-30 kartų didesnėmis negu 10 mg/kg dozė žmogui dozėmis. Nepageidaujamo poveikio palikuonims nenustatyta. Skaičiuojant pagal AUC, žiurkėms ir triušiams abatacepto ekspozicija buvo iki 29 kartų didesnė negu susidaro 10 mg/kg dozę vartojantiems žmonėms. Nustatyta, kad abataceptas pereina per žiurkių ir triušių placentos barjerą. Tiriant abatacepto poveikį žiurkių prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi, nepageidaujamo poveikio palikuonims patelių, gavusių abatacepto iki 45 mg/kg dozėmis, nepastebėta (skaičiuojant pagal AUC, ši dozė sukelia 3 kartus didesnę ekspoziciją negu 10 mg/kg žmogui). Kai dozė buvo 200 mg/kg (skaičiuojant pagal AUC, ši dozė sukelia 11 kartų didesnę ekspoziciją negu 10 mg/kg žmogui), nustatyta nedidelių imuninės sistemos funkcijos pokyčių (9 kartus sustiprėjęs vidutinis nuo T ląstelių priklausomas antikūnų atsakas jaunikiams patelėms ir skydliaukės uždegimas vienai jauniklei patelei iš 10 jauniklių patinų ir 10 jauniklių patelių, su kuriais atlikti šios dozės tyrimai).

Pediatricinei populiacijai svarbūs ikiklinikinių tyrimų duomenys

Su žiurkėmis atlikti abatacepto tyrimai parodė imuninės sistemos anomalijų, tarp jų nedažnas letalias infekcijas jaunos žiurkės. Be to, jaunos ir suaugusios žiurkės, kurioms buvo duodama abatacepto, dažnai nustatytas skydliaukės ir kasos uždegimas. Šių tyrimų duomenimis, skydliaukės limfocitiniams uždegimams jaunos žiurkės yra jautresnės. Atliekant tyrimus su suaugusiomis patelėmis ir beždžionėmis, tokių duomenų negauta. Tikėtina, kad padidėjęs jaunų žiurkių jautrumas oportunistinėms infekcijoms yra susijęs su abatacepto ekspozicija iki baigiant vystytis imuninės atminties reikalaujantiems atsakams. Šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Poloksameras 188
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio fosfatas, bevandenis
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C–8°C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

ORENCIA 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,7 ml užpildytas švirkštas (1 tipo stiklo) su automatine adatos apsauga ir antbriauniais (stūmoklis šviesiai mėlynas).

Pakuotėje yra 4 užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis.

ORENCIA 87,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,7 ml užpildytas švirkštas (1 tipo stiklo) su automatine adatos apsauga ir antbriauniais (stūmoklis šviesiai mėlynas).

Pakuotėje yra 4 užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis.

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 ml užpildytas švirkštas (1 tipo stiklo) su antbriauniais arba 1 ml užpildytas švirkštas su automatine adatos apsauga ir antbriauniais (stūmoklis oranžinis).

Pakuotėje yra 1 arba 4 užpildyti švirkštai, dauginėje pakuotėje – 12 užpildytų švirkštų (3 pakuotės po 4).

Pakuotėje yra 1, 3 arba 4 užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis, dauginėje pakuotėje – 12 užpildytų švirkštų su adatų apsaugomis (3 pakuotės po 4).

1 tipo stiklo švirkštas turi dengtą bromobutilinį kamštį ir fiksuotą nerūdijančio plieno adatą su standžiu gaubteliu.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Išėmus užpildytą švirkštą iš šaldytuvo, reikia palaukti 30 min., kol jis sušils iki kambario temperatūros, ir tada sušvirkšti ORENCIA. Švirkšto negalima kratyti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. gegužės 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. kovo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Užpildytame švirkštiklyje yra 125 mg abatacepto viename ml.

Abataceptas yra sulietas baltymas, pagamintas rekombinacinės DNR technologijos būdu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkštiklyje (ClickJect).

Tirpalas yra skaidrus, nuo bespalvio iki blyškiai gelsvo, jo pH – 6,8-7,4.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

ORENCIA kartu su metotreksatu vartojamas:

- vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam suaugusių pacientų reumatoidiniam artritui (RA) gydyti, jeigu vienas arba keli ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato (LEMVNR), įskaitant metotreksatą (MTX) ir tumoro nekrozės faktoriaus (TNF)-alfa inhibitorius, sukėlė nepakankamą atsaką.
- reumatoidiniam artritui gydyti metotreksato anksčiau nevartojusiems suaugusiesiems, jei liga yra labai aktyvi ir progresuojanti.

Nustatyta, kad kartu vartojant abataceptą ir metotreksatą, lėčiau progresuoja sąnarių pažeidimai ir pagerėja fizinė funkcija.

Psoriazinis artritas

ORENCIA, vienas ar kartu su metotreksatu (MTX), vartojamas aktyviam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti suaugusiems pacientams, kuriems ankstesnis gydymas LEMVNR, įskaitant MTX, pakankamo atsako nesukėlė ir kuriems nereikia papildomo sisteminio gydymo dėl psoriazinių odos pažeidimų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas specialistas, turintis reumatoidinio artrito diagnostikos ir gydymo patirties.

Jei per 6 gydymo mėnesius abataceptas nesukelia atsako, reikia pakartotinai įvertinti tolesnio gydymo taktiką (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Suaugusiesiems

ORENCIA galima pradėti leisti po oda su įsotinimo doze į veną arba be jos. Nepriklausomai nuo paciento svorio, leidžiama po 125 mg ORENCIA kas savaitę po oda (žr. 5.1 skyrių). Jeigu, prieš pradėdant leisti šio vaistinio preparato po oda, buvo infuzuota įsotinimo dozė į veną, tai per parą po jos reikia suleisti pirmą 125 mg abatacepto dozę po oda, o paskui po oda leisti po 125 mg kas savaitę (į veną leidžiama įsotinimo dozė nurodyta ORENCIA 250 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui PCS 4.2 skyriuje).

Kai į veną infuzuojamas ORENCIA keičiamas į švirkščiamą po oda, pirmą kartą po oda šio vaistinio preparato sušvirkščiamą vietoje eilinės dozės į veną.

Kartu vartojant kitus ligos eigą modifikuojančius vaistus nuo reumato (LEMVNR), kortikosteroidus, salicilatus, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ar analgetikus, dozės koreguoti nereikia.

Psoriazinis artritas

Suaugusiesiems

125 mg ORENCIA dozė leidžiama 1 kartą per savaitę po oda (įsotinimo dozės į veną nereikia). Į veną leidžiamą ORENCIA keičiant į leidžiamą po oda, pirmąją dozę po oda pacientams reikia suleisti vietoje kitos numatytos dozės į veną.

Praleista dozė

Jeigu pacientas prisiminė, kad nesusišvirkštė ORENCIA, per 3 dienas po numatytos injekcijos datos, reikia jam patarti susišvirkšti praleistą dozę nedelsiant ir toliau vartoti šį vaistinį preparatą kas savaitę. Jeigu praėjo daugiau kaip 3 dienos, dėl kitos dozės vartojimo laiko turi nuspręsti gydytojas, atsižvelgdamas į paciento būklę, ligos aktyvumą ir kt.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Inkštų ir kepenų funkcijos sutrikimas

ORENCIA poveikis pacientams su šiais sutrikimais netirtas. Pateikti dozavimo rekomendacijas galimybės nėra.

Vaikų populiacija

Po oda leidžiamos ORENCIA injekcinio tirpalo užpildytame švirkštiklyje saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vaikų nuo 6 metų pJIA gydyti gaminami ORENCIA milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (žr. ORENCIA miltelių infuzinio tirpalo koncentratui preparato charakteristikų santrauką).

Vaikų nuo 2 metų pJIA gydyti gaminamas ORENCIA injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte, skirtas leisti po oda (žr. ORENCIA injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte preparato charakteristikų santrauką).

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

ORENCIA skirta vartoti laikantis sveikatos priežiūros specialisto nurodymų. pacientas, tinkamai išmokęs švirkštimo po oda technikos, ORENCIA gali leisti pats gydytojui arba atitinkamam sveikatos priežiūros specialistui nusprendus.

Visą užpildyto švirkštiklio turinį (1 ml) reikia švirkšti tik po oda. Švirkšti reikia vis į kitą vietą; negalima leisti kur oda jautri, su kraujosruvomis, paraudusi ar sukiėtėjusi.

Išsami ORENCIA injekcinio tirpalo užpildytame švirkštiklyje ruošimo ir vartojimo instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje ir „Svarbiuose vartojimo nurodymuose“. Šio vaistinio preparato ruošimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkios ir nekontroliuojamos infekcijos, pvz., sepsis ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Derinys su TNF inhibitoriais

Abatacepto vartojimo kartu su TNF inhibitoriais patirties yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu TNF inhibitorius ir abataceptą vartoję pacientai infekcinėmis ligomis apskritai ir sunkiomis infekcinėmis ligomis susirgo dažniau negu vartoję TNF inhibitorius ir placebą (žr. 4.5 skyrių). Kartu su TNF inhibitoriais abatacepto vartoti nerekomenduojama.

Keičiant TNF inhibitorių į ORENCIA, reikia stebėti, ar nėra infekcijos požymių (žr. 5.1 skyrių, VII tyrimą).

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu abataceptą vartojusiems pacientams, kuriems vaistų alerginių reakcijų išvengimui skirti nereikėjo, šių reakcijų pastebėta nedažnai (žr. 4.8 skyrių). Po pirmos infuzijos gali pasireikšti anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, kurios gali kelti pavojų gyvybei. Ši vaistinė preparatą pateikus į rinką gautas vienas pranešimas apie mirtį lėmusią anafilaksiją po pirmos ORENCIA infuzijos. Pasireiškus sunkiai alerginei arba anafilaksinei reakcijai, reikia nedelsiant visam laikui nutraukti ORENCIA vartojimą į veną ar po oda bei pradėti atitinkamą gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Poveikis imuninei sistemai

Imuninę sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, įskaitant ORENCIA, gali paveikti organizmo apsaugos nuo infekcijos ir piktybinių ligų mechanizmus, turėti įtakos organizmo atsakai į skiepus.

Kartu vartojami biologiniai imunosupresantai ar imunomodulatoriai gali sustiprinti abatacepto poveikį imuninei sistemai (žr. 4.5 skyrių).

Infekcijos

Gauta pranešimų apie sunkias infekcijas, įskaitant sepsį ir pneumoniją, pasireiškusias vartojant abataceptą (žr. 4.8 skyrių). Kai kurios iš jų nulėmė mirtį. Daugelis šių sunkių infekcinių ligų pasireiškė kartu vartojant imunosupresantus, kurie kartu su liga, nuo kurios vartojami, polinkį infekcijoms gali padidinti dar labiau. Aktyvia infekcija sergančiam pacientui ORENCIA skirti negalima, kol ji bus nuslopinta. Jei pacientas yra sirgęs pasikartojančiomis infekcinėmis ligomis arba serga liga, dėl kurios gali padidėti polinkis infekcijai, ORENCIA jam skiriama atsargiai. Jei ORENCIA vartojančiam pacientui pasireiškia nauja infekcija, ją reikia atidžiai stebėti; jei pasireiškia sunki infekcija, ORENCIA vartojimą reikia nutraukti.

Pagrindinių placebo kontroliuojamų tyrimų metu tuberkuliozės padažnėjimo nepastebėta, tačiau pažymėtina, kad buvo atliktas visų ORENCIA vartojusių pacientų skринingas dėl tuberkuliozės. ORENCIA saugumas latentine tuberkulioze sergantiems asmenims nežinomas. Gauta pranešimų apie tuberkuliozės pasireiškimą ORENCIA vartojantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Prieš skiriant

ORENCIA, reikia ištirti, ar pacientas neserga latentine tuberkulioze. Taip pat reikia atsižvelgti į esamas medicinines rekomendacijas.

Buvo atvejų, kai vartojant vaistus nuo reumato vėl suaktyvėjo hepatitas B. Dėl to, prieš skiriant ORENCIA, remiantis metodinėmis rekomendacijomis reikia ištirti, ar pacientas neserga virusiniu hepatitu.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Gauta pranešimų apie PDL atvejus pacientams, kurie abataceptą dažniausiai vartojo kartu su kitu imunosupresiniu vaistiniu preparatu. PDL gali būti mirtina ir į tai reikia atsižvelgti atliekant diferencinę diagnostiką pacientams, kuriems nuslopinta imuninė sistema ir naujai pasireiškia arba stiprėja neurologiniai, psichiatriniai ir kognityviniai simptomai. Jei atsiranda simptomų, leidžiančių įtarti progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją, būtina nutraukti ORENCIA vartojimą ir imtis reikiamų diagnostikos priemonių.

Piktybiniai navikai

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu piktybinių navikų pasireiškė 1,2 % abataceptą ir 0,9 % placebo vartojusių pacientų (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas piktybinis navikas, į šiuos klinikinius tyrimus buvo neįtraukiami. Tiriant kancerogeninį poveikį pelėms, pastebėtas limfomų ir pieno liaukos navikų padažnėjimas. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma (žr. 5.3 skyrių). Galima abatacepto įtaka piktybinių navikų, įskaitant limfomą, vystymuisi žmogaus organizme nežinoma. Gauta pranešimų apie ORENCIA vartojančių pacientų susirgimą odos vėžiu (ne melanoma) (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama periodiškai tirti visų pacientų odą, ypač jeigu yra odos vėžio rizikos faktorių.

Vakcinacija

ORENCIA vartojančius pacientus galima skiepyti, bet ne gyvosiomis vakcinomis. Kol pacientas vartoja abataceptą ir paskui dar 3 mėn. gyvomis vakcinomis jo skiepyti negalima. Imuninę sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, įskaitant abataceptą, gali sumažinti kai kurių imunizacijos procedūrų veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių).

Senyvi pacientai

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu abataceptą į veną iš viso vartojo 404 pacientai, kurie buvo 65 metų ar vyresni (iš jų 67 buvo 75 metų ar vyresni). Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu abataceptą po oda iš viso vartojo 270 pacientų nuo 65 metų, iš jų 46 buvo nuo 75 metų. Sunkių infekcijų ir piktybinių navikų (palyginus su placebo grupe) abataceptą į veną vartojusiems vyresniems kaip 65 metų pacientams pasireiškė dažniau negu jaunesniems kaip 65 metų. Sunkių infekcijų ir piktybinių navikų abataceptą po oda vartojusiems vyresniems kaip 65 metų pacientams taip pat pasireiškė dažniau negu jaunesniems kaip 65 metų. Dėl apskritai dažnesnių sunkių infekcijų ir piktybinių navikų senyviems pacientams šio vaisto skiriama atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

Autoimuniniai procesai

Egzistuoja teorinė galimybė, kad abataceptas gali padidinti autoimuninių procesų (pvz., išsėtinės sklerozės pasunkėjimo) pavojų suaugusiems. Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu antikūnų (pvz., prieš branduolius, prieš dsDNA) sintezės padidėjimo abataceptas nesukėlė (palyginus su placebo) (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

Pacientai, kurių maiste ribojamas natrio kiekis

Šio vaistinio preparato užpildytame švirkštiklyje yra 0,014 mmol (0,322 mg) natrio, kitaip tariant, jis beveik neturi reikšmės.

Atsekamumas

Tam, kad pagerinti biologinio produkto atsekamumą, skiriamo vaistinio preparato pavadinimas ir serijos numeris turi būti aiškiai užrašomas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su TNF inhibitoriais

Abatacepto vartojimo kartu su TNF inhibitoriais patirties yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). TNF inhibitoriai įtakos abatacepto klirensui neturi, tačiau placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu pacientams, kartu vartojusiems abataceptą ir TNF inhibitorius, pasireiškė daugiau infekcijų apskritai ir daugiau sunkių infekcijų negu vartojusiems vien TNF inhibitorius. Dėl to kartu su TNF inhibitoriais abatacepto vartoti nerekomenduojama.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Populiacinė farmakokinetikos analizė metotreksato, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ar kortikosteroidų įtakos abatacepto klirensui neparodė (žr. 5.2 skyrių).

Abataceptą vartojant kartu su sulfasalazinu, hidroksichlorochinu ar leflunomidu, svarbių su saugumu susijusių problemų nenustatyta.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie veikia imuninę sistemą, ir vakcinomis

Kartu su abataceptu vartojami biologiniai imunosupresantai ar imunomodulatoriai gali sustiprinti abatacepto poveikį imuninei sistemai. Duomenų abatacepto derinių su anakinra ar rituksimabu saugumui ir veiksmingumui įvertinti nepakanka (žr. 4.4 skyrių).

Vakcinacija

Kol pacientas vartoja abataceptą ir paskui dar 3 mėn. gyvomis vakcinomis jo skiepyti negalima. Duomenų apie antrinę gyvomis vakcinomis paskiepytų asmenų infekcijos perdavimą abataceptą vartojantiems pacientams nėra. Imuninę sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, įskaitant abataceptą, gali sumažinti kai kurių imunizacijos procedūrų veiksmingumą (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Žvalgomųjų abatacepto poveikio sveikų asmenų antikūnų susidarymui paskiepijus tyrimų bei reumatoidiniu artritu sergančių pacientų antikūnų susidarymui paskiepijus nuo gripo ir pneumokokų tyrimų duomenimis, abataceptas gali susilpninti imuninio atsako efektyvumą, tačiau reikšmingai nesumažina gebėjimo susidaryti klinikai reikšmingam ar teigiamam imuniniam atsakui.

Atviro abatacepto tyrimo metu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams buvo skiriama 23 komponentų pneumokokų vakcinos. Po vakcinacijos nuo pneumokokų 62 iš 112 abataceptą vartojusių pacientų pasireiškė adekvatus imuninis atsakas – antikūnų prieš pneumokokų polisacharidų vakciną titras padidėjo bent 2 kartus.

Be to, atviro abatacepto tyrimo metu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams buvo skiriama 3 komponentų sezoninio gripo viruso vakcinos. Po vakcinacijos nuo gripo 73 iš 119 abataceptą vartojusių pacientų, kurių organizme prieš vakcinaciją nebuvo apsauginio antikūnų kiekio, pasireiškė adekvatus imuninis atsakas – antikūnų prieš 3 komponentų gripo vakciną titras padidėjo bent 4 kartus.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas ir vaisingos moterys

Pakankamų duomenų apie abatacepto vartojimą moterims nėštumo metu nėra. Tiriant ikiklinikinį šio vaisto poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi, jo buvo duodama gyvūnams iki 29 kartų didesnėmis (skaiciuojant pagal AUC) dozėmis negu 10 mg/kg dozė žmogui, tačiau nepageidaujamo poveikio

nepastebėta. Tiriant šio vaisto poveikį prenataliniam ir postnataliniam žiurkių vystymuisi, nustatyta nedidelių imuninės sistemos funkcijos pokyčių, kai dozė buvo 11 kartų didesnė negu 10 mg/kg dozė žmogui (skaičiuojant pagal AUC) (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu ORENCIA vartoti negalima, išskyrus atvejį, kai dėl moters klinikinės būklės abataceptas būtinas.

Vaisingos moterys gydymo metu ir iki 14 savaičių po paskutinės abatacepto dozės turi naudoti veiksmingą kontracepciją.

Abataceptas gali prasiskverbti pro placentą ir jo gali būti moters, kuri nėštumo laikotarpiu buvo gydoma abataceptu, kūdikio serume. Vadinas, tokiems kūdikiams gali būti didesnė infekcijos rizika. Kūdikių, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo abatacepto, vakcinavimo gyvosiomis vakcinomis saugumas nėra žinomas. Kūdikių, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo abatacepto, vakcinuoti gyvosiomis vakcinomis nerekomenduojama 14 savaičių po paskutinės abatacepto dozės suleidimo motinai nėštumo laikotarpiu.

Žindymas

Abatacepto rasta žiurkių piene.

Nežinoma, ar abatacepto išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams at mesti negalima.

Vartojant ORENCIA ir iki 14 savaičių po paskutinės abatacepto dozės žindyti negalima.

Vaisingumas

Formalių galimo abatacepto poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta.

Nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui abataceptas nesukėlė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą manytina, kad abataceptas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus turėtų neveikti arba veikti nereikšmingai. Vis dėlto galvos svaigimas yra dažna, o sumažėjęs regos aštrumas – nedažna nepageidaujama reakcija ORENCIA vartojantiems pacientams. Pasireiškus šių simptomų, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams duomenų santrauka

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu tirtas abatacepto poveikis pacientams, sergantiems aktyviu reumatoidiniu artritu (2 653 pacientai vartojo abataceptą, 1 485 – placebą).

Placebu kontroliuojamų abatacepto klinikinių tyrimų metu nepageidujamų reakcijų (NRV) pasireiškė 49,4 % abataceptą ir 45,8 % placebą vartojusių pacientų. Dažniausios nepageidujamos reakcijos ($\geq 5\%$) vartojant abataceptą buvo galvos skausmas, pykinimas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant sinusitą). Dėl nepageidujamų reakcijų gydymą nutraukė 3 % abataceptą vartojusių ir 2 % placebą vartojusių pacientų.

Nepageidujamų reakcijų santrauka lentelėje

1 lentelėje nepageidujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ir vaistinį preparatą pateikus į rinką, išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį tokiomis kategorijomis: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažni ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), labai reti

(<1/10 000). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį mažėjančia tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Infekcijos ir infestacijos	labai dažni	viršutinių kvėpavimo takų infekcija (įskaitant tracheitą, nazofaringitą ir sinusitą)
	dažni	apatinių kvėpavimo takų infekcija (įskaitant bronchitą), šlapimo takų infekcija, pūslelinės infekcijos (paprastoji pūslelinė, burnos pūslelinė ir juostinė pūslelinė), pneumonija, gripas
	nedažni	dantų infekcija, onichomikozė, sepsis, raumenų ir skeleto infekcijos, odos pūlinys, pielonefritas, rinitas, ausies infekcija
	reti	tuberkuliozė, bakteremija, virškinimo trakto infekcija, dubens uždegiminė liga
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	nedažni	pamatinių ląstelių karcinoma, odos papiloma
	reti	limfoma, piktybinis plaučių navikas, žvyninių ląstelių karcinoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	nedažni	trombocitopenija, leukopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	nedažni	padidėjusio jautrumo reakcija
Psichikos sutrikimai	nedažni	depresija, nerimas, sutrikęs miegas (įskaitant nemigą)
Nervų sistemos sutrikimai	dažni	galvos skausmas, galvos svaigimas
	nedažni	migrena, parestezija
Akių sutrikimai	nedažni	konjunktyvitas, sausa akis, sumažėjęs regos aštrumas
Ausų ir labirintų sutrikimai	nedažni	galvos sukimasis (vertigas)
Širdies sutrikimai	nedažni	palpitacija, tachikardija, bradikardija
Kraujagyslių sutrikimai	dažni nedažni	hipertenzija, padidėjęs kraujospūdis hipotenzija, karščio pylimas, paraudimas priplūdus kraujo, vaskulitas, sumažėjęs kraujospūdis

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	dažni nedažni	kosulys lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimas, bronchų spazmas, švokštimas, dusulys, gerklės gniaužimas
Virškinimo trakto sutrikimai	dažni nedažni	pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, dispepsija, opelės burnoje, aftinis stomatitas, vėmimas gastritas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	dažni	pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai, įskaitant padidėjusią transaminazių koncentraciją
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažni nedažni	išbėrimas (įskaitant dermatitą) polinkis kraujosruvoms, sausa oda, alopecija, niežėjimas, dilgėlinė, psoriazė, aknė (spuogai), eritema, hiperhidrozė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	nedažni	artralgija, galūnės skausmas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	nedažni	amenorėja, menoragija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	dažni nedažni	nuovargis, astenija, lokalsios injekcijos vietos reakcijos, sisteminės reakcijos į injekciją * panašus į gripą negalavimas, padidėjęs kūno svoris

* Pvz., niežulys, gerklės gniaužimas, dusulys.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Placebu kontroliuojamų abatacepto klinikinių tyrimų metu infekcijų, bent galimai susijusių su gydymu, nustatyta 22,7 % abataceptą ir 20,5 % placebo vartojusių pacientų.

Sunkių infekcijų, bent galimai susijusių su gydymu, nustatyta 1,5 % abataceptą ir 1,1 % placebo vartojusių pacientų. Sunkių infekcijų pobūdis abatacepto ir placebo grupėse buvo panašus (žr. 4.4 skyrių).

Sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis (95 % PI) dvigubai aklų tyrimų metu abatacepto grupėje buvo 3,0 (2,3-3,8), placebo – 2,3 (1,5-3,3) per 100 pacientų metų.

Klinikinių tyrimų kumuliacinio periodo metu abataceptą vartojus 7044 pacientams 20 510 paciento metų, pasireiškė 2,4 sunkios infekcijos per 100 pacientų metų, jų pasireiškimo dažnis pamečiui buvo stabilus.

Piktybiniai navikai

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu piktybinių navikų diagnozuota 1,2 % (31 iš 2 653) abataceptą ir 0,9 % (14 iš 1 485) placebo vartojusių pacientų. Piktybinių navikų pasireiškimo dažnis vartojant abataceptą buvo 1,3 (0,9-1,9), o vartojant placebo – 1,1 (0,6-1,9) per 100 paciento metų.

Kumuliacinio periodo metu abataceptą vartojus 7 044 pacientams 21 011 paciento metų (daugiau kaip 1000 pacientų jį vartojo bent 5 metus), per 100 pacientų metų pasireikšdavo 1,2 (1,1-1,4) piktybinio naviko, jų pasireiškimo dažnis pamečiui buvo stabilus.

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu dažniausiai diagnozuotas piktybinis navikas buvo nemelanominis odos vėžys. Nustatyta 0,6 (0,3-1,0) jo atvejo per 100 abataceptą vartojusių pacientų metų, 0,4 (0,1-0,9) – per 100 placebo vartojusių pacientų metų ir 0,5 (0,4-0,6) – per 100 pacientų metų kumuliacinio periodo metu.

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu dažniausiai diagnozuotas organo piktybinis navikas buvo plaučių vėžys. Nustatyta 0,17 (0,05-0,43) jo atvejo per 100 paciento metų vartojant abataceptą, 0 – vartojant placebo ir 0,12 (0,08-0,17) – per 100 paciento metų kumuliacinio periodo metu. Dažniausias hematologinis piktybinis navikas buvo limfoma. Nustatyta 0,04 (0-0,24) jos atvejo per 100 pacientų metų vartojant abataceptą, 0 – vartojant placebo ir 0,06 (0,03-0,1) – per 100 pacientų metų kumuliacinio periodo metu.

Nepageidaujamos reakcijos lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams

Iš IV tyrime dalyvavusių, sergančių LOPL pacientų 37 vartojo abataceptą į veną, 17 – placebo. Vartojant abataceptą, LOPL sergantiems pacientams nepageidajamų reakcijų pasireiškė dažniau negu vartojant placebo (atitinkamai 51,4 % ir 47,1 %). Kvėpavimo sistemos sutrikimų (paūmėjusi LOPL, dusulys) vartojant abataceptą pasireiškė dažniau negu vartojant placebo (atitinkamai 10,8 % ir 5,9 %). Vartojant abataceptą, LOPL sergantiems pacientams sunkių nepageidajamų reakcijų pasireiškė dažniau negu vartojant placebo (atitinkamai 5,4 % ir 0 %). Tai buvo paūmėjusi LOPL (1 iš 37 pacientų, 2,7 %) ir bronchitas (1 iš 37 pacientų, 2,7 %).

Autoimuniniai procesai

Palyginus su placebo, autoantikūnų (pvz., prieš branduolius, prieš dsDNR) sintezės padidėjimo abataceptas nesukėlė.

Autoimuninių sutrikimų pasireiškimo dažnis dvigubai aklo periodo metu vartojant abataceptą buvo 8,8 (7,6-10,1), o vartojant placebo – 9,6 (7,9-11,5) per 100 pacientų metų. Kumuliacinio periodo metu jų dažnis vartojant abataceptą buvo 3,8 per 100 pacientų metų. Dažniausi su autoimuniniais sutrikimais susiję reiškiniai, atmetus tirtą indikaciją, kumuliacinio periodo metu buvo psoriazė, reumatoidiniai mazgeliai ir Sjogren sindromas.

Imunogeniškumas suaugusiems, kuriems abatacepto leidžiama į veną

3 985 reumatoidiniu artritu sirgusiems pacientams, vartojusiems abataceptą iki 8 metų, ELISA mėginiais tirti antikūnai prieš jo molekulę. Gydomo metu antikūnų prieš abataceptą susidarė 187 iš 3 877 pacientų (4,8 %). Iš 1 888 pacientų, tirtų dėl antikūnų prieš abataceptą nutraukus jo vartojimą (praėjus daugiau kaip 42 dienoms po paskutinės dozės), 103 (5,5 %) buvo serologiškai teigiami.

Mėginiai, kuriuose buvo patvirtintas jungimosi prie su citotoksiniais T limfocitas susijusio antigeno-4 aktyvumas, buvo tiriami dėl neutralizuojančių antikūnų. 22 iš 48 pacientų, kurių duomenis buvo galima įvertinti, rastas reikšmingas neutralizuojantis aktyvumas. Galima klinikinė neutralizuojančių antikūnų susidarymo reikšmė nežinoma.

Apskritai aiškaus ryšio tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako ar nepageidajamų reiškinių nebuvo. Vis dėlto pacientų, kuriems susidarė antikūnų, buvo per mažai kad būtų padarytos galutinės išvados. Imunogeniškumo analizės duomenys yra vaistui specifiški, todėl lyginti antikūnų susidarymo dažnį vartojant šį vaistą su jų susidarymo dažniu vartojant kitus vaistus negalima.

Imunogeniškumas suaugusiesiems, kuriems abatacepto leidžiama po oda

SC-I tyrimo metu ELISA metodu lygintas po oda ir į veną leidžiamo abatacepto imunogeniškumas. Pradinio 6 mėn. trukmės dvigubai aklo periodo (trumpojo periodo) metu imunogeniškumas pasireiškė iš viso 1,1 % (8/725) po oda leidžiamo ir 2,3 % (16/710) į veną leidžiamo abatacepto grupės pacientų. Šie dažniai atitinka ankstesnius duomenis, imunogeniškumo įtakos farmakokinetikai, saugumui ar veiksmingumui nenustatyta.

Ilgai po oda leidžiamo abatacepto imunogeniškumas tirtas nauju elektrochemoluminescencijos (ECL) metodu. Lyginti įvairiais metodais nustatyto imunogeniškumo pasireiškimo dažnio negalima, kadangi ECL sukurtas kaip jautresnis ir geriau toleruojantis vaistą metodas už senesnę ELISA. ECL metodu abatacepto vartojimo laikotarpiu kumuliacinis imunogeniškumo dažnis, kai apibendrintais trumpuoju ir ilguoju laikotarpiais bent vienas mėginys buvo teigiamas, buvo 15,7 % (215/1369) pacientų (vidutinė ekspozicijos trukmė buvo 48,8 mėn.), o jo vartojimą baigus (praėjus daugiau kaip 21 dienai ir iki 168 dienų po paskutinės dozės) – 17,3 % (194/1121) pacientų. Pagal ekspoziciją koreguotas dažnis (išreikšas 100 paciento metų) gydymo laikotarpiu išliko stabilus.

Titrai ir antikūnų atsako išlikimas paprastai būdavo maži (tai atitinka ankstesnę patirtį) ir nedidėdavo šį vaistinių preparatų vartojant toliau (6,8 % asmenų 2 iš eilės vizitų metu nustatyta serologiškai teigiama būklė), pastebimos koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako, nepageidaujamų reiškinių ar farmakokinetikos nebuvo.

SC-III tyrimo metu imunogeniškumo dažnis dvigubai koduotu 12 mėnesių laikotarpiu abatacepto ir MTX derinio bei abatacepto monoterapijos grupėse buvo panašus (atitinkamai 2,9 % (3/103) ir 5,0 % (5/101)). Kaip ir tyrimo SC-I metu, imunogeniškumo poveikio saugumui ar veiksmingumui nenustatyta.

Abatacepto imunogeniškumas ir saugumas nutraukus ir vėl atnaujinus vartojimą

Vykdamas po oda leidžiamo abatacepto poveikio tyrimų programą atliktas jo vartojimo nutraukimo (3 mėn.) ir atnaujinimo įtakos imunogeniškumui tyrimas. Imunogeniškumo padažnėjimas nutraukus abatacepto injekcijas po oda atitiko nustatytą nutraukus jo infuzijas į veną. Vartojimą vėl atnaujinus reakcijų į injekciją ir kitokių saugumo problemų pacientams, kuriems po oda iki 3 mėn. vaistinio preparato nebuvo leidžiama (palyginus su tais, kuriems jo leista be pertraukos), nenustatyta nei atnaujinus gydymą įsotinimo doze, nei be jos. Saugumas pogrupiui, kuriam vaistinio preparato vartojimas buvo atnaujintas be įsotinimo dozės, taip pat atitiko nustatytą ankstesnių tyrimų metu.

SC-III tyrimo metu abatacepto ir MTX derinio bei abatacepto monoterapijos grupėse stebėtas padidėjęs imunogeniškumo dažnis tiriamiesiems, kuriems ištyrimas atliktas praėjus 6 mėnesiams po visiško vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo (atitinkamai 37,7 % [29/77] ir 44,1 % [27/59]), antikūnų titro susidarymas paprastai buvo nedidelis. Klinikinės tokio antikūnų susidarymo įtakos nenustatyta, po gydymo abataceptu atnaujinimo jokių su saugumu susijusių problemų neatsirado.

Suaugusių pacientų reakcijos į abatacepto injekcijas po oda

Tyrimo SC-I metu lygintas po oda ir į veną leidžiamo abatacepto saugumas, įskaitant reakcijas injekcijos vietoje. Iš viso reakcijų injekcijos vietoje pasireiškė 2,6 % (19/736) po oda leidžiamo abatacepto grupės ir 2,5 % (18/721) po oda leidžiamo placebo grupės pacientų (pastariesiems abatacepto buvo leidžiama į veną). Visos reakcijos injekcijos vietoje apibūdintos kaip lengvos ar vidutinės (hematoma, niežulys, eritema), dėl jų nutraukti vaistinio preparato vartojimo dažniausiai nereikėdavo. Kumuliacinio periodo metu (įtraukus visus tiriamuosius, kuriems leista abatacepto po oda atliekant 7 tyrimus) reakcijų injekcijos vietoje pasireiškė 4,6 % (116 iš 2538) pacientų, jų dažnis buvo 1,32 per 100 paciento metų. ORENCIA pateikus į rinką, gauta pranešimų apie sisteminės reakcijas (pvz., niežulį, gerklės gnaužimą ir dusulį), pasireiškusias šio vaistinio preparato suleidus po oda.

Su farmakologine grupe susijusi saugumo informacija

Abataceptas yra pirmasis selektyvus kostimuliacijos modulatorius. Klinikinių tyrimų duomenys, skirti šio vaisto ir infliksimabo santykiniam saugumui palyginti, apibendrinti 5.1 skyriuje.

Saugumo psoriaziniu artritu sergantiems pacientams duomenų santrauka

Abatacepto poveikis aktyviu psoriaziniu artritu sergantiems pacientams tirtas dviejų placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (341 pacientas vartojo abataceptą ir 253 – placebo) (žr. 5.1 skyrių). Didesnės apimties PsA-II tyrimo 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamu laikotarpiu nepageidaujamų reakcijų patyrė panaši abatacepto ir placebo grupių pacientų dalis (atitinkamai 15,5 % ir 11,4 %). Placebu kontroliuotu 24 savaičių trukmės laikotarpiu nė viena nepageidaujama reakcija nepasireiškė 2 % ar daugiau kurios nors grupės pacientų. PsA-I ir PsA-II tyrimų metu nustatytas bendras saugumo pobūdis buvo panašus ir atitiko saugumo pobūdį reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams (žr. 1 lentelę).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Į veną buvo leidžiamos iki 50 mg/kg dozės. Aiškaus toksinio poveikio nepasireiškė. Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar nepasireiškė nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir skirti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA24.

Abataceptas yra sulietas baltymas, kurį sudaro su žmogaus citotoksiniais T limfocitais susijusio antigeno-4 (CTLA-4) ekstraląstelinis domenas, prijungtas prie žmogaus imunoglobulino G1 (IgG1) modifikuoto Fc fragmento. Abataceptas gaminamas rekombinacinės DNR technologijos būdu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Veikimo mechanizmas

Abataceptas selektyviai moduliuoja esminę reikšmę turintį kostimuliacinį signalą, būtiną CD28 ekspresiją turinčių T limfocitų pilnam suaktyvėjimui. Pilnam T limfocitų suaktyvėjimui būtini 2 signalai, kuriuos duoda antigenus pateikiančios ląstelės: T ląstelės receptoriaus atliekamas specifinio antigeno atpažinimas (signalas Nr. 1) ir kostimuliacijos signalas. Pagrindinis kostimuliacijos kelias - CD80 ir CD86 molekulių ant antigenus pateikiančių ląstelių paviršiaus prisijungimas prie T limfocitų CD28 receptorių (signalas Nr. 2). Abataceptas, specifiskai prisijungęs prie CD80 ir CD86, selektyviai slopina šį kostimuliacijos kelią. Tyrimų duomenimis, naiviųjų T limfocitų atsaką abataceptas veikia stipriau negu atminties T limfocitų.

In vitro ir su gyvūnų modeliais atlikti tyrimai parodė, kad abataceptas moduliuoja nuo T limfocitų priklausomą antikūnų atsaką ir uždegimą. *In vitro* abataceptas silpnina žmogaus T limfocitų aktyvaciją (tai nustatyta pagal sumažėjusią proliferaciją ir citokinų gamybą). Abataceptas mažina antigenui specifinių TNF α , interferono- γ ir interleukino-2 sintezę T limfocituose.

Farmakodinaminis poveikis

Abataceptą vartojusiems pacientams nustatytas su doze susijęs tirpių interleukino-2 receptorių (T limfocitų aktyvacijos žymeklis), interleukino-6 (sergant reumatoidiniu artritu, jį gamina suaktyvėję sinovijos makrofagai ir panašios į fibroblastus sinovijos ląstelės), reumatoidinio faktoriaus

(plazmocitų gaminami antikūnai) ir C-reaktyvaus baltymo (jis susidaro ūminėje uždegimo fazėje) koncentracijos serume sumažėjimas. Be to, sumažėjo matriksio metaloproteinazės-3, kuri sukelia kremzlės irimą ir audinių remodeliaciją, ir TNF α koncentracija serume.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas suaugusiems, sergantiems reumatoidiniu artritu

Į veną leidžiamo abatacepto veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant atsitiktinės atrankos, dvigubai aklaus, placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus su suaugusiais pacientais, kurie sirgo aktyviu reumatoidiniu artritu, diagnozuotu pagal Amerikos Reumatologijos kolegijos (ACR) kriterijus. Į I, II, III, V ir VI tyrimus buvo įtraukiami tik tie pacientai, kurie randomizacijos dieną turėjo bent 12 skausmingų ir 10 patinusių sąnarių. Įtraukiant pacientus į IV tyrimą, į skausmingų ar patinusių sąnarių skaičių nebuvo atsižvelgiama. SC-I tyrimas buvo atsitiktinės atrankos, dvigubai aklas, dvigubai maskuotas ne blogesnio poveikio tyrimas, kuriame dalyvavę pacientai buvo stratifikuoti pagal kūno svorį (< 60 kg, 60-100 kg, > 100 kg). Jo metu lygintas po oda ir į veną leidžiamo abatacepto saugumas ir veiksmingumas reumatoidiniu artritu sergantiems asmenims, kurie pagrindiniam gydymui vartoja metotreksatą ir kuriems metotreksatas reikiamo poveikio nesukėlė.

I, II ir V tyrimų metu buvo lyginami abatacepto ir placebo veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems metotreksato poveikis buvo nepakankamas (tą pačią metotreksato dozę jie vartojo toliau). Be to, V tyrimo metu buvo lyginamas abatacepto arba infliksimabo ir placebo veiksmingumas bei saugumas. III tyrimo metu vertintas abatacepto veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems TNF inhibitoriaus poveikis buvo nepakankamas (TNF inhibitoriaus vartojimas būdavo nutraukiamas iki įtraukimo į tyrimą, o kitų LEMVNR vartojimas buvo leidžiamas). Pagrindinis IV tyrimo vertinimo objektas buvo saugumas aktyviu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems, nepaisant tolesnio nebiologinių ir (arba) biologinių LEMVNR vartojimo, reikėjo papildomo gydymo (visų iki įtraukimo į tyrimą vartotų LEMVNR vartojimas tęstas toliau). VI tyrimo metu vertintas abatacepto veiksmingumas ir saugumas ankstyvuojų (ligos trukmė – ≤ 2 metai) eroziniu reumatoidiniu artritu sirgusiems anksčiau metotreksato nevartojusiems pacientams, kurių reumatoidinio faktoriaus (RF) ir (arba) anticiklinio citrulininto peptido-2 (anti-CCP2) mėginys buvo teigiamas. Šie pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti abataceptą ir metotreksatą arba metotreksatą ir placebo. Tyrimo SC-I tikslas buvo įrodyti ne blogesnę po oda leidžiamo abatacepto veiksmingumą ir panašų į leidžiamo į veną saugumą vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu sergantiems asmenims, kuriems metotreksatas reikiamo poveikio nesukėlė. Tyrimo SC-II metu lygintas abatacepto ir adalimumabo santykinis veiksmingumas ir saugumas gydant vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu sergančius pacientus, jei anksčiau metotreksatas reikiamo atsako nesukėlė. Šių abiejų vaistinių preparatų buvo leidžiama po oda (be įsotinimo dozės į veną), kartu su abiem preparatais skirta metotreksato. SC-III tyrimo metu buvo lyginamas po oda leidžiamo abatacepto (vartojamo kartu su metotreksatu arba monoterapijai) ir metotreksato monoterapijos remisiją sukeliantis poveikis po 12 gydymo mėnesių bei galimas remisijos palaikymas nevartojant vaistinių preparatų po visiško vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo suaugusiems metotreksato anksčiau nevartojusiems pacientams, kurie sirgo labai aktyviu ankstyvuojų reumatoidiniu artritu (vidutinis DAS28 CRB rodiklis 5,4; vidutinė simptomų trukmė mažiau kaip 6,7 mėnesio) ir kuriems buvo blogą prognozę (greitą ligos progresavimą) rodančių veiksmų (pvz., buvo anti-citrulininto baltymo antikūnų [ACBA+], nustatytų anti-CCP2 testu, ir (arba) RF+, sąnario erozijų ligos pradžioje).

I tyrimo metu pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti 2 ar 10 mg/kg abatacepto arba placebo 12 mėn. II, III, IV ir VI tyrimų metu pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti fiksuotą abatacepto dozę (apie 10 mg/kg) arba placebo. Vartojimo trukmė II, IV ir VI tyrimų metu buvo 12 mėn., III tyrimo metu – 6 mėn. Abatacepto dozė mažiau kaip 60 kg sveriantiems pacientams buvo 500 mg, sveriantiems 60-100 kg – 750 mg, sveriantiems daugiau kaip 100 kg – 1 000 mg. SC-I tyrimo metu po vienkartinės abatacepto įsotinimo dozės į veną jo buvo suleidžiama po oda ir paskui toliau leidžiama po oda kas savaitę. Tiriamieji asmenys toliau vartojo tą pačią metotreksato dozę ir po randomizacijos dienos. V tyrimo metu pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti tokią pačią fiksuotą abatacepto dozę, 3 mg/kg infliksimabo arba placebo (vartojimo trukmė – 6 mėn.). Abatacepto ir infliksimabo grupių pacientai paskui tęsė V tyrimą dar 6 mėn.

I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II ir SC-III tyrimų metu stebėti atitinkamai 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 ir 351 suaugęs pacientas.

Klinikinis atsakas

ACR atsakas

Procentas abataceptą vartojusių pacientų, kuriems pasireiškė ACR 20, 50 ir 70 atsakas II tyrimo metu (jiems metotreksato poveikis buvo nepakankamas), III tyrimo metu (jiems TNF inhibitoriaus poveikis buvo nepakankamas), VI tyrimo metu (jie anksčiau metotreksato nevartojo) ir SC-I tyrimo metu (leidžiant abatacepto po oda), pateikiamas 2 lentelėje.

II ir III tyrimų metu pavartojus pirmą abatacepto dozę nustatytas statistikai reikšmingai palankesnis ACR 20 atsakas negu pavartojus placebo (diena 15). VI tyrimo metu statistikai reikšmingai geresnis ACR 20 atsakas abatacepto ir metotreksato derinį vartojusiems pacientams (palyginus su vartojusiais metotreksatą ir placebo) pastebėtas po 29 dienų ir išliko visą tyrimo laikotarpį. II tyrimo metu 43 % pacientų po 6 mėn. nepasireiškęs ACR 20 atsakas pasireiškė po 12 mėn.

SC-I tyrimo metu po oda leidžiamo abatacepto poveikis buvo ne blogesnis už infuzuojamo į veną vertinant pagal ACR 20 atsaką iki 6 mėn. gydymo laikotarpio. Be to, po 6 mėn. abataceptu po oda gydytiems pacientams nustatytas panašus ACR 50 ir 70 atsakas kaip gydytiems abataceptu į veną.

Klinikinio atsako skirtumų tarp po oda ir į veną abataceptą vartojusių 3 skirtingų svorio grupių pacientų nenustatyta. SC-1 tyrimo metu ACR 20 atsakas po 169 dienų buvo pasireiškęs 78,3 % (472/603) po oda ir 76 % (456/600) į veną abatacepto vartojusių jaunesnių kaip 65 metų pacientų bei atitinkamai 61,1 % (55/90) ir 74,4 % (58/78) 65 metų ir vyresnių pacientų.

2 lentelė Klinikinis atsakas kontroliuojamų tyrimų metu

Pacientų procentas								
Atsako dažnis	Vartojimas į veną						Vartojimas po oda	
	MTX nevartoję		Nepakankamas atsakas į MTX		Nepakankamas atsakas į TNF inhibitorių		Nepakankamas atsakas į MTX	
	VI tyrimas		II tyrimas		III tyrimas		SC-I tyrimas	
	Abataceptas ^a + MTX n = 256	Placebas + MTX n = 253	Abataceptas ^a + MTX n = 424	Placebas + MTX n = 214	Abataceptas ^a + LEMVNR ^b n = 256	Placebas + LEMVNR ^b n = 133	Abataceptas ^f po oda + MTX n = 693	Abataceptas ^f į veną + MTX n = 678
ACR 20								
15 diena	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
3 mėn.	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
6 mėn.	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 % [§]	76 %
12 mėn.	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
3 mėn.	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
6 mėn.	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
12 mėn.	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA

Pacientų procentas								
	Vartojimas į veną						Vartojimas po oda	
	MTX nevartoję		Nepakankamas atsakas į MTX		Nepakankamas atsakas į TNF inhibitorių		Nepakankamas atsakas į MTX	
	VI tyrimas		II tyrimas		III tyrimas		SC-I tyrimas	
ACR 70								
3 mėn.	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %	13 %	16 %
6 mėn.	32 % [†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
12 mėn.	43 % [‡]	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Esminis klinikinis atsakas^c	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRB remisija^e								
6 mėn.	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24 % ^{§§}	25 %
12 mėn.	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, lyginant abataceptą su placebo.

** p < 0,01, lyginant abataceptą su placebo.

***p < 0,001, lyginant abataceptą su placebo.

[†] p < 0,01, abataceptas ir MTX lyginant su MTX ir placebo.

[‡] p < 0,001, abataceptas ir MTX lyginant su MTX ir placebo.

^{††} p < 0,05, abataceptas ir MTX lyginant su MTX ir placebo.

[§] 95 % pasikliautinis intervalas –4,2, 4,8 (pagal iš anksto numatytą ne blogesnio poveikio ribą – 7,5 %).

^{§§} Lentelėje pateikiami numatytų gydyti pacientų duomenys.

^a Fiksuota dozė (apie 10 mg/kg, žr. 4.2 skyrių).

^b Tarp kartu vartotų LEMVNR buvo vienas ar keli iš šių vaistų: metotreksatas, chlorochinas / hidroksichlorochinas, sulfasalazinas, leflunomidas, azatioprinas, aukso preparatai, anakinra.

^c Esminiu klinikinio atsaku laikytas ACR 70 atsakas nepertraukiamą 6 mėn. laikotarpį.

^d Po 6 mėn. pacientams suteikta galimybė dalyvauti atvirame tyrime.

^e DAS28-CRB remisija apibrėžiama kaip DAS28-CRB rodiklis < 2,6.

^f Lentelėje pateikiami protokolo duomenys. Numatytų abataceptu gydyti pacientų skaičius buvo 736 (po oda) ir 721 (į veną).

Tęsiant I, II, III, VI ir SC-I tyrimus atviru būdu, ilgalaikis ir stabilus ACR 20, 50 ir 70 atsakas stebėtas atitinkamai po 7, 5, 5, 2 ir 5 abatacepto vartojimo metų. I tyrimo metu po 7 metų įvertinus ACR atsaką 43 pacientams, 72 % nustatytas ACR 20 atsakas, 58 % – ACR 50 atsakas ir 44 % – ACR 70 atsakas. II tyrimo metu po 5 metų įvertinus ACR atsaką 270 pacientų, 84 % nustatytas ACR 20 atsakas, 61 % – ACR 50 atsakas ir 40 % – ACR 70 atsakas. III tyrimo metu po 5 metų įvertinus ACR atsaką 91 pacientui, 74 % nustatytas ACR 20 atsakas, 51 % – ACR 50 atsakas ir 23 % – ACR 70 atsakas. VI tyrimo metu po 2 metų įvertinus ACR atsaką 232 pacientams, 85 % nustatytas ACR 20 atsakas, 74 % – ACR 50 atsakas ir 54 % – ACR 70 atsakas. Tyrimo SC-I metu ACR atsaką įvertinus po 5 metų, 85 % (356/421) nustatytas ACR 20 atsakas, 66 % (277/423) – ACR 50 atsakas ir 45 % (191/425) – ACR 70 atsakas.

Kiti reumatoidinio artrito aktyvumo rodikliai, neįtraukti ACR atsako kriterijus (pvz., stingulys rytą), taip pat parodė geresnį pagerėjimą abatacepto grupėje negu placebo.

DAS28 atsakas

Ligos aktyvumas taip pat buvo vertinamas pagal ligos aktyvumo rodiklį 28 (*Disease Activity Score 28*). II, III, V ir VI tyrimų metu, palyginus su placebo ar lyginamojo gydymo grupe, nustatytas reikšmingas DAS pagerėjimas.

VI tyrimo, kuriame dalyvavo tik suaugusieji, metu po vienerių metų remisija pagal DAS28 (CRB) kriterijų (rodiklis < 2,6) pasireiškė reikšmingai didesnei abatacepto ir MTX grupės pacientų daliai

(41 %) negu MTX ir placebo grupės pacientų daliai (23 %). Abatacepto grupės pacientams po vienerių metų pasiektas atsakas išliko ir per antruosius metus.

V tyrimas (abataceptas arba infliksimabas palyginus su placebo)

Į veną leidžiamo abatacepto ar infliksimabo saugumui ir veiksmingumui (palyginus su placebo) įvertinti atliktas atsitiktinės atrankos dvigubai aklas tyrimas. Į jį įtraukti pacientai, kuriems metotreksato poveikis buvo nepakankamas (V tyrimas). Pagrindinis gydymo veiksmingumo rodiklis buvo vidutinis ligos aktyvumo pokytis 6 mėn. vartojus abataceptą ir placebo. Vėliau dvigubai aklu būdu vertintas abatacepto ir infliksimabo saugumas ir veiksmingumas po 12 mėn. Placebu kontroliuojamoje tyrimo dalyje po 6 mėn. didesnis ($p < 0,001$) pagerėjimas pagal DAS28 stebėtas vartojant abataceptą ir vartojant infliksimabą negu vartojant placebo. Abatacepto ir infliksimabo grupėse gauti duomenys buvo panašūs. ACR atsakas V tyrimo metu atitiko vertinant DAS28 rodiklį gautus duomenis. Po 12 mėn. nustatyta, kad abataceptą vartojusių pacientų būklė dar labiau pagerėjo. Per 6 mėn. infekcija kaip nepageidaujamas reiškinys nustatyta 48,1 % (75), 52,1 % (86) ir 51,8 % (57), sunki infekcija – 1,3 % (2), 4,2 % (7) ir 2,7 % (3) atitinkamai abatacepto, infliksimabo ir placebo grupių pacientų. Per 12 mėn. infekcija kaip nepageidaujamas reiškinys nustatyta 59,6 % (93) ir 68,5 % (113), sunki infekcija – 1,9 % (3) ir 8,5 % (14) atitinkamai abatacepto ir infliksimabo grupių pacientų. Šio tyrimo atvirojo laikotarpio metu gauti duomenys apie abatacepto veiksmingumo išlaikymą asmenims, nuo pradžių atsitiktinai parinktiems vartoti abataceptą bei iš pradžių vartojusiems infliksimabą, kuris vėliau buvo pakeistas abataceptu. Pacientų, nuo pradžių vartojusių abataceptą, vidutinis DAS28 rodiklis, palyginus su buvusiu iki gydymo, 365-ą dieną buvo sumažėjęs 3,06, šis sumažėjimas išliko iki 729-os dienos (buvo 3,34). Pacientų, iš pradžių vartojusių infliksimabą, kuris vėliau buvo pakeistas abataceptu, vidutinis DAS28 rodiklis, palyginus su buvusiu iki gydymo, 729-ą dieną buvo sumažėjęs 3,29, 365-ą – 2,48.

Tyrimas SC-II abatacepto ir adalimumabo poveikiui palyginti

Atliktas atsitiktinės atrankos, iš vienos (tyrėjo) pusės aklas, ne prastesnio poveikio tyrimas SC-II, skirtas palyginti 1 kartą per savaitę po oda leidžiamo abatacepto (be įsotinimo dozės į veną) bei kas 2 savaitės po oda leidžiamo adalimumabo saugumą ir veiksmingumą (kartu su abiem preparatais skiriant MTX) po neveiksmingo gydymo vien metotreksatu. Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį, po 12 gydymo mėnesių nustatytas ne prastesnis ACR 20 atsakas (iš anksto nustatyta riba buvo 12 %): jis pasireiškė 64,8 % (206 iš 318) abatacepto po oda ir 63,4 % (208 iš 328) adalimumabo po oda vartojusių pacientų. Skirtumas tarp grupių buvo 1,8 % (95 % pasikliautinis intervalas [PI] – nuo -5,6 iki 9,2). Atsakas abiejų grupių pacientams visą 24 mėn. gydymo laikotarpį buvo panašus. Atitinkamas ACR 20 rodiklis praėjus 24 mėn. abatacepto po oda vartojusiems pacientams buvo 59,7 % (190 iš 318), o vartojusiems adalimumabo po oda – 60,1 % (197 iš 328). Atitinkami ACR 50 ir ACR 70 rodikliai po 12 ir 24 mėnesių buvo nuoseklūs ir abejose grupėse panašūs. Koreguotas vidutinis DAS28 CRP pokytis, palyginus su pradiniu (skliausteliuose nurodyta standartinė paklaida), po 24 mėn. abatacepto po oda vartojusiems pacientams buvo -2,35 (0,08) (95 % PI nuo -2,51 iki -2,19), o vartojusiems adalimumabo po oda buvo -2,33 (0,08) (95 % PI nuo -2,50 iki -2,17); šie pokyčiai laikui bėgant išliko panašūs. Po 24 mėn. 50,6 % (127 iš 251) (95 % PI nuo 44,4 iki 56,8) abatacepto ir 53,3 % (130 iš 244) (95 % PI – nuo 47,0 iki 59,5) adalimumabo vartojusių pacientų buvo pasiekę $\text{DAS } 28 < 2,6$. Abatacepto po oda ir adalimumabo po oda vartojusių pacientų grupėse rodiklių, palyginus su pradiniais, gerėjimas pagal HAQ-DI skalę po 24 mėn. ir laikui bėgant taip pat buvo panašus.

Saugumas ir struktūriniai pažeidimai buvo įvertinti po 1 ir 2 metų. Sprendžiant pagal nepageidaujamas reakcijas, bendras abiejų grupių pacientų 24 mėnesių trukmės gydymo saugumo pobūdis buvo panašus. Per 24 mėnesius nepageidaujamų reakcijų patyrė 41,5 % (132 iš 318) ir 50 % (164 iš 328), o sunkių nepageidaujamų reakcijų – 3,5 % (11 iš 318) ir 6,1 % (20 iš 328), atitinkamai, abatacepto ir adalimumabo vartojusių pacientų. Per 24 mėnesius abatacepto vartojimą nutraukė 20,8 % (66 iš 318), adalimumabo – 25,3 % (83 iš 328) pacientų.

SC-II tyrimo metu per 24 gydymo mėnesius sunkių infekcijų užfiksuota 3,8 % (12 iš 318) pacientų, kuriems 1 kartą per savaitę po oda leista abatacepto, tačiau nė vienam iš jų dėl to nereikėjo nutraukti gydymo. Kas 2 savaitės po oda leisto adalimumabo grupėje per tą patį laikotarpį tokių infekcijų užfiksuota 5,8 % (19 iš 328) pacientų, 9 iš jų gydymą dėl to teko nutraukti.

Lokalių reakcijų injekcijos vietoje dažnis abatacepto po oda ir adalimumabo po oda vartojusiems pacientams per 12 mėn. buvo atitinkamai 3,8 % (12 iš 318) ir 9,1 % (30 iš 328) ($p = 0,006$), o per 24 mėn. – 4,1 % (13 iš 318) ir 10,4 % (34 iš 328). Per 2 tyrimo metus 3,8 % (12 iš 318) abatacepto po oda ir 1,5 % (5 iš 328) adalimumabo po oda vartojusių pacientų pasireiškė nuo lengvų iki vidutinio sunkumo autoimuninių sutrikimų, pvz., psoriazė, Raynaud fenomenas, mazginė eritema.

Tyrimas SC-III (remisijos sukėlimas metotreksatu anksčiau negydytiems RA sergantiems pacientams)

Tai buvo atsitiktinių imčių dvigubai koduotas tyrimas, kurio metu lygintas po oda leidžiamo abatacepto, vartojamo kartu su metotreksatu (abataceptas + MTX), po oda leidžiamo abatacepto monoterapijos ir metotreksato monoterapijos (MTX grupė) remisiją sukeliantis poveikis po 12 gydymo mėnesių bei remisijos palaikymas nevartojant vaistinių preparatų po visiško vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo suaugusiems metotreksato anksčiau nevartojusiems pacientams, kurie sirgo labai aktyviu ankstyvuojančiu reumatoidiniu artritu ir kuriems buvo blogą prognozę rodančių veiksnių. Visiškas vaistinių preparatų vartojimo nutraukimas sukėlė remisijos išnykimą (ligos aktyvumo atsinaujinimą) daugumai pacientų visose trijose gydymo grupėse (vartojant abatacepto kartu su metotreksatu, vien abatacepto arba vien metotreksato) (3 lentelė).

3 lentelė. Remisijos dažnis gydymo vaistiniais preparatais pabaigoje bei vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo fazėse SC-III tyrimo metu

Pacientų skaičius	Abataceptas po oda+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abataceptas po oda n = 116
Dalis atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų, kuriems po 12 gydymo mėnesių buvo sukurta remisija			
DAS28-remisija ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Šansų santykis (95 % PI), plg. su MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
P rodmuo	0,010	N/A	N/A
SDAI klinikinė remisija ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Apskaičiuotasis skirtumas (95 % PI), plg. su MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean klinikinė remisija	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Apskaičiuotasis skirtumas (95 % PI), plg. su MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Dalis atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų, kuriems remisija buvo po 12 gydymo ir po 18 mėnesių (6 mėnesius po visiško vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo)			
DAS28-remisija ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Šansų santykis (95 % PI), plg. su MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
P rodmuo	0,045	N/A	N/A

^a Remisija, apibrėžiama remiantis DAS28 (DAS28-CRB < 2,6)

^b SDAI kriterijai (SDAI ≤ 3,3)

SC-III tyrimo metu saugumo savybės trijose gydymo grupėse (abatacepto ir MTX derinio, abatacepto monoterapijos ir MTX grupėse) apskritai buvo panašios. 12 mėnesių gydymo laikotarpiu apie nepageidaujamas reakcijas pranešta atitinkamai 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) ir 44,0 % (51/116), apie sunkias nepageidaujamas reakcijas – 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) ir 0,9 % (1/116) pacientų trijose gydymo grupėse. Apie sunkias infekcijas pranešta 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) ir 0 % (0/116) pacientų.

Radiografinis atsakas

Sąnarių struktūros pažeidimas stebėtas radiografijos būdu 2 metus II, VI ir SC-II tyrimų metu. Duomenys vertinti naudojant Genant modifikuotą bendrą Sharp rodiklį (Genant-modified total Sharp score, TSS) ir jo komponentus, erozijos rodiklį ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo (JSN) rodiklį.

II tyrimo metu bazinio TSS mediana abataceptą vartojusiems pacientams buvo 31,7, vartojusiems placebo – 33,4. Po 12 mėn. gydymo nustatyta, kad abatacepto ir metotreksato derinys sulėtino struktūros pažeidimo progresavimą labiau negu placebo ir metotreksato (žr. 4 lentelę). Pacientams, kurie buvo atsitiktinai parinkti vartoti abataceptą, struktūros pažeidimas antraisiais metais progresavo reikšmingai lėčiau negu pirmaisiais ($p < 0,0001$). Visi asmenys, po vienerių metų dvigubai aklo gydymo įtraukti į ilgalaikę tęstinę tyrimo fazę, vartojo abataceptą, ir 5 metus buvo tiriamas jų ligos radiografinis progresavimas. Duomenų analizė atlikta stebimosios analizės būdu pagal vidutinį bendrojo rodiklio pokytį po ankstesnio kasmetinio apsilankymo. Pacientų, iš pradžių atsitiktinai parinktų vartoti abatacepto ir MTX derinį bei placebo ir MTX derinį, šio rodiklio vidutinis pokytis buvo atitinkamai 0,41 ir 0,74 nuo 1 iki 2 metų ($n = 290, 130$), 0,37 ir 0,68 – nuo 2 iki 3 metų ($n = 293, 130$), 0,34 ir 0,43 – nuo 3 iki 4 metų ($n = 290, 128$) bei 0,26 ir 0,29 ($n = 233, 114$) – nuo 4 iki 5 metų.

4 lentelė Vidutiniai radiografiniai pokyčiai II tyrimo metu per 12 mėn.

Parametras	Abataceptas / MTX n = 391	Placebas / MTX n = 195	p ^a
Bendras Sharp rodiklis	1,21	2,32	0,012
Erozijos rodiklis	0,63	1,14	0,029
JSN rodiklis	0,58	1,18	0,009

^aNeparametrinės analizės duomenimis.

VI tyrimo metu abataceptą ir metotreksatą vartojusių pacientų vidutinis BSR pokytis po 12 mėn. buvo reikšmingai mažesnis negu vartojusių metotreksatą ir placebo. Po 12 mėn. ligos progresavimo nenustatyta ($TSS \leq 0$) 61 % (148/242) abataceptą ir metotreksatą bei 53 % (128/242) metotreksatą ir placebo vartojusių pacientų. Struktūriniai pažeidimai nuolat (24 mėn.) abataceptą ir metotreksatą vartojusiems pacientams progresavo mažiau negu tiems, kurie pirmuosius 12 mėn. vartojo metotreksatą ir placebo, o vėlesnius 12 mėn. – abataceptą ir metotreksatą. Iš pacientų, įtrauktų į atvirą 12 mėn. tyrimo laikotarpį, ligos progresavimo nenustatyta 59 % (125/213) tų, kurie nuolat vartojo abataceptą ir metotreksatą bei 48 % (92/192) tų, kurie iš pradžių vartojo metotreksatą, o paskui – jo derinį su abataceptu.

SC-II tyrimo metu sąnarių struktūros pažeidimas buvo vertinamas radiografijos būdu ir išreiškiamas jo pokyčiu, palyginus su pradiniu, pagal van der Heijde modifikuotą bendrą Sharp rodiklį (angl. *Total Sharp Score*, *mTSS*) ir jo komponentus. Per 24 stebėjimo mėnesius nustatytas panašus pažeidimų sumažėjimas atitinkamai abatacepto ($n = 257$) ir adalimumabo ($n = 260$) grupių pacientams: *mTSS* (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis) buvo $0,89 \pm 4,13$ ir $1,13 \pm 8,66$, erozijos rodiklis $0,41 \pm 2,57$ ir $0,41 \pm 5,04$ bei JSN rodiklis $0,48 \pm 2,18$ ir $0,72 \pm 3,81$.

SC-III tyrimo metu sąnarių struktūros pažeidimas vertintas atliekant magnetinio rezonanso tyrimą (MRT). Abatacepto ir MTX derinio grupėje, palyginti su MTX grupe, sąnarių struktūros pažeidimas progresavo lėčiau, tai parodė vidutinis skirtumas tarp abatacepto ir MTX derinio bei MTX grupių (5 lentelė).

5 lentelė. MRT struktūros ir uždegimo rodikliai SC-III tyrimo metu

Vidutinis skirtumas tarp abatacepto po oda ir MTX derinio bei MTX grupių po 12 mėnesių (95 % PI)*	
MRT erozijos rodiklis	-1,22 (-2,20, -0,25)
MRT osteito/kaulo edemos rodiklis	-1,43 (-2,68, -0,18)
MRT sinovito rodiklis	-1,60 (-2,42, -0,78)

* n = 119 vartojant abatacepto po oda + MTX; n = 116 vartojant MTX

Fizinės funkcijos atsakas

Fizinės funkcijos pagerėjimas II, III, IV, V ir VI tyrimų metu buvo vertinamas pagal Sveikatos būklės vertinimo klausimyno neįgalumo rodiklį (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI), I tyrimo metu – pagal modifikuotą HAQ-DI. SC-I tyrimo metu pagerėjimas palyginus su būkle iki gydymo pagal HAQ-DI po 6 mėn. ir laikui bėgant leidžiant po oda ir į veną buvo panašus. II, III ir VI tyrimų duomenys pateikiami 6 lentelėje.

6 lentelė. Fizinės funkcijos pagerėjimas kontroliuojamų tyrimų metu

	MTX nevartoję		Nepakankamas atsakas į MTX		Nepakankamas atsakas į TNF inhibitorių	
	VI tyrimas		II tyrimas		III tyrimas	
HAQ ^c neįgalumo rodiklis	Abataceptas ^a + MTX	Placebas + MTX	Abataceptas ^a + MTX	Placebas + MTX	Abataceptas ^a + LEMVNR ^b	Placebas + LEMVNR ^b
Iki gydymo (vidurkis)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Vidutinis pagerėjimas palyginus su pradine būkle						
6 mėn.	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 mėn.	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Pacientų, kuriems pasireiškė kliniškai reikšmingas pagerėjimas, dalis ^d						
6 mėn.	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
12 mėn.	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

***p < 0,001, lyginant abataceptą su placebo.

† p < 0,05, lyginant abatacepto ir MTX derinį su MTX ir placebo deriniu.

^a Fiksuota dozė (apie 10 mg/kg, žr. 4.2 skyrių).

^b Tarp kartu vartotų LEMVNR buvo vienas ar keli iš šių vaistų: metotreksatas, chlorochinas / hidrosichlorochinas, sulfasalazinas, leflunomidas, azatioprinas, aukso preparatai, anakinra.

^c Sveikatos vertinimo klausimynas: geriausias rodiklis - 0, blogiausias - 3. 20 klausimų, 8 kategorijos: apsirengimas ir savęs prisirišėjimas, atsikėlimas, valgytas,ėjimas, higiena, tiesimas, spaudimas ir aktyvumas.

^d HAQ-DI sumažėjimas ≥ 0,3 palyginus su baziniu.

^e Po 6 mėn. pacientams suteikta galimybė dalyvauti atvirame tyrime.

II tyrimo metu skaičiuojant pacientus, kuriems po 12 mėn. nustatytas kliniškai reikšmingas pagerėjimas, 88 % atsakas išliko ir po 18 mėn., 85 % - ir po 24 mėn. Tęsiant I, II, III ir VI tyrimus atviru būdu, anksčiau nustatytas fizinės funkcijos pagerėjimas išliko atitinkamai 7, 5, 5 ir 2 metus.

SC-III tyrimo metu dalis pacientų, kuriems pasireiškė HAQ atsakas, vertintas kaip kliniškai reikšmingas fizinės funkcijos pagerėjimas (HAQ-D1 rodiklio sumažėjimas nuo pradinio rodmens $\geq 0,3$), po 12 mėnesių buvo didesnė abatacepto ir MTX derinio grupėje, palyginti su MTX grupe (atitinkamai 65,5 %, palyginti su 44,0 %; skirtumas tarp grupių, lyginant su MTX grupe, 21,6 % [95 % PI: 8,3, 34,9]).

Su sveikatos būkle susiję rodikliai ir gyvenimo kokybė

Su sveikatos būkle susijusi gyvenimo kokybė vertinta naudojant SF-36 klausimyną I, II ir III tyrimų metu po 6 mėn. bei I ir II tyrimų metu - po 12 mėn. Šių tyrimų metu kliniškai ir statistiškai reikšmingas pagerėjimas abatacepto grupėje palyginus su placebo grupe nustatytas vertinant visas 8 SF-36 sritis (4 fizinės sritys - fizinė funkcija, fizinis vaidmuo, skausmas, bendra sveikatos būklė ir 4 psichinės sritys - gyvybingumas, socialinė funkcija, emocinis vaidmuo, psichinė sveikata), taip pat apibendrintą fizinį komponentą (Physical Component Summary, PCS) ir apibendrintą psichinį komponentą (Mental Component Summary, MCS). VI tyrimo metu po 12 mėn. abatacepto ir metotreksato derinio grupės pacientams nustatytas pagerėjimas pagal PCS ir MCS palyginus su metotreksato ir placebo derinio grupe išliko 2 stebėjimo metus.

VII tyrimas: abatacepto saugumas pasišalinus arba nepasišalinus iš organizmo anksčiau vartotiems TNF inhibitoriams

Atliktas atviras papildomo abatacepto vartojimo į veną kartu su nebiologiniais LEMVNR tyrimas (VII tyrimas). Jame dalyvavo aktyviu reumatoidiniu artritu sirgę pacientai, kurių organizmo reakcija į vartotų (pasišalinimo iš organizmo laikotarpis – bent 2 mėn., $n = 449$) arba vartojamų (be pasišalinimo iš organizmo laikotarpio, $n = 597$) TNF inhibitorių poveikį buvo nepakankama. Pagrindiniai rodikliai (nepageidaujamų reiškinių dažnis, sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis ir vartojimo nutraukimų dėl nepageidaujamų reiškinių skaičius per 6 gydymo mėnesius) TNF inhibitorių vartojusiems ir jų vartojantiems pacientams buvo panašūs, taip pat panašus buvo sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis.

Tyrimo SC-I dalis, skirta užpildytiems švirkštikliams

Atviroje tęstinėje SC-I tyrimo dalyje 117 pacientų buvo leidžiama 125 mg abatacepto po oda kas savaitę užpildytais švirkštais bent 4 mėn., o paskui vietoje jo – 125 mg abatacepto po oda kas savaitę užpildytais švirkštikliais 12 savaičių. Koreguotas abatacepto minimalios pusiausvyros koncentracijos geometrinis vidurkis (C_{min} ss) leidžiant šio vaistinio preparato po oda užpildytais švirkštikliais buvo 25,3 mcg/ml, o leidžiant jo po oda užpildytais švirkštais – 27,8 mcg/ml, t.y. santykis buvo 0,91 (90 % PI – nuo 0,83 iki 1,00). 12 savaičių trukusios tyrimo dalies, skirtos užpildytiems švirkštikliams, metu mirčių ir su vaistiniu preparatu susijusių sunkių nepageidaujamų reiškinių nebuvo. Trims pacientams užfiksuoti sunkūs nepageidaujami reiškiniai (pooperacinė žaizdos infekcija, H1N1 gripas ir miokardo išemija – kiekvienas vienam pacientui) įvertinti kaip nesusiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Šiuo laikotarpiu vaistinio preparato vartojimą nutraukė iš viso 6 pacientai, tačiau tik vienas iš jų – dėl nepageidaujamo reiškinio (tai buvo sunkus nepageidaujamas reiškinys – pooperacinė žaizdos infekcija). 2 pacientai iš 117 (1,7 %), kuriems vaistinio preparato buvo leidžiama užpildyti švirkštiklius po oda, patyrė lokalių injekcijos vietos reakcijų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas psoriazinio artritu sergantiems suaugusiems

Abatacepto veiksmingumas ir saugumas suaugusiems (18 metų ir vyresniems) pacientams vertintas dviejų atsitiktinės atrankos dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų tyrimų PsA-I ir PsA-II metu. Į juos įtraukti pacientai sirgo aktyviu PsA (bent 3 sąnariai buvo patinę ir bent 3 – skausmingi) nepaisant ankstesnio LEMVNR vartojimo ir turėjo bent vieną diagnostinį ne mažesnio kaip 2 cm skersmens psoriazinį odos pažeidimą.

PsA-I tyrimo metu 170 pacientų dvigubai koduotu būdu buvo leidžiama placebo arba abatacepto į veną 1, 15 ir 29 dienomis bei paskui kas 28 dienas 24 savaites, vėliau atviruoju būdu jiems buvo leidžiama 10 mg/kg abatacepto į veną kas 28 dienas. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti vartoti placebo, 3 mg/kg abatacepto, 10 mg/kg abatacepto arba dvi abatacepto dozes po 30 mg/kg ir paskui po 10 mg/kg (be gydymo keitimo galimybės dėl neveiksmingumo) 24 savaites, vėliau atviruoju būdu jiems buvo leidžiama po 10 mg/kg abatacepto į veną kas mėnesį. Šio tyrimo metu pacientams buvo leidžiama kartu vartoti nuolatinę metotreksato, mažą (atitinkančią ≤ 10 mg prednizono) kortikosteroido dozę ir (arba) NVNU.

PsA-II tyrimo metu 424 pacientai buvo santykiu 1:1 atsitiktinai atrinkti leisti po oda placebo arba 125 mg abatacepto (be įšotinimo dozės) dvigubai koduotu būdu kas savaitę 24 savaites, paskui jiems buvo leidžiama po 125 mg abatacepto po oda kas savaitę atviruoju būdu. Šio tyrimo metu pacientams buvo leidžiama kartu vartoti nuolatinę metotreksato, sulfasalazino, leflunomido arba hidroksichlorokvino dozę, mažą (atitinkančią ≤ 10 mg prednizono) kortikosteroido dozę ir (arba) NVNU. Pacientai, kuriems patinusių ar skausmingų sąnarių skaičius, palyginus su pradiniu, nesumažėjo bent 20 % per 16 savaičių, buvo pervedami į atvirąjį kas savaitę po oda leidžiamo 125 mg abatacepto po oda kas savaitę periodą nebuvo įtraukti.

Pagrindinė abiejų tyrimų PsA-I ir PsA-II vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kurie buvo pasiekę ACR 20 atsaką po 24 savaičių (169 dienų).

Klinikinis atsakas

Požymiai ir simptomai

Procentas pacientų, pasiekusių ACR 20, 50 ir 70 atsaką vartojant rekomenduojamą abatacepto dozę tyrimų PsA-I (10 mg/kg į veną) ir PsA-II (125 mg po oda) metu, procentinė dalis pateikiamas 8 lentelėje toliau.

7 lentelė Dalis pacientų, kurie tyrimų PsA-I ir PsA-II metu buvo pasiekę ACR atsakus po 24 savaičių

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	10 mg/kg abatacepto į veną N = 40	Placebas N = 42	Apskaičiuotas skirtumas (95 % PI)	125 mg abatacepto po oda N = 213	Placebas N = 211	Apskaičiuotas skirtumas (95 % PI)
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)

* $p < 0,05$ plg. su placebo. ACR 50 ir ACR 70 – p reikšmė neskaičiuota.

^a 37 % pacientų anksčiau vartojo TNF inhibitorių.

^b 61 % pacientų anksčiau vartojo TNF inhibitorių.

^c Pacientai, kuriems patinusių ar skausmingų sąnarių skaičius, palyginus su pradiniu, nesumažėjo bent 20 % per 16 savaičių, atitiko pašalinimo dėl neveiksmingumo kriterijus ir laikyti nereagavusiais į gydymą.

Bendrose tirtose populiacijose dalis pacientų, po 24 savaičių pasiekusių ACR 20 atsaką tarp vartojusių 10 mg/kg abatacepto į veną PsA-I tyrimo metu ir 125 mg abatacepto po oda PsA-II tyrimo metu buvo reikšmingai didesnė negu tarp vartojusių placebo. Šių abiejų tyrimų metu ACR 20 atsaką pasiekusių pacientų tarp vartojusių abataceptą buvo daugiau negu tarp vartojusių placebo nepriklausomai nuo ankstesnio TNF inhibitorių vartojimo. Mažesnės apimties tyrimo PsA-I metu iš anksčiau TNF inhibitoriais negydytų pacientų ACR 20 atsaką pasiekė 55,6 % vartojusiųjų 10 mg/kg abatacepto į veną ir 20,0 % vartojusiųjų placebo, o iš anksčiau TNF inhibitoriais gydytų pacientų – atitinkamai 30,8 % ir 16,7 %. Tyrimo PsA-II metu iš anksčiau TNF inhibitoriais negydytų pacientų ACR 20 atsaką pasiekė 44,0 % vartojusiųjų 125 mg abatacepto po oda ir 22,2 % vartojusiųjų placebo.

(statistinis skirtumas – 21,9, 95 % PI – nuo 8,3 iki 35,6), o iš anksčiau TNF inhibitoriais gydytų pacientų – atitinkamai 36,4 % ir 22,3 % (statistinis skirtumas – 14,0, 95 % PI – nuo 3,3 iki 24,8).

PsA-II tyrimo metu ACR 20 atsakas 125 mg abatacepto po oda vartojusiems pacientams nustatytas dažniau negu vartojusiems placebo nepriklausomai nuo nebiologinių LEMVNR vartojimo kartu. Iš anksčiau nebiologiniais LEMVNR negydytų pacientų ACR 20 atsaką pasiekė 27,3 % vartojusiųjų 125 mg abatacepto po oda ir 12,1 % vartojusiųjų placebo (statistinis skirtumas – 15,15, 95 % PI – nuo 1,83 iki 28,47), o iš anksčiau nebiologiniais LEMVNR gydytų pacientų – atitinkamai 44,9 % ir 26,9 % (statistinis skirtumas – 18,00, 95 % PI – nuo 7,20 iki 28,81). Tęsiant tyrimus PsA-I ir PsA-II iki 1 metų, klinikiniai atsakai išlikdavo arba toliau gerėdavo.

Struktūrinių pažeidimų atsakas

Tyrimo PsA-II metu dalis pacientų, kurių radiografiniai pažeidimai rentgenologinio tyrimo duomenimis pagal bendrą PsA modifikuotą SHS skalę po 24 savaičių buvo neprogresavę (pokytis palyginus su pradiniais ≤ 0), tarp vartojusiųjų 125 mg abatacepto po oda buvo didesnė (42,7 %) negu tarp vartojusiųjų placebo (32,7 %) (statistinis skirtumas – 10,0, 95 % PI – nuo 1,0 iki 19,1).

Fizinės funkcijos atsakas

Tyrimo PsA-I metu dalis pacientų, kurių HAQ-DI rodiklis, palyginus su pradiniu, po 24 savaičių buvo sumažėjęs bent $\geq 0,30$, tarp vartojusiųjų abataceptą į veną buvo 45,0 %, o tarp vartojusiųjų placebo – 19,0 % (statistinis skirtumas – 26,1, 95 % PI – nuo 6,8 iki 45,5). Tyrimo PsA-II metu dalis pacientų, kurių HAQ-DI rodiklis, palyginus su pradiniu, buvo sumažėjęs bent $\geq 0,35$, tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 31,0 %, o tarp vartojusiųjų placebo – 23,7 % (statistinis skirtumas – 7,2, 95 % PI – nuo -1,1 iki 15,6). Toliau vartojant abataceptą iki 1 metų atliekant tyrimus PsA-I ir PsA-II, HAQ-DI rodikliai išlikdavo arba toliau gerėdavo.

24 savaičių trukmės dvigubai koduotu laikotarpiu reikšmingų PASI rodiklio pokyčių abataceptą vartojusiems pacientams nenustatyta. Į du PsA tyrimus įtraukti pacientai sirgo lengva arba vidutinio sunkumo psoriaze, PsA-I tiriamųjų PASI rodiklio mediana buvo 8,6, o PsA-II tiriamųjų – 4,5. PsA-I tyrimo metu dalis pacientų, pasiekusių PASI 50 atsaką, tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 28,6 %, o tarp vartojusiųjų placebo – 14,3 % (statistinis skirtumas – 14,3, 95 % PI – nuo -15,3 iki 43,9); pasiekusių PASI 75 atsaką pacientų tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 14,3 %, o tarp vartojusiųjų placebo – 4,8 % (statistinis skirtumas – 9,5, 95 % PI – nuo -13,0 iki 32,0). PsA-II tyrimo metu dalis pacientų, pasiekusių PASI 50 atsaką, tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 26,7 %, o tarp vartojusiųjų placebo – 19,6 % (statistinis skirtumas – 7,3, 95 % PI – nuo -2,2 iki 16,7); pasiekusių PASI 75 atsaką pacientų tarp vartojusiųjų abataceptą buvo 16,4 %, o tarp vartojusiųjų placebo – 10,1 % (statistinis skirtumas – 6,4, 95 % PI – nuo -1,3 iki 14,1).

Vaikų populiacija

pJIA sergantiems vaikams gydyti registruoti ORENCIA milteliai infuzinio tirpalo koncentratui ir ORENCIA injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte. Žr. ORENCIA 250 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui bei ORENCIA 125 mg, 87,5 mg ir 50 mg injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Reumatoidiniu artritu sergantys suaugusieji

Apskaičiuotas po oda leidžiamo abatacepto, palyginus su leidžiamu į veną, biologinio įsisavinamumo geometrinis vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) yra 78,6 % (64,7 %, 95,6 %). Esant pusiausvyrinei koncentracijai po 85 vartojimo dienų C_{min} vidurkis buvo 32,5 mcg/ml (diapazonas – 6,6–113,8 mcg/ml), C_{max} – 48,1 mcg/ml (diapazonas – 9,8–132,4 mcg/ml). Vidutinis apskaičiuotas sisteminis klirensas (0,28 ml/val./kg), pasiskirstymo tūris (0,11 l/kg) ir terminalinis pusinis periodas (14,3 paros) vartojant po oda ir į veną buvo panašūs.

Atliktas vienas po oda leidžiamo abatacepto monoterapijos be įsotinimo dozės į veną poveikio imunogeniškumui tyrimas. Nevartojus įsotinimo dozės į veną, vidutinė minimali pusiausvyrinė koncentracija (12,6 mcg/ml) susidarydavo po 2 vartojimo savaitių. Veiksmingumo laikui bėgant atsakas šio tyrimo metu atitiko nustatytą atliekant tyrimus su įsotinimo doze į veną, tačiau įsotinimo dozės į veną nevartojimo įtaka veiksmingumo atsako pradžios laikui formaliai netirta.

Populiacinė po oda leidžiamo abatacepto farmakokinetikos reumatoidiniu artritu sergančių pacientų organizme analizė parodė polinkį abatacepto klirensui didėjant kūno svoriui (kaip ir jo leidžiant į veną). Amžius ir lytis (atmetus kūno svorio įtaką) įtakos apskaičiuotajam klirensui neturėjo. Kartu vartoti metotreksatas, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, kortikosteroidai ir TNF inhibitoriai įtakos apskaičiuotajam abatacepto klirensui neturėjo.

Psoriazinio artritu sergantys suaugusieji

PsA-I tyrimo metu pacientai buvo atsitiktinai atrinkti leisti į veną placebo, 3 mg/kg abatacepto (3/3 mg/kg), 10 mg/kg abatacepto (10/10 mg/kg) arba dvi abatacepto dozes po 30 mg/kg ir paskui 10 mg/kg (30/10 mg/kg) 1-ą, 15-ą ir 29-ą dienomis bei vėliau kas 28 dienas. Šio tyrimo metu abatacepto pusiausvyros koncentracija priklausė nuo dozės. 3/3 mg/kg grupės pacientams C_{min} geometrinis vidurkis po 169 dienų buvo 7,8 mcg/ml (CV – 56,3 %), 10/10 mg/kg grupės pacientams – 24,3 mcg/ml (CV – 40,8 %), o 30/10 mg/kg grupės pacientams – 26,6 mcg/ml (CV – 39,0 %).

PsA-II tyrimo metu kas savaitę leidus 125 mg abatacepto po oda, jo pusiausvyros koncentracija susidarė po 57 dienų, C_{min} geometrinis vidurkis po 57 dienų buvo 22,3 mcg/ml (CV – 54,2 %), po 169 dienų – 25,6 mcg/ml (CV – 47,7 %).

Abatacepto farmakokinetikos pacientų, sergančių PsA, organizmuose populiacinė analizė parodė jo klirensą (l/val.) didėjimo didėjant kūno svoriui tendenciją (panašiai kaip anksčiau nustatytąją sergantiems reumatoidiniu artritu).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimų *in vitro* rinkinys abatacepto mutageninio ar klastogeninio poveikio neparodė. Tiriant kancerogeninį poveikį, nustatytas piktybinės limfomos ir pieno liaukos navikų padažnėjimas pelių patelėms. Šis padažnėjimas gali būti susijęs su dėl ilgalaikės imunomoduliacijos sumažėjusia graužikų leukemijos viruso ir pelių pieno liaukos navikų virusų kontrole. Vienerių metų abatacepto toksiškumo tyrimas, atliktas su Cynomolgus beždžionėmis, reikšmingo toksinio poveikio neparodė. Pastebėti grįžtami farmakologiniai pokyčiai buvo minimalūs trumpalaikis IgG koncentracijos serume sumažėjimas ir limfoidinio audinio sumažėjimas (nuo minimalaus iki sunkaus) blužnies ir (arba) limfmazgių germinaciniuose centruose. Limfomas ar preneoplazinius morfologinius pokyčius rodančių duomenų nerasta nepaisant tokių pokyčių beždžionėms, kurių imuninė sistema slopinama, sukeliančio limfokriptoviruso buvimo šio tyrimo metu. Gautų duomenų reikšmė abatacepto klinikiniam vartojimui nežinoma.

Nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui abataceptas nesukėlė. Tiriant poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi, abatacepto buvo duodama pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 20-30 kartų didesnėmis negu 10 mg/kg dozė žmogui dozėmis. Nepageidaujamo poveikio palikuonims nenustatyta. Skaiciuojant pagal AUC, žiurkėms ir triušiams abatacepto ekspozicija buvo iki 29 kartų didesnė negu susidaro 10 mg/kg dozę vartojantiems žmonėms. Nustatyta, kad abataceptas pereina per žiurkių ir triušių placentos barjerą. Tiriant abatacepto poveikį žiurkių prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi, nepageidaujamo poveikio palikuonims patelių, gavusių abatacepto iki 45 mg/kg dozėmis, nepastebėta (skaiciuojant pagal AUC, ši dozė sukelia 3 kartus didesnę ekspoziciją negu 10 mg/kg žmogui). Kai dozė buvo 200 mg/kg (skaiciuojant pagal AUC, ši dozė sukelia 11 kartų didesnę ekspoziciją negu 10 mg/kg žmogui), nustatyta nedidelių imuninės sistemos funkcijos pokyčių (9 kartus sustiprėjęs vidutinis nuo T ląstelių priklausomas antikūnų atsakas jaunikiams patelėms ir skydliaukės uždegimas vienai jauniklei patelei iš 10 jauniklių patinų ir 10 jauniklių patelių, su kuriais atlikti šios dozės tyrimai).

Pediatricinei populiacijai svarbūs ikiklinikinių tyrimų duomenys

Su žiurkėmis atlikti abatacepto tyrimai parodė imuninės sistemos anomalijų, tarp jų nedažnas letalias infekcijas jaunos žiurkės. Be to, jaunos ir suaugusios žiurkės, kurioms buvo duodama abatacepto, dažnai nustatytas skydliaukės ir kasos uždegimas. Šių tyrimų duomenimis, skydliaukės limfocitiniam uždegimui jaunos žiurkės yra jautresnės. Atliekant tyrimus su suaugusiomis pelėmis ir beždžionėmis, tokių duomenų negauta. Tikėtina, kad padidėjęs jaunų žiurkių jautrumas oportunistinėms infekcijoms yra susijęs su abatacepto ekspozicija iki baigiant vystytis imuninės atminties reikalaujantiems atsakams. Šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Poloksameras 188
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Bevandenio dinatrio fosfatas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C–8°C). Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml užpildytas 1 tipo stiklo švirkštas užpildytame švirkštiklyje. 1 tipo stiklo švirkštas turi dengtą kamštį ir pritvirtintą nerūdijančio plieno adatą apsaugotą kietu gaubteliu.

Pakuotėje yra 4 užpildyti švirkštikliai, dauginėje pakuotėje – 12 užpildytų švirkštiklių (3 pakuotės po 4).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Išėmus užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo, reikia palaukti 30 min., kol jis sušils iki kambario temperatūros, ir tada sušvirkšti ORENCIA. Švirkštiklio negalima kratyti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/011-012

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. gegužės 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. kovo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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
Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santrauka] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką tiekiamas ORENCIA, visi pacientai, numatomi juo gydyti, galėtų gauti Paciento ĮSPĖJAMĄJĄ KORTELĘ (pateikiamą su kiekviena vaistų pakuote).

- o **Paciento įspėjamoji kortelė:**

- o Įspėjamasis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams, gydantiems pacientą bet kuriuo metu, įskaitant nepaprastosios padėties atvejus, kad pacientas vartoja ORENCIA.
- o Kad gydymas ORENCIA gali padidinti infekcijų ir alerginių reakcijų riziką.
- o Susiję saugumo požymiai ar simptomai ir kada kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.
- o ORENCIA išrašiusio gydytojo kontaktinė informacija.
- o Įspėjamasis pranešimas pacientams, kurioms nėštumo metu buvo skirta ORENCIA, kad informuotų sveikatos priežiūros personalą prieš bet kokį kūdikio skiepimą, dėl galimos sunkios infekcijos, kurią sukelia imunizavimas gyvosiomis vakcinomis, rizikos.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**FLAKONO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ORENCIA 250 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

kiekviename flakone yra 250 mg abatacepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: maltozė, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas ir natrio chloridas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas
1 švirkštas be silikono

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną (ištirpinus ir praskiedus).

Tik vienkartiniam vartojimui.
Tirpinimui naudoti vienkartinį švirkštą be silikono, kuris yra pakuotėje.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Ištirpinto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą išmeskite.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/001 – 1 flakonas ir 1 švirkštas be silikono

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DAUGINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 250 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 250 mg abatacepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: maltozė, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas ir natrio chloridas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Dauginė pakuotė: 2 flakonai ir 2 švirkštai be silikono (2 pakuotės po 1 komplektą)

Dauginė pakuotė: 3 flakonai ir 3 švirkštai be silikono (3 pakuotės po 1 komplektą)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną (ištirpinus ir praskiedus).

Tik vienkartiniam vartojimui.

Tirpinimui naudoti vienkartinį švirkštą be silikono, kuris yra pakuotėje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Ištirpinto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą išmeskite.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/002 – 2 flakonai ir 2 švirkštai be silikono (2 pakuotės po 1)

EU/1/07/389/003 – 3 flakonai ir 3 švirkštai be silikono (3 pakuotės po 1)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ KAIP TARPINĖ PAKUOTĖ (BE MĖLYNUOJO LANGELIO)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ORENCIA 250 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 250 mg abatacepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: maltozė, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas ir natrio chloridas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas
1 švirkštas be silikono

Dauginės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną (ištirpinus ir praskiedus).

Tik vienkartiniam vartojimui.
Tirpinimui naudoti vienkartinį švirkštą be silikono, kuris yra pakuotėje.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Ištirpinto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą išmeskite.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/002 – 2 flakonai ir 2 švirkštai be silikono (2 pakuotės po 1)
EU/1/07/389/003 – 3 flakonai ir 3 švirkštai be silikono (3 pakuotės po 1)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ORENCIA 250 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
abataceptas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Tirpinimui naudoti vienkartinį švirkštą be silikono, kuris yra pakuotėje.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

4 UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ SU ADATŲ APSAUGOMIS IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 50 mg abatacepto 0,4 ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, poloksameras 188, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

4 užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/013 4 užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ORENCIA 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ŠVIRKŠTO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

ORENCIA 50 mg injekcija
abataceptas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

4 UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ SU ADATŲ APSAUGOMIS IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 87,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 87,5 mg abatacepto 0,7 ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, poloksameras 188, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

4 užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/014 4 užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ORENCIA 87,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ŠVIRKŠTO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

ORENCIA 87,5 mg injekcija
abataceptas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

1, 3 ARBA 4 UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ SU ADATŲ APSAUGOMIS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 125 mg abatacepto viename ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, poloksameras 188, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga

3 užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis

4 užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/007 1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga

EU/1/07/389/008 4 užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis

EU/1/07/389/010 3 užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ORENCIA 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DAUGINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviena užpildytame švirkšte yra 125 mg abatacepto viename ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, poloksameras 188, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Dauginė pakuotė: 12 užpildytų švirkštų su adatų apsaugomis (3 pakuotės po 4)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/009 - 12 užpildytų švirkštų su adatų apsaugomis (3 pakuotės po 4)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ORENCIA 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ - TARPINĖ PAKUOTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 125 mg abatacepto viename ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, poloksameras 188, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

4 užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis

Dauginės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/009 12 užpildytų švirkštų su adatų apsaugomis (3 pakuotės po 4)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ORENCIA 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ŠVIRKŠTO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

ORENCIA 125 mg injekcija
abataceptas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

1 ARBA 4 UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 125 mg abatacepto viename ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, poloksameras 188, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 užpildytas švirkštas

4 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/004 – 1 užpildytas švirkštas

EU/1/07/389/005 – 4 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ORENCIA 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DAUGINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 125 mg abatacepto viename ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, poloksameras 188, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Dauginė pakuotė: 12 užpildytų švirkštų (3 pakuotės po 4)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/006 – 12 užpildytų švirkštų (3 pakuotės po 4)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ORENCIA 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ KAIP TARPINĖ PAKUOTĖ (BE MĖLYNUOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 125 mg abatacepto viename ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, poloksameras 188, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

4 užpildyti švirkštai

Dauginės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/006 – 12 užpildytų švirkštų (3 pakuotės po 4)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ORENCIA 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

4 UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTIKLIŲ PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 125 mg abatacepto viename ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, poloksameras 188, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (ClickJect)

4 užpildyti švirkštikliai ClickJect

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/011 – 4 užpildyti švirkštikliai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ORENCIA 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DAUGINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviena užpildytame švirkštiklyje yra 125 mg abatacepto viename ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, poloksameras 188, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (ClickJect)

Dauginė pakuotė: 12 užpildytų švirkštiklių ClickJect (3 pakuotės po 4)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/012 – 12 užpildytų švirkštiklių (3 pakuotės po 4)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ORENCIA 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ KAIP TARPINĖ PAKUOTĖ (BE MĖLYNUOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
abataceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 125 mg abatacepto viename ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, poloksameras 188, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (ClickJect)

4 užpildyti švirkštikliai ClickJect

Dauginės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/389/012 – 12 užpildytų švirkštiklių su adatų apsaugomis (3 pakuotės po 4)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ORENCIA 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

ORENCIA 125 mg injekcija
abataceptas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

PACIENTO, KURIAM ORENCIA LEIDŽIAMA Į VENA, ĮSPĖJAMOSIOS KORTELĖS TEKSTAS

ORENCIA vartojančio paciento įspėjamoji kortelė Šioje įspėjamojoje kortelėje pateikiama svarbi saugumo informacija, su kuria būtinai turite susipažinti, prieš pradėdami vartoti ORENCIA, ir kurios turite nepamiršti, kol gydotės šiuo vaistu. • Parodykite šią kortelę visiems gydytojams, kurie Jus gydo. Infekcijos ORENCIA didina pavojų apsikrėsti infekcinėmis ligomis. - Jei sergate sunkia infekcine liga, ORENCIA Jums vartoti negalima. - Prieš pradėdami vartoti ORENCIA, turi būti ištirta, ar nesergate kai kuriomis infekcinėmis ligomis. Tuberkuliozė (TBC). Prieš Jums pradėdami vartoti ORENCIA, turi būti ištirta, ar nesergate tuberkulioze. Jei kada nors sirgote TBC arba artimai kontaktavote su TBC sirgusiu žmogumi, apie tai labai svarbu pasakyti gydytojui. Hepatitis. Buvo atvejų, kai vartojant vaistus nuo reumato vėl suaktyvėjo hepatitis B. Remiantis paskelbtomis rekomendacijomis turi būti ištirta, ar nesergate virusiniu hepatitu.	Infekcijos - Jei pasireiškia simptomų, galinčių rodyti infekciją (pvz., karščiavimas, nepraeinantis kosulys, svorio mažėjimas arba silpnumas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Alerginės reakcijos Suleidus ORENCIA gali pasireikšti alerginių reakcijų. Jeigu pradėtą gniaužti krūtinę, atsirastų švokštimas, pajustumėte didelį svaigulį arba apsvaigtumėte, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. ORENCIA vartojimo datos: Pradžia: _____ Paskutinė dozė: _____ • Daugiau informacijos pateikiama ORENCIA pakuotės lapelyje. • Lankydamiesi pas sveikatos priežiūros specialistus, visada turėkite sąrašą kitų vaistų, kuriuos vartojate. Paciento pavardė: _____ Gydytojo pavardė: _____ Gydytojo telefonas: _____ Pavartoję paskutinę ORENCIA dozę, šią kortelę turėkite su savimi dar 3 mėn., kadangi baigus vartoti ORENCIA šalutinis poveikis gali pasireikšti gana ilgai. ORENCIA nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jeigu Jūs nėštumo laikotarpiu vartojote ORENCIA, svarbu apie tai pasakyti kūdikį prižiūrintiems sveikatos priežiūros specialistams prieš bet kokią Jūsų kūdikio skiepimą. Jūsų kūdikiui gali būti didesnė „gyvųjų vakcinų“ sukeltos sunkios infekcijos rizika 14 savaičių laikotarpiu po to, kai Jums buvo suleista paskutinė ORENCIA dozė. [Mmm YYYY]
--	--

PACIENTO, KURIAM ORENCIA LEIDŽIAMA PO ODA, ĮSPĖJAMOSIOS KORTELĖS TEKSTAS

ORENCIA vartojančio paciento įspėjamoji kortelė Šioje įspėjamojoje kortelėje pateikiama svarbi saugumo informacija, su kuria būtinai turite susipažinti, prieš pradėdami vartoti ORENCIA, ir kurios turite nepamiršti, kol gydotės šiuo vaistu. • Parodykite šią kortelę visiems gydytojams, kurie Jus gydo. Infekcijos ORENCIA didina pavojų apsikrėsti infekcinėmis ligomis. - Jei sergate sunkia infekcine liga, ORENCIA Jums vartoti negalima. - Prieš pradėdami vartoti ORENCIA, turi būti ištirta, ar nesergate kai kuriomis infekcinėmis ligomis. Tuberkuliozė (TBC). Prieš Jums pradėdami vartoti ORENCIA, turi būti ištirta, ar nesergate tuberkulioze. Jei kada nors sirgote TBC arba artimai kontaktavote su TBC sirgusiu žmogumi, apie tai labai svarbu pasakyti gydytojui. Hepatitis. Buvo atvejų, kai vartojant vaistus nuo reumato vėl suaktyvėjo hepatitis B. Remiantis paskelbtomis rekomendacijomis turi būti ištirta, ar nesergate virusiniu hepatitu.	Infekcijos – Jei pasireiškia simptomų, galinčių rodyti infekciją (pvz., karščiavimas, nepraeinantis kosulys, svorio mažėjimas arba silpnumas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Alerginės reakcijos Suleidus ORENCIA gali pasireikšti alerginių reakcijų. Jeigu pradėtą gniaužti krūtinę, atsirastų švokštimas, pajustumėte didelį svaigulį arba apsvaigtumėte, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. ORENCIA vartojimas pradėtas: _____ • Daugiau informacijos pateikiama ORENCIA pakuotės lapelyje. • Lankydamiesi pas sveikatos priežiūros specialistus, visada turėkite sąrašą kitų vaistų, kuriuos vartojate. Paciento pavardė: _____ Gydytojo pavardė: _____ Gydytojo telefonas: _____ Pavartoję paskutinę ORENCIA dozę, šią kortelę turėkite su savimi dar 3 mėn., kadangi baigus vartoti ORENCIA šalutinis poveikis gali pasireikšti gana ilgai. ORENCIA nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jeigu Jūs nėštumo laikotarpiu vartojote ORENCIA, svarbu apie tai pasakyti kūdikį prižiūrintiems sveikatos priežiūros specialistams prieš bet kokią Jūsų kūdikio skiepimą. Jūsų kūdikiui gali būti didesnė „gyvųjų vakcinų“ sukeltos sunkios infekcijos rizika 14 savaičių laikotarpiu po to, kai Jums buvo suleista paskutinė ORENCIA dozė. [Mmm YYYY]
--	--

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui
ORENCIA 250 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
abataceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ORENCIA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ORENCIA
3. Kaip vartoti ORENCIA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ORENCIA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ORENCIA ir kam jis vartojamas

ORENCIA veiklioji medžiaga yra abataceptas (ląstelių kultūroje gaminamas baltymas). ORENCIA trikdo reumatoidinio artrito pasireiškimą skatinančių imuninių ląstelių, vadinamų T limfocitais, veiklą bei tokiu būdu slopina imuninės sistemos puolimą prieš normalius audinius. ORENCIA pasirinktinai reguliuoja T ląstelių, dalyvaujančių imuninės sistemos uždegiminiame atsake, suaktyvėjimą.

ORENCIA vartojamas suaugusiųjų reumatoidiniam ir psoriaziniam artritui bei vaikų nuo 6 metų poliartikuliniam jaunutviniam idiopatiniam artritui gydyti.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra lėtinė progresuojanti sisteminė liga, kuri negydoma gali sukelti sunkių pasekmių, pvz., sąnarių irimą, neįgalumo didėjimą ir kasdienės veiklos sutrikimą. Sergant reumatoidiniu artritu, imuninė sistema puola normalius savo organizmo audinius, todėl pradeda skaudėti ir patinsta sąnariai. Tai gali sukelti sąnarių pažeidimą. Reumatoidinis artritas kiekvieną žmogų veikia skirtingai. Daugumai žmonių sąnarių pažeidimo simptomai pasireiškia palaipsniui, per kelis metus. Vis dėlto kai kuriems žmonėms reumatoidinis artritas gali progresuoti greitai, kitiems ši liga gali tęstis ribotą laiką, o paskui prasidėti remisija. Reumatoidinis artritas dažniausiai būna lėtinis (ilgalaikis) ir progresuoja. Tai reiškia, kad jis gali toliau žaloti Jūsų sąnarius nepaisant ligos gydymo ir simptomų buvimo ar nebuvimo. Tinkamas gydymas gali padėti Jums sulėtinti ligos progresavimą, sumažinti ilgalaikius sąnarių pažeidimus, skausmą ir nuovargį bei pagerinti bendrą gyvenimo kokybę.

ORENCIA vartojama vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, jeigu kiti ligos eigą modifikuojantys vaistai arba kitos grupės vaistai, vadinami „tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriais“, pakankamo poveikio nesukėlė. ORENCIA vartojamas kartu su kitu vaistu, kuris vadinamas metotreksatu.

Be to, ORENCIA galima vartoti kartu su metotreksatu labai aktyviam ir progresuojančiam reumatorinidui artritui gydyti pacientams, kurie metotreksato anksčiau nevartojo.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra sąnarių uždegiminė liga, kuri dažniausiai pasireiškia kartu su psoriaze (žvyneline) – uždegimine odos liga. Sergant aktyviu psoriaziniu artritu, iš pradžių skiriama kitų vaistų. Jeigu kiti vaistai pakankamo poveikio nesukelia, gydytojas Jums gali paskirti ORENCIA:

- ligos simptomams ir požymiams palengvinti;
- kaulų ir sąnarių pažeidimų atsiradimui ir progresavimui sulėtinti;
- fizinei veiklai ir kasdienės veiklos gebėjimams pagerinti.

ORENCIA, vienas ar kartu su metotreksatu, vartojamas psoriazinio artrito gydymui.

Poliartikulinis jaunatvinis idiopatinis artritas

Poliartikulinis jaunatvinis idiopatinis artritas – tai lėtinė uždegiminė liga, pažeidžianti vieną ar daugiau vaikų ir paauglių sąnarių.

ORENCIA injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte skiriama 6-17 metų vaikams ir paaugliams, jeigu ligos eigą modifikuojantys vaistai pakankamo poveikio nesukėlė arba netinka. ORENCIA dažniausiai vartojamas kartu su metotreksatu, tačiau (jei metotreksatas netoleruojamas arba netinka) gali būti vartojamas ir atskirai.

ORENCIA vartojamas:

- sąnarių pažeidimų progresavimui sulėtinti;
- fizinei funkcijai pagerinti;
- kitiems poliartikulinio jaunatvinio idiopatinio artrito požymiams ir simptomams palengvinti.

2. Kas žinotina prieš vartojant ORENCIA

ORENCIA Jums leisti draudžiama:

- **jeigu yra alergija** abataceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu sergate sunkia arba nekontroliuojama infekcija**, nepradėkite vartoti ORENCIA. Dėl infekcijos gali kilti sunkaus ORENCIA šalutinio poveikio pavojus.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

- **Jeigu pasireiškia alerginė reakcija**, pvz., krūtinės gniaužimas, švokštimas, didelis galvos svaigimas arba apsvaigimas, atsiranda patinimas arba išberia odą, **nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.**
- Jeigu Jūs, Jūsų partneris ar Jus prižiūrintis asmuo pastebės **naujų ar stiprėjančių neurologinių simptomų**, įskaitant bendrą raumenų silpnumą, regėjimo sutrikimus, sunkumą kalbėti, **pasikeitusią eiseną ar pusiausvyros sutrikimus, mąstymo, atminties ir orientacijos pokyčius**, kurie sukelia sumišimą ir asmenybės pokyčius, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, nes tai gali būti labai retos, sunkios ir potencialiai mirtinos smegenų infekcijos, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), simptomai.
- **Jeigu sergate bet kokia infekcija** (įskaitant lėtines ir vietines), jeigu infekcijos dažnai kartojasi arba **jei pasireiškia infekcijos simptomų (pvz., karščiavimas, bendras negalavimas, dantų sutrikimų)**, apie tai būtina pasakyti gydytojui. ORENCIA gali susilpninti organizmo pasipriešinimą infekcijai, padidinti pavojų susirgti infekcine liga, sukelti infekcinės ligos pasunkėjimą.
- **Jeigu anksčiau sirgote tuberkulioze** arba yra šios ligos simptomų (nepraeinantis kosulys, svorio mažėjimas, silpnumas, nežymus karščiavimas), **apie tai pasakykite gydytojui.** Prieš skirdamas ORENCIA, gydytojas ištirs Jus dėl tuberkuliozės arba atliks odos mėginį.
- **Jeigu sergate virusiniu hepatitu**, apie tai pasakykite gydytojui. Prieš skirdamas ORENCIA, gydytojas gali ištirti Jus dėl hepatito.
- **Jeigu sergate vėžiu**, tai ar Jums galima vartoti ORENCIA nuspręs gydytojas.
- **Jeigu neseniai skiepijotės** arba ruošiatės skiepytis, **apie tai pasakykite gydytojui.** Vartojant ORENCIA, kai kuriomis vakcinomis skiepytis negalima. **Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.** Pacientams, sergantiems poliartikuliniu jaunatviniu idiopatininiu artritu, rekomenduojama, jei įmanoma, visus skiepus pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas atlikti prieš skiriant ORENCIA. Skiepijimas tam tikros rūšies vakcinomis gali sukelti su vakcina susijusią infekciją. Jeigu nėštumo laikotarpiu buvote gydoma ORENCIA, Jūsų kūdikiui gali būti didesnė tokios infekcijos rizika maždaug 14 savaičių laikotarpiu po paskutinės nėštumo metu Jūsų suvartotos vaisto dozės. Svabu Jūsų kūdikį gydančiam gydytojui

bei kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakyti apie ORENCIA vartojimą nėštumo laikotarpiu, kad jie galėtų nuspręsti, kada Jūsų kūdikį reikia skiepyti bet kokia vakcina.

- **Jei gliukozės koncentracijos matuokliu** matuojate gliukozės koncentraciją kraujyje. ORENCIA sudėtyje yra maltozės – angliavandens, dėl kurio poveikio kai kurie gliukozės koncentracijos matuokliai gali parodyti klaidingai padidėjusią gliukozės koncentraciją. Dėl to gydytojas gali patarti gliukozės koncentraciją kraujyje tirti kitokiu matuokliu.

Gydytojas taip pat gali atlikti Jūsų kraujo tyrimus.

Vaikams ir paaugliams

ORENCIA miltelių infuzinio tirpalo koncentratui poveikis vaikams ir paaugliams iki 6 metų amžiaus netirtas, todėl jiems ORENCIA miltelių infuzinio tirpalo koncentratui vartoti nerekomenduojama

Vaikams nuo 2 metų gaminamas ORENCIA injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte, skirtas leisti po oda.

Kiti vaistai ir ORENCIA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

ORENCIA negalima vartoti kartu su biologiniais vaistais nuo reumatoidinio artrito, įskaitant TNF inhibitorius, tokius kaip adalimumabas, etanerceptas ir infliksimabas. Nėra pakankamai duomenų, kad galima būtų rekomenduoti vartoti šį vaistą kartu su anakinra ir rituksimabu.

ORENCIA galima vartoti kartu su kitais vaistais, dažnai vartojamais reumatoidiniam artritui gydyti (steroidais ir skausmą malšinančiais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, pvz., ibuprofenu ir diklofenaku).

Jeigu vartojate ORENCIA, tai dėl bet kurio kito vaisto vartojimo kartu pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo metu vartojamos ORENCIA poveikis nežinomas, todėl nėščioms moterims šio vaisto vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai nurodo gydytojas.

- Jeigu esate moteris ir galite pastoti, tai turite taikyti patikimą kontracepciją (saugotis nuo pastojimo), kol vartojate ORENCIA ir iki 14 savaičių po paskutinės šio vaisto dozės. Tinkamą metodą patars gydytojas.
- Jei ORENCIA vartojimo metu pastotumėte, apie tai pasakykite gydytojui.

Jeigu Jūs nėštumo laikotarpiu vartojote ORENCIA, Jūsų kūdikiui gali būti didesnė infekcijos rizika. Apie ORENCIA vartojimą nėštumo laikotarpiu svarbu pasakyti kūdikį gydančiam gydytojui bei kitiems sveikatos priežiūros specialistams prieš bet koki Jūsų kūdikio skiepimą (daugiau informacijos pateikiama poskyryje apie skiepimą).

Ar ORENCIA išskiriama su žmogaus pienu, nežinoma. Vartojant ORENCIA ir iki 14 savaičių po paskutinės šio vaisto dozės **žindyti negalima**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

ORENCIA turėtų neveikti gebėjimo vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto jeigu po ORENCIA infuzijos jaučiate nuovargį arba negalavimą, tai nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nevaldykite mechanizmų.

ORENCIA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto didžiausioje dozėje (4 flakonuose) yra 34,5 mg natrio (pagrindinio valgomosios druskos sudedamosios dalies), o viename flakone – 8,625 mg natrio. Tai atitinka 1,7 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip vartoti ORENCIA

ORENCIA Jums bus leidžiamas prižiūrint patyrusiam gydytojui.

Rekomenduojama dozė suaugusiems

Rekomenduojama abatacepto dozė suaugusiems pacientams, sergantiems reumatoidiniu arba psoriaziniu artritu, apskaičiuojama pagal kūno svorį:

Kūno svoris	Dozė	Flakono skaičius
Mažiau kaip 60 kg	500 mg	2
60-100 kg	750 mg	3
Daugiau kaip 100 kg	1 000 mg	4

Kiek laiko vartoti ORENCIA, ar galima toliau kartu vartoti kitus vaistus ir kokius (įskaitant ligos eigą modifikuojančius), pasakys gydytojas.

Vyresniems kaip 65 metų suaugusiems galima vartoti tokią pačią ORENCIA dozę.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

6-17 metų amžiaus mažesnio kaip 75 kg svorio vaikams ir paaugliams, sergantiems poliartikuliniu jaunatviniu idiopatinu artritu, rekomenduojama abatacepto dozė į veną yra 10 mg/kg. 75 kg ar daugiau sveriantiems vaikams ORENCIA milteliai infuzinio tirpalo koncentratui dozuojami kaip suaugusiems.

Kaip leidžiamas ORENCIA

ORENCIA leidžiamas (lašinamas) į veną, dažniausiai rankos. Ši procedūra vadinama infuzija ir trunka 30 min. ORENCIA infuzijos metu Jus stebės sveikatos priežiūros specialistas.

ORENCIA tiekama miltelių infuziniam tirpalui pavidalu. Tai reiškia, kad prieš vartojimą ORENCIA ištirpinama injekciniame vandenyje, o paskui praskiedžiama 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Kaip dažnai leidžiamas ORENCIA

Antroji ORENCIA infuzija atliekama praėjus 2 savaitėms, trečioji – praėjus 4 savaitėms po pirmosios. Vėliau šio vaisto infuzuojama kas 4 savaites. Kiek laiko truks gydymas ir kokius vaistus galima toliau vartoti pradėjus vartoti ORENCIA, pasakys gydytojas.

Jums suleidus per didelę ORENCIA dozę

Jeigu taip atsitiktų, gydytojas stebės Jus dėl galimų šalutinio poveikio požymių ir simptomų bei prireikus skirs atitinkamą gydymą.

Pamiršus Jums suleisti ORENCIA

Jeigu manote, kad eilinė ORENCIA dozė buvo praleista, dėl kitos dozės laiko klauskite gydytojo.

Nustojus vartoti ORENCIA

Dėl ORENCIA vartojimo nutraukimo būtina pasitarti su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažniausias ORENCIA šalutinis poveikis yra viršutinių kvėpavimo takų (nosies ir gerklės) infekcijos, galvos skausmas ir pykinimas, kaip nurodyta toliau. ORENCIA gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio gali tekti gydytis.

Galimas sunkus šalutinis poveikis yra sunkios infekcijos, piktybiniai navikai (vėžys) ir alerginės reakcijos, kaip nurodyta toliau.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte ar pajustumėte bent vieną iš šių sutrikimų:

- didelį išbėrimą, dilgėlinę ar kitą alerginės reakcijos požymį;
- veido, plaštakų ar pėdų tinimą;
- kvėpavimo arba rijimo sutrikimų;
- karščiavimą, nuolatinį kosulį, svorio mažėjimą arba apatiją.

Kiek įmanoma greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte ar pajustumėte bent vieną iš šių sutrikimų:

- bendrą negalavimą, dantų sutrikimų, deginimo pojūtį šlapinimosi metu, skausmingą odos išbėrimą, skausmingų pūslelių odoje, kosulį.

Aukščiau aprašyti simptomai gali rodyti žemiau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius, kurie visi pastebėti atliekant ORENCIA klinikinius tyrimus su suaugusiaisiais.

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viršutinių kvėpavimo takų (nosies, gerklės ir prienosinių ančių) infekcijos.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių infekcijos, šlapimo takų infekcijos, skausmingos odos pūslelės (pūslelinė), gripas;
- galvos skausmas, galvos svaigimas;
- aukštas kraujospūdis;
- kosulys;
- pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, skrandžio sutrikimai, burnos opelės, vėmimas;
- išbėrimas;
- nuovargis, silpnumas;
- pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- danties infekcija, grybelinė nagų infekcija, raumenų infekcija, kraujo užkrėtimas, pūlių sankaupa po oda, inkstų infekcija, ausies infekcija;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis;
- odos vėžys, odos karpos;
- sumažėjęs trombocitų (kraujo plokštelių) skaičius;
- alerginės reakcijos;
- depresija, nerimas, sutrikęs miegas;
- migrena;
- tirpulis;
- sausos akys, susilpnėjusi rega;
- akies uždegimas;
- širdies plakimo jautimas, dažni širdies susitraukimai, reti širdies susitraukimai;
- žemas kraujospūdis, karščio pylimas, kraujagyslių uždegimas, paraudimas priplūdus kraujo;
- pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, dusulys ir plaučių ligos, vadinamos lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), paūmėjimas;
- gerklės gniaužimas;
- sloga;
- polinkis mėlynėms, sausa oda, žvynelinė, paraudusi oda, per didelis prakaitavimas, spuogai;
- plaukų slinkimas, niežulys, dilgėlinė;
- skausmingi sąnariai;
- galūnių skausmas;

- mėnesinių išnykimas, gausios mėnesinės;
- panašus į gripą negalavimas, svorio priaugis, su infuzija susijusios reakcijos.

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- tuberkuliozė;
- gimdos, kiaušintakių ir (arba) kiaušidžių uždegimas;
- virškinimo trakto infekcija;
- baltųjų kraujo ląstelių vėžys, plaučių vėžys.

Vaikams ir paaugliams, sergantiems poliartikuliniu jaunatviniu idiopatiniu artritu

Šalutiniai poveikiai vaikams ir paaugliams, sergantiems poliartikuliniu jaunatviniu idiopatiniu artritu, yra panašūs kaip aukščiau nurodyti suaugusiesiems, o jų skirtumai nurodyti toliau.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viršutinių kvėpavimo takų (įskaitant nosies, prienosinių ančių ir gerklės) infekcijos;
- karščiavimas

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kraujas šlapime;
- ausies infekcija.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ORENCIA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpinus miltelius ir praskiedus gautas infuzinis tirpalas, laikomas šaldytuve, yra stabilus 24 val. Vis dėlto dėl bakteriologinių priežasčių jį reikėtų suvartoti nedelsiant.

Pastebėjus infuziniame tirpale nepermatomų dalelių, spalvos pokyčių ar kitų svetimkūnių, šio vaisto infuzinio tirpalo vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ORENCIA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra abataceptas. Kiekviename flakone yra 250 mg abatacepto.
- 1 ml tirpalo, gauto ištirpinus miltelius, yra 25 mg abatacepto.
- Pagalbinės medžiagos yra maltozė, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas ir natrio chloridas (žr. 2 skyrių „ORENCIA sudėtyje yra natrio“).

ORENCIA išvaizda ir kiekis pakuotėje

ORENCIA milteliai infuzinio tirpalo koncentratui - tai balti ar balkšvi, vientiso ar fragmentuoto gniužulėlio pavidalo milteliai.

ORENCIA išleidžiamas pakuotėse po 1 flakoną ir 1 švirkštą be silikono bei dauginėse pakuotėse po 2 arba 3 flakonus ir atitinkamai 2 arba 3 švirkštus be silikono (2 arba 3 pakuotės po 1 komplektą).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas turėtojas

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

Gamintojas

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
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Vaistas tirpinamas ir skiedžiamas laikantis geros praktikos (ypač aseptikos) taisyklių.

Dozės parinkimas. Žr. pakuotės lapelio 3 skyrių „Kaip vartoti ORENCIA“.

Flakonuose esančių mitelių tirpinimas. Aseptikos sąlygomis kiekvieno flakono turinį ištirpinkite 10 ml injekcinio vandens, naudodami **vienkartinį be silikono švirkštą, kuris pateikiamas su kiekvienu flakonu**, ir 18-21 dydžių adatą. Nuplėšę flakono plombą, nuvalykite flakono viršų alkoholiu sudrėkintu tamponu. Įdurkite švirkšto adatą į flakoną per guminio kamščio centrą ir nukreipkite injekcinio vandens srovę į stiklinę flakono sienelę. Jei nėra vakuumo, flakono naudoti negalima. Į flakoną sušvirkstę 10 ml injekcinio vandens, adatą su švirkštu ištraukite. Kad ORENCIA tirpale susidarytų kuo mažiau putų, flakoną sukiokite švelniais judesiais, kol visai ištirps jo turinys.

Kratyti negalima. Taip pat negalima judinti ilgai ar stipriai. Baigus tirpti milteliams, reikia leisti išeiti orui iš flakono pro adatą, kad išnyktų putos, kurių gali būti. Ištirpinus miltelius gautas tirpalas turi būti skaidrus, nuo bespalvio iki blyškiai gelsvo. Tirpalo naudoti negalima, jeigu yra nepermatomų dalelių, spalvos pokyčių ar kitų svetimkūnių.

Infuzinio tirpalo ruošimas. Ištirpinus miltelius, gautą koncentratą tuoj pat praskieskite injekciniu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu, kad susidarytų 100 ml. Iš 100 ml infuzinio maišelio ar buteliuko ištraukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tūrį, lygų tūriui, gautam ištirpinus flakonuose esančius miltelius. Lėtai sušvirkškite ištirpinus miltelius gautą ORENCIA tirpalą

iš kiekvieno flakono į infuzinį maišelį ar buteliuką tuo pačiu **vienkartiniu be silikono švirkštu, kuris pateikiamas su kiekvienu flakonu**. Švelniai sumaišykite. Galutinė abatacepto koncentracija maišelyje ar buteliuke priklausys nuo sušvirkšto veikliosios medžiagos kiekio, bet bus ne didesnė kaip 10 mg/ml.

Vartojimas. Ištirpinus ir praskiedus aseptikos sąlygomis gautą ORENCIA infuzinį tirpalą galima suvartoti tuoj pat arba (laikant šaldytuve nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje) per 24 val. Vis dėlto mikrobiologijos požiūriu preparatą reikėtų suvartoti nedelsiant. Prieš atliekant infuziją reikia apžiūrėti, ar ORENCIA tirpale nėra dalelių, nepakitusi jo spalva. Jei tirpale yra dalelių arba pakitusi spalva, jo vartoti negalima. Visą pilnai praskiestą ORENCIA tirpalą reikia suleisti infuzijos būdu į veną per 30 min. naudojant infuzinį rinkinį ir sterilų, nepirogeninį, mažai baltymus surišantį filtrą (porų dydis - 0,2-1,2 µm). Nesuvartotos tirpalo dalies kitam vartojimui palikti negalima.

Kiti vaistai. ORENCIA maišyti su kitais vaistais arba atlikti infuziją kartu su jais ta pačia intravenine sistema negalima. Fizinio ir biocheminio suderinamumo tyrimų, kurie leistų įvertinti ORENCIA skyrimo kartu su kitais vaistais galimybę, neatlikta.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui
ORENCIA 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ORENCIA 87,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
abataceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ORENCIA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ORENCIA
3. Kaip vartoti ORENCIA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ORENCIA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ORENCIA ir kam jis vartojamas

ORENCIA veikioji medžiaga yra abataceptas (ląstelių kultūroje gaminamas baltymas). ORENCIA trikdo reumatoidinio artrito pasireiškimą skatinančių imuninių ląstelių, vadinamų T limfocitais, veiklą bei tokiu būdu slopina imuninės sistemos puolimą prieš normalius audinius. ORENCIA pasirinktinai reguliuoja T ląstelių, dalyvaujančių imuninės sistemos uždegiminiame atsake, suaktyvėjimą.

ORENCIA vartojamas suaugusiųjų reumatoidiniam ir psoriaziniam artritui bei vaikų nuo 2 metų poliartikuliniam jaunatviniam idiopatiniam artritui gydyti.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra lėtinė progresuojanti sisteminė liga, kuri negydoma gali sukelti sunkių pasekmių, pvz., sąnarių irimą, neįgalumo didėjimą ir kasdienės veiklos sutrikimą. Sergant reumatoidiniu artritui, imuninė sistema puola normalius savo organizmo audinius, todėl pradeda skaudėti ir patinsta sąnariai. Tai gali sukelti sąnarių pažeidimą. Reumatoidinis artritas kiekvieną žmogų veikia skirtingai. Daugumai žmonių sąnarių pažeidimo simptomai pasireiškia palaipsniui, per kelis metus. Vis dėlto kai kuriems žmonėms reumatoidinis artritas gali progresuoti greitai, kitiems ši liga gali tęstis ribotą laiką, o paskui prasidėti remisija. Reumatoidinis artritas dažniausiai būna lėtinis (ilgalaikis) ir progresuoja. Tai reiškia, kad jis gali toliau žaloti Jūsų sąnarius nepaisant ligos gydymo ir simptomų buvimo ar nebuvimo. Tinkamas gydymas gali padėti Jums sulėtinti ligos progresavimą, sumažinti ilgalaikius sąnarių pažeidimus, skausmą ir nuovargį bei pagerinti bendrą gyvenimo kokybę.

ORENCIA vartojama vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, jeigu kiti ligos eigą modifikuojantys vaistai arba kitos grupės vaistai, vadinami „tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriais“, pakankamo poveikio nesukėlė. ORENCIA vartojamas kartu su kitu vaistu, kuris vadinamas metotreksatu.

Be to, ORENCIA galima vartoti kartu su metotreksatu labai aktyviam ir progresuojančiam reumatorinidui artritui gydyti pacientams, kurie metotreksato anksčiau nevartojo.

ORENCIA vartojama:

- sąnarių pažeidimų progresavimui sulėtinti;
- fizinei funkcijai pagerinti;

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra sąnarių uždegiminė liga, kuri dažniausiai pasireiškia kartu su psoriaze (žvyneline) – uždegimine odos liga. Sergant aktyviu psoriaziniu artritu, iš pradžių skiriama kitų vaistų. Jeigu kiti vaistai pakankamo poveikio nesukelia, gydytojas Jums gali paskirti ORENCIA:

- ligos simptomams ir požymiams palengvinti;
- kaulų ir sąnarių pažeidimų atsiradimui ir progresavimui sulėtinti;
- fizinei veiklai ir kasdienės veiklos gebėjimams pagerinti.

ORENCIA, vienas ar kartu su metotreksatu, vartojamas psoriazinio artrito gydymui.

Poliartikulinis jaunatvinis idiopatinis artritas

Poliartikulinis jaunatvinis idiopatinis artritas – tai lėtinė uždegiminė liga, pažeidžianti vieną ar daugiau vaikų ir paauglių sąnarių.

ORENCIA injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte skiriama 2-17 metų vaikams ir paaugliams, jeigu ligos eigą modifikuojantys vaistai pakankamo poveikio nesukėlė arba netinka. ORENCIA dažniausiai vartojama kartu su metotreksatu, tačiau (jei metotreksatas netoleruojamas arba netinka) gali būti vartojama ir atskirai.

ORENCIA vartojama:

- sąnarių pažeidimų progresavimui sulėtinti;
- fizinei funkcijai pagerinti;
- kitiems poliartrikulinio jaunatvinio idiopatinio artrito požymiams ir simptomams palengvinti.

2. Kas žinotina prieš vartojant ORENCIA

ORENCIA vartoti draudžiama:

- **jeigu yra alergija** abataceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu sergate sunkia arba nekontroliuojama infekcija**, nepradėkite vartoti ORENCIA. Dėl infekcijos gali kilti sunkaus ORENCIA šalutinio poveikio pavojus.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

- **Jeigu pasireiškia alerginė reakcija**, pvz., krūtinės gniaužimas, švokštimas, didelis galvos svaigimas arba apsvaigimas, atsiranda patinimas arba išberia odą, **nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui**.
- Jeigu Jūs, Jūsų partneris ar Jus prižiūrintis asmuo pastebės **naujų ar stipresnių neurologinių simptomų**, įskaitant bendrą raumenų silpnumą, regėjimo sutrikimus, sunkumą kalbėti, **pasikeitusią eisena** ar **pusiausvyros sutrikimus, mąstymo, atminties ir orientacijos pokyčius**, kurie sukelia sumišimą ir asmenybės pokyčius, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, nes tai gali būti labai retos, sunkios ir potencialiai mirtinos smegenų infekcijos, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), simptomai.
- **Jeigu sergate bet kokia infekcija** (įskaitant lėtines ir vietines), jeigu infekcijos dažnai kartojasi arba **jei pasireiškia infekcijos simptomų** (pvz., **karščiavimas, bendras negalavimas, dantų sutrikimų**), **apie tai būtina pasakyti gydytojui**. ORENCIA gali susilpninti organizmo pasipriešinimą infekcijai, padidinti pavojų susirgti infekcine liga, sukelti infekcinės ligos pasunkėjimą.
- **Jeigu anksčiau sirgote tuberkulioze** arba yra šios ligos simptomų (nepraeinantis kosulys, svorio mažėjimas, silpnumas, nežymus karščiavimas), **apie tai pasakykite gydytojui**. Prieš vartojant ORENCIA, gydytojas ištirs Jus dėl tuberkuliozės arba atliks odos mėginį.

- **Jeigu sergate virusiniu hepatitu**, apie tai pasakykite gydytojui. Prieš vartojant ORENCIA gydytojas gali ištirti Jus dėl hepatito.
- **Jeigu sergate vėžiu**, tai ar Jums galima vartoti ORENCIA nuspręs gydytojas.
- **Jeigu neseniai skiepijotės** arba ruošiatės skiepytis, **apie tai pasakykite gydytojui**. Vartojant ORENCIA, kai kuriomis vakcinomis skiepytis negalima. **Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju**. Skiepijimas tam tikros rūšies vakcinomis gali sukelti su vakcina susijusią infekciją. Jeigu nėštumo laikotarpiu buvote gydoma ORENCIA, Jūsų kūdikiui gali būti didesnė tokios infekcijos rizika maždaug 14 savaičių laikotarpiu po paskutinės nėštumo metu Jūsų suvartotos vaisto dozės. Svabu Jūsų kūdikį gydančiam gydytojui bei kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakyti apie ORENCIA vartojimą nėštumo laikotarpiu, kad jie galėtų nuspręsti, kada Jūsų kūdikį reikia skiepyti bet kokia vakcina.

Gydytojas taip pat gali atlikti Jūsų kraujo tyrimus.

Vaikams ir paaugliams

ORENCIA injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte poveikis vaikams ir paaugliams iki 2 metų netirtas, todėl jiems šis vaistas nerekomenduojamas. Todėl ORENCIA injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte šios populiacijos pacientams nerekomenduojamas.

Kiti vaistai ir ORENCIA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. **ORENCIA negalima vartoti kartu** su biologiniais vaistais nuo reumatoidinio artrito, įskaitant TNF inhibitorius, tokius kaip adalimumabas, etanerceptas ir infliksimabas. Nėra pakankamai duomenų, kad galima būtų rekomenduoti vartoti šį vaistą kartu su anakinra ir rituksimabu.

ORENCIA galima vartoti kartu su kitais vaistais, dažnai vartojamais reumatoidiniam artritui gydyti (steroidais ir skausmą malšinančiais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, pvz., ibuprofenu ir diklofenaku).

Jeigu vartojate ORENCIA, tai dėl bet kurio kito vaisto vartojimo kartu pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo metu vartojamos ORENCIA poveikis nežinomas, todėl nėščioms moterims šio vaisto vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai nurodo gydytojas.

- Jeigu esate galinti pastoti moteris, tai turite taikyti patikimą kontracepciją, kol vartojate šį vaistą ir iki 14 savaičių po paskutinės jo dozės. Tinkamą kontracepcijos metodą patars gydytojas.
- Jei ORENCIA vartojanti moteris pastoja, apie tai ji turi pasakyti gydytojui.

Jeigu Jūs nėštumo laikotarpiu vartojote ORENCIA, Jūsų kūdikiui gali būti didesnė infekcijos rizika. Apie ORENCIA vartojimą nėštumo laikotarpiu svarbu pasakyti kūdikį gydančiam gydytojui bei kitiems sveikatos priežiūros specialistams prieš bet kokią Jūsų kūdikio skiepijimą (daugiau informacijos pateikiama poskyryje apie skiepijimą).

Ar ORENCIA išskiriama su žmogaus pienu, nežinoma. Vartojant ORENCIA ir iki 14 savaičių po paskutinės šio vaisto dozės **žindyti negalima**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

ORENCIA turėtų neveikti gebėjimo vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto jeigu po ORENCIA infuzijos jaučiate nuovargį arba negalavimą, tai nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nevaldykite mechanizmų.

ORENCIA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, kitaip tariant, jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti ORENCIA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

ORENCIA injekcinio tirpalo švirkščiamą po oda.

Rekomenduojama dozė suaugusiems

Rekomenduojama ORENCIA dozė reumatoidiniu arba psoriaziniu artritu sergantiems suaugusiems – 125 mg kas savaitę, nepriklausomai nuo kūno svorio.

Jūsų gydytojas gali pradėti gydymą nuo vienos ORENCIA miltelių infuzinio tirpalo koncentratui dozės į veną (dažniausiai rankos), kuri infuzuojama (sulašinama) per 30 min., arba be šios dozės į veną. Jei gydymas pradamas viena doze į veną, tai praėjus ne daugiau kaip parai po jos suleidžiama pirma dozė po oda, o paskui kas savaitę po oda leidžiama po 125 mg.

Vyresniems kaip 65 metų suaugusiems galima vartoti tokią pačią ORENCIA dozę.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

2-17 metų amžiaus pacientams, sergantiems poliartikuliniu jaunatviniu idiopatinu artritu, rekomenduojama ORENCIA injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte savaitės dozė priklauso nuo kūno svorio:

ORENCIA savaitės dozė	
Paciento kūno svoris	Dozė
Nuo 10 kg iki < 25 kg	50 mg
Nuo 25 kg iki < 50 kg	87,5 mg
Nuo 50 kg	125 mg

Jeigu į veną leidžiamą ORENCIA norite pakeisti į leidžiamą po oda, tai pirmoji ORENCIA dozė po oda turi būti sušvirkšta vietoje eilinės infuzijos į veną, o paskui šio vaisto po oda švirkščiamą kas savaitę.

Kiek laiko vartoti ORENCIA, ar galima toliau kartu vartoti kitus vaistus ir kokius (įskaitant ligos eigą modifikuojančius), pasakys gydytojas.

Iš pradžių ORENCIA gali sušvirkšti gydytojas arba slaugytoja. Vėliau Jūs su gydytoju galite nuspręsti, kad ORENCIA galite švirkštis savarankiškai. Tuomet tą daryti Jus išmokys gydytojas arba slaugytoja. Jei kiltų klausimo dėl savarankiško šio vaisto švirkštimo, klausite gydytojo. Išsami ORENCIA ruošimo ir švirkštimo instrukcija pateikiama šio lapelio pabaigoje (žr. „Svarbūs vartojimo nurodymai“).

Suleidus per didelę ORENCIA dozę

Jeigu taip atsitiktų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, kuris stebės Jus dėl galimų šalutinio poveikio požymių ir simptomų bei prireikus skirs atitinkamą gydymą.

Pamiršus suleisti ORENCIA

Nepamirškite, kada vartoti kitą dozę. Labai svarbu vartoti ORENCIA tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu apie tai, kad laiku nepavartojote šio vaisto, prisiminite per 3 dienas, tai užmirštą dozę susišvirkškite kiek įmanoma greičiau, o kitą vartokite įprastu laiku. Jeigu prisiminate vėliau, tai kada švirkšti kitą dozę klauskite gydytojo.

Nustojus vartoti ORENCIA

Dėl ORENCIA vartojimo nutraukimo būtina pasitarti su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, **kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.**

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausias ORENCIA šalutinis poveikis yra viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (tarp jų – nosies ir gerklės), galvos skausmas ir pykinimas, kaip nurodyta toliau. ORENCIA gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio gali tekti gydytis.

Galimas sunkus šalutinis poveikis yra sunkios infekcijos, piktybiniai navikai (vėžys) ir alerginės reakcijos, kaip nurodyta toliau.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte bent vieną iš šių sutrikimų:

- didelį išbėrimą, dilgėlinę ar kitą alerginės reakcijos požymį;
- veido, plaštakų ar pėdų tinimą;
- kvėpavimo arba rijimo sutrikimų;
- karščiavimą, nuolatinį kosulį, svorio mažėjimą arba apatiją.

Kiek įmanoma greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte bent vieną iš šių sutrikimų:

- bendrą negalavimą, dantų sutrikimų, deginimo pojūtį šlapinimosi metu, skausmingą odos išbėrimą, skausmingų pūslelių odoje arba kosulį.

Aukščiau aprašyti simptomai gali rodyti žemiau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius, kurie visi pastebėti atliekant ORENCIA klinikinius tyrimus su suaugusiais.

Šalutinių poveikių sąrašas pateikiamas toliau.

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viršutinių kvėpavimo takų (nosies, gerklės ir prienosinių ančių) infekcijos.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių infekcijos, šlapimo takų infekcijos, skausmingos odos pūslelės (pūslelinė), gripas;
- galvos skausmas, galvos svaigimas;
- aukštas kraujospūdis;
- kosulys;
- pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, skrandžio sutrikimai, burnos opelės, vėmimas;
- išbėrimas;
- nuovargis, silpnumas, reakcijos injekcijos vietoje;
- pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- danties infekcija, grybelinė nagų infekcija, raumenų infekcija, kraujo užkrėtimas, pūlių sanakaupa po oda, inkstų infekcija, ausies infekcija;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis;
- odos vėžys, odos karpas;
- sumažėjęs trombocitų (kraujo plokštelių) skaičius;
- alerginės reakcijos;
- depresija, nerimas, sutrikęs miegas;
- migrena;
- tirpulis;
- sausos akys, susilpnėjusi rega;
- akies uždegimas;
- širdies plakimo jutimas, dažni širdies susitraukimai, reti širdies susitraukimai;
- žemas kraujospūdis, karščio pylimas, kraujagyslių uždegimas, paraudimas priplūdus kraujo;

- pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, dusulys ir plaučių ligos, vadinamos lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), paūmėjimas;
- gerklės gniaužimas;
- sloga;
- polinkis mėlynėms, sausa oda, žvynelinė, paraudusi oda, per didelis prakaitavimas, spuogai;
- plaukų slinkimas, niežulys, dilgėlinė;
- skausmingi sąnariai;
- galūnių skausmas;
- mėnesinių išnykimas, gausios mėnesinės;
- panašus į gripą negalavimas, svorio praugis.

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- tuberkuliozė;
- gimdos, kiaušintakių ir (arba) kiaušidžių uždegimas;
- virškinimo trakto infekcija;
- baltųjų kraujo ląstelių vėžys, plaučių vėžys.

Vaikams ir paaugliams, sergantiems poliartikuliniu jaunatviniu idiopatinu artritu

Šalutiniai poveikiai vaikams ir paaugliams, sergantiems poliartikuliniu jaunatviniu idiopatinu artritu, yra panašūs kaip aukščiau nurodyti suaugusiesiems, o jų skirtumai nurodyti toliau.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viršutinių kvėpavimo takų (įskaitant nosies, prienosinių ančių ir gerklės) infekcijos;
- karščiavimas

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kraujas šlapime;
- ausies infekcija.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ORENCIA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nevartokite šio vaisto, jeigu skystis drumstas, pakitusi jo spalva arba jame yra didelių dalelių. Skystis turi būti skaidrus arba blyškiai gelsvas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ORENCIA sudėtis

ORENCIA 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

- Veiklioji medžiaga yra abataceptas.
- Užpildytame švirkšte yra 50 mg abatacepto / 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

- Veiklioji medžiaga yra abataceptas.
- Užpildytame švirkšte yra 87,5 mg abatacepto / 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

- Veiklioji medžiaga yra abataceptas.
- Užpildytame švirkšte yra 125 mg abatacepto viename ml.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, poloksameras 188, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „ORENCIA sudėtyje yra natrio“).

ORENCIA išvaizda ir kiekis pakuotėje

ORENCIA injekcinis tirpalas (injekcija) yra skaidrus, nuo bespalvio iki blyškiai gelsvo.

ORENCIA tiekiamas šiose pakuotėse:

ORENCIA 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su baltu stūmokliu

- pakuotėse po 4 užpildytus švirkštus su adatų apsaugomis.

ORENCIA 87,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su šviesiai mėlynu stūmokliu

- pakuotėse po 4 užpildytus švirkštus su adatų apsaugomis.

ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su oranžiniu stūmokliu

- pakuotėse po 1 arba 4 užpildytus švirkštus ir dauginėse pakuotėse po 12 užpildytų švirkštų (3 pakuotėse po 4);
- pakuotėse po 1, 3 arba 4 užpildytus švirkštus su adatų apsaugomis ir dauginėse pakuotėse po 12 užpildytų švirkštų su adatų apsaugomis (3 pakuotėse po 4).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Svarbūs vartojimo nurodymai. Prašom atidžiai perskaityti

KAIP NAUDOTI

ORENCIA 50 mg

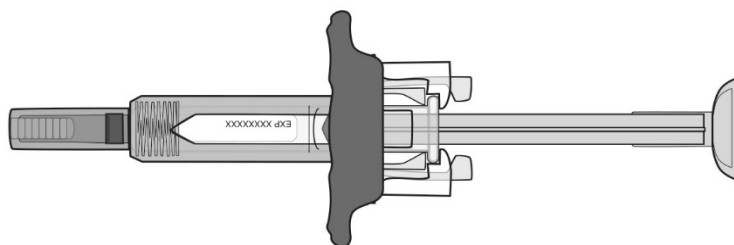
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su adatos apsauga

Abataceptas

Leisti po oda



Perskaitykite šiuos nurodymus, prieš pradėdami naudoti ORENCIA užpildytą švirkštą.

Prieš naudodami užpildytą švirkštą pirmą kartą, įsitikinkite, kad gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas Jums parodė, kaip jį tinkamai naudoti.

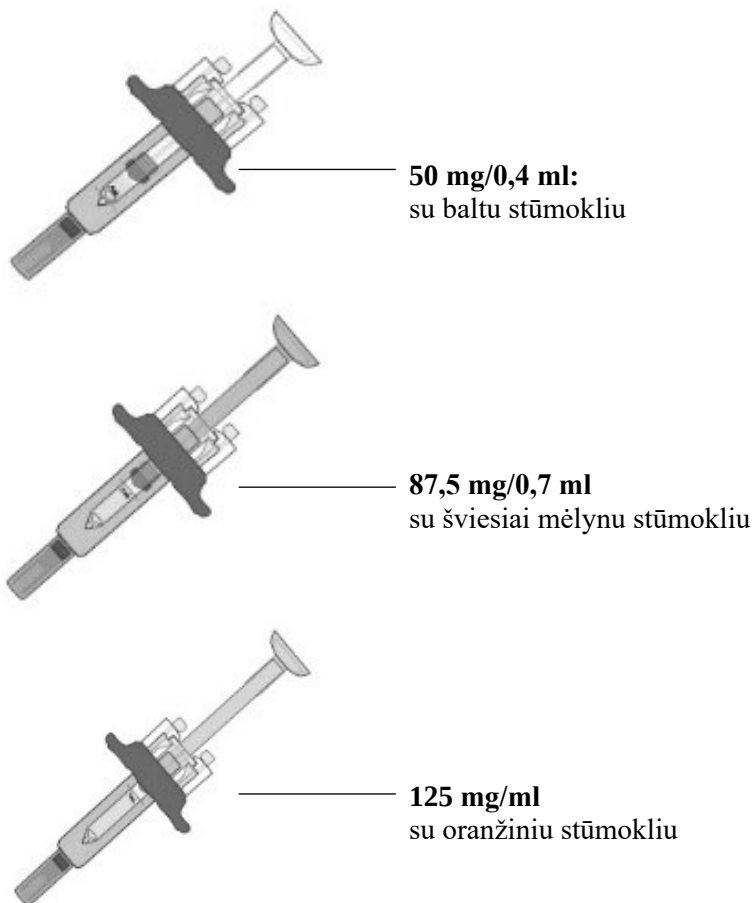
Laikykite šaldytuve, kol pasiruošite jį naudoti. NEUŽŠALDYKITE.

Jei kiltų klausimų dėl šio produkto, žr. pakuotės lapelį.

PRIEŠ PRADEDANT

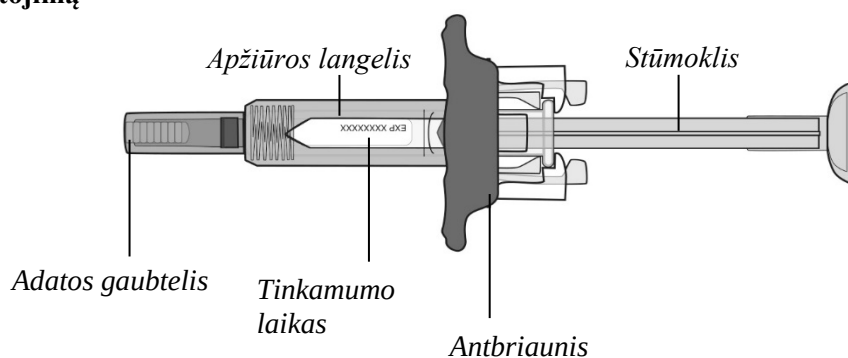
Susipažinkite su užpildytu švirkštu

Yra 3 užpildytų švirkštų tipai:

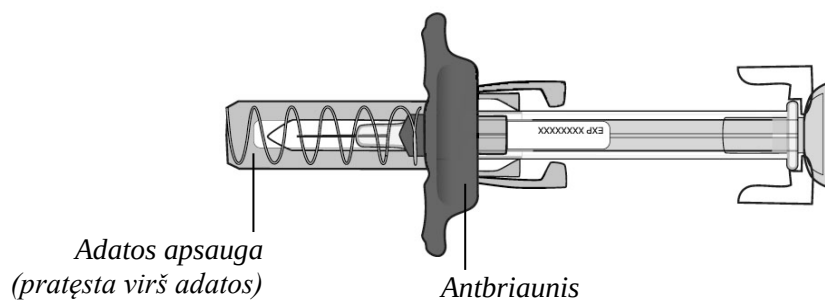


Jūsų gauto užpildyto švirkšto tipas priklausys nuo gydytojo paskirtos vaisto dozės. Žemiau pavaizduotas 125 mg/ml užpildytas švirkštas

Prieš vartojimą



Po vartojimo



Užpildytas švirkštas turi **antbriaunį**, kad būtų patogiau jį laikyti ir suleisti vaistą, bei **adatos apsaugą**, kuri automatiškai uždengia adatą baigus injekciją.



NENUIMKITE adatos gaubtelio, kol nebūsate pasirengę injekcijai.

NIEKADA NETRAUKITE stūmoklio atgal.

Numauto adatos gaubtelio **NIEKADA NEMAUKITE** atgal, kad nepažeistumėte, nesulenktumėte ir nenulaužtumėte adatos.

Švirkštą visada laikykite už korpuso.

Pereikite prie 1 veiksmo.

1 veiksmas. Pasiruoškite ORENCIA injekcijai.

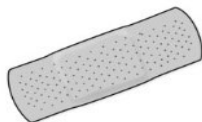
Susidėkite injekcijai reikalingus daiktus ant švaraus ir lygaus paviršiaus.

(pakuotėje yra tik užpildytas švirkštas)

- Alkoholiu suvilgyta servetėlė



- Lipnus pleistras



- Medvilninis gniužulėlis arba marlė



- Užpildytas švirkštas su pasyvia adatos apsauga UltraSafe



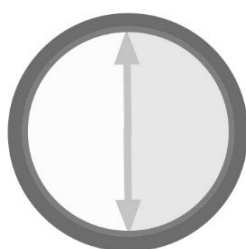
- Aštrių atliekų dėžutė

Palaukite, kol užpildytas švirkštas sušils.

Išimkite vieną užpildytą švirkštą iš šaldytuvo ir palaukite **30 minučių**, kol jis sušils iki kambario temperatūros.

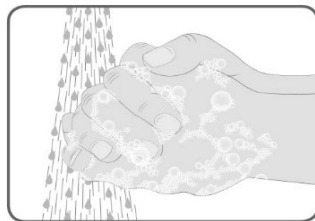
- **Nemėginkite** koku nors būdu (pvz., mikrobangų krosnele arba šiltu vandeniu) pagreitinti šilimo.
- **Nenuimkite** adatos gaubtelio, kol užpildytas švirkštas nesusils iki kambario temperatūros.

Palaukite



30 minučių

Gerai nusiplaukite rankas vandeniu su muilu, pasiruošdami injekcijai.

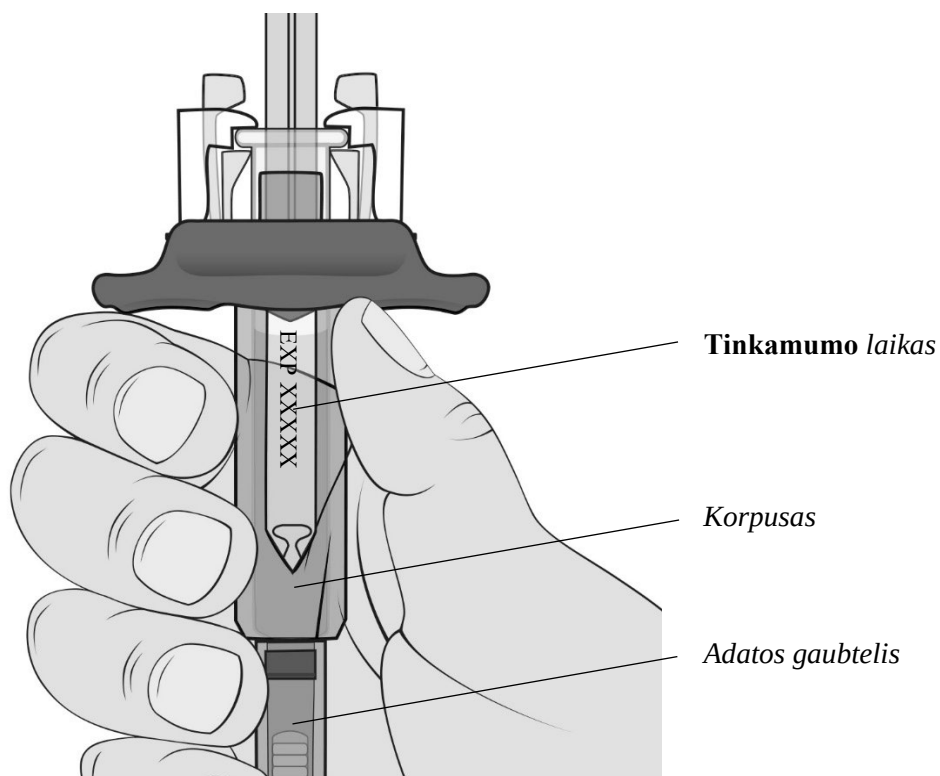


Pereikite prie 2 veiksmo

2 veiksmas. Patikrinkite užpildytą švirkštą.

Laikykite užpildytą švirkštą už korpuso, nukreipę adatos gaubtelį žemyn kaip pavaizduota.

- Patikrinkite tinkamumo laiką etiketėje.
Nevartokite jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.
- Patikrinkite, ar užpildytas švirkštas nepažeistas.
Nevartokite jeigu užpildytas švirkštas įskilęs arba sudužęs.

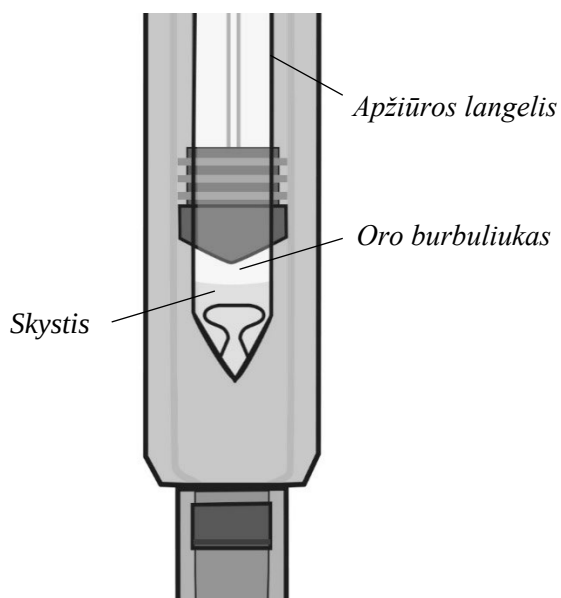


Apžiūrėkite skystį

Apžiūrėkite skystį užpildytame švirkšte pro apžiūros langelį. Jis turi būti nuo skaidraus bespalvio iki blyškiai geltono. Jis turi būti nuo skaidraus iki blyškiai gelsvo.

Galite pastebėti mažą oro burbuliuką. **Nemėginkite** jo pašalinti.

Skysčio švirkšti negalima, jeigu jis yra drumstas, pakitusi spalva arba matosi dalelių.

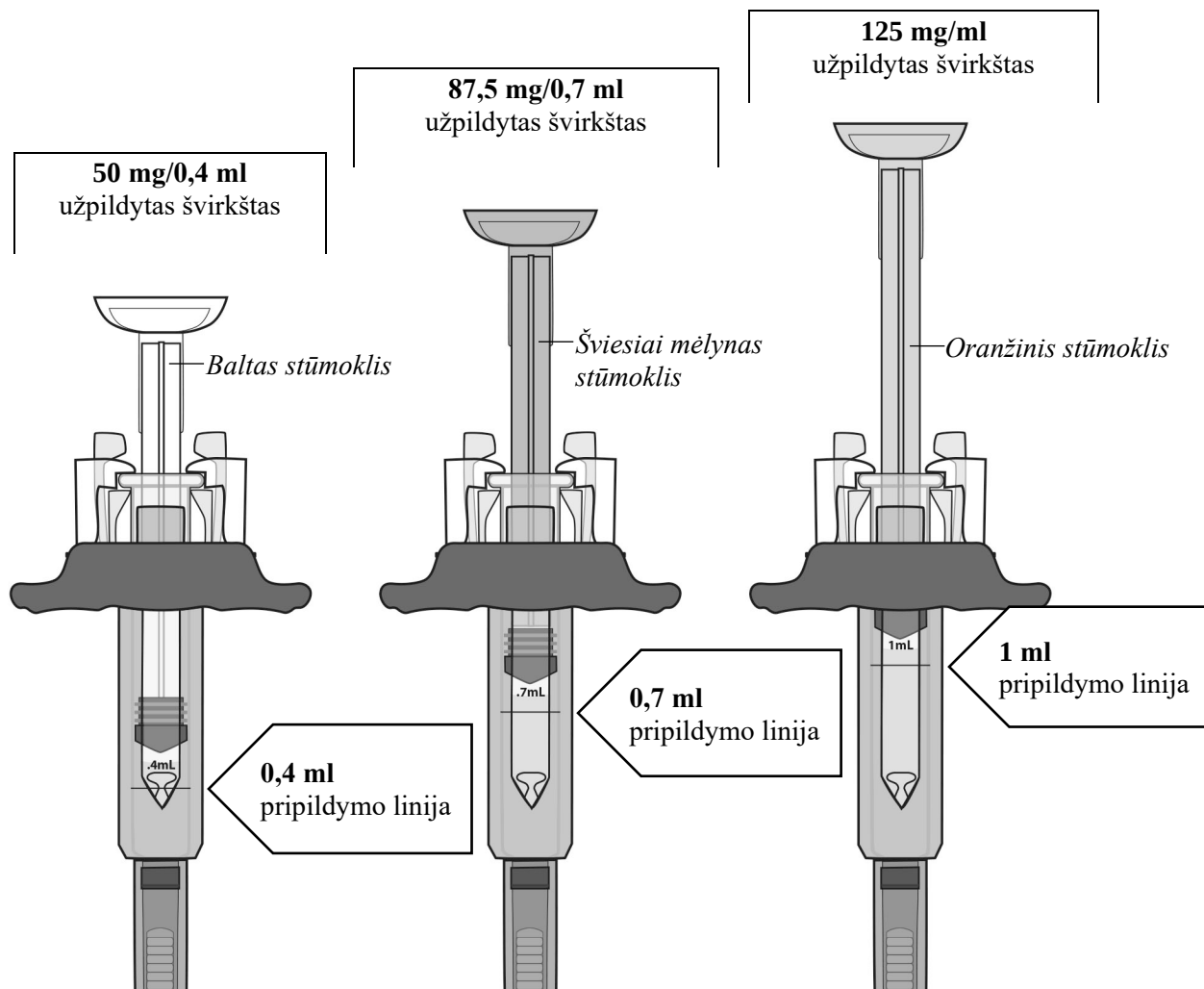


Pastaba. Šiame paveikslėlyje pavaizduotas 50 mg užpildytas švirkštas.

Pereikite prie 3 veiksmo.

3 veiksmas. Patikrinkite dozę užpildytame švirkšte.

Laikydami užpildytą švirkštą akių aukštyje, atidžiai jį apžiūrėkite ir įsitikinkite, kad skysčio kiekis jame yra **ties Jums paskirtos dozės pripildymo linija arba truputį virš jos**.



Nevartokite vaisto, jeigu skysčio užpildytame švirkšte yra ne tiek kiek turėtų būti. Daugiau nurodymų kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pereikite prie 4 veiksmo.

4 veiksmas. Pasirinkite ir paruoškite injekcijos vietą.

Pasirinkite injekcijos vietą pilve, šlaunies priekinėje dalyje arba žasto išorinėje pusėje (ten gali švirkšti tik globėjas).

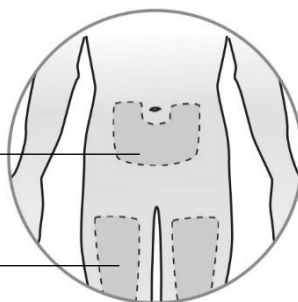
Keiskite injekcijos vietą:

- Kiekvieną savaitę galima švirkšti į tą pačią kūno dalį, bet kaskart į kitą vietą.
- **Negalima** švirkšti ten, kur oda skausminga, su kraujosruvomis, paraudusi, pleiskanojanti arba kieta.
- **Negalima** švirkšti ten, kur yra randų arba drūžių.
- Užsirašykite injekcijos datą ir laiką bei vietą, į kurią suleidote vaisto.

Injekcijos vietos (gali suleisti pats pacientas arba jo globėjas)

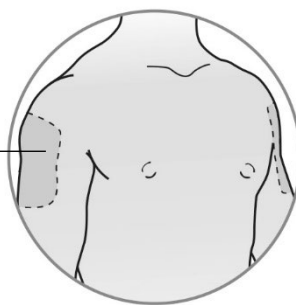
Pilvas, (ne arčiau kaip 5 cm nuo bambos)

Šlaunų priekis



Sritis, kur gali vaisto suleisti, globėjas

Žastų išorinės dalys



Švelniai nuvalykite injekcijos vietą

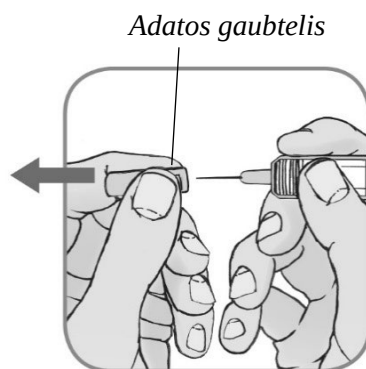
- Švelniai nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu ir palaukite, kol oda išdžius.
- **Negalima** vėl liesti injekcijos vietos prieš švirkščiant.
- **Negalima** švarios srities džiovinti fenu arba pučiant.

Nuimkite adatos gaubtelį, viena ranka laikydami užpildytą švirkštą už korpuso ir tiesiu kitos rankos judesiu nutraukdami adatos gaubtelį.

Nuimtos adatos gaubtelio nemaukite atgal ant adatos. Suleidę vaistą, adatos gaubtelį galite išmesti su buitinėmis atliekomis.

- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jeigu jis buvo nukritęs po to, kai nuėmėte adatos dangtelį.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jeigu adata pažeista arba sulinkusi.

Pastaba. Pastebėti iš adatos iškrentantį lašelį skysčio yra normalu.

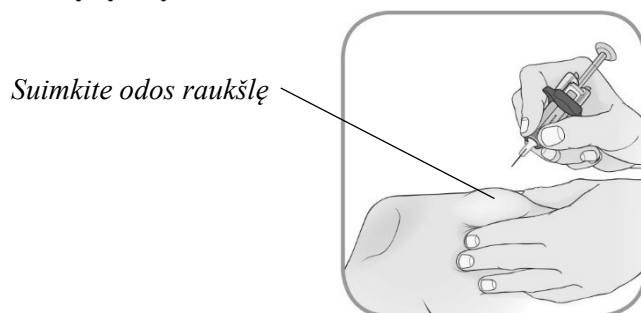


Nuimto adatos gaubtelio **NEMAUKITE ATGAL**, nes galite pažeisti adatą.

Pereikite prie 5 veiksmo.

5 veiksmas. Suleiskite ORENCIA dozę.

Laikykite užpildytą švirkštą už korpuso ranka tarp nykščio ir rodomojo piršto. Kita ranka švelniai suimkite nuvalytą odą.

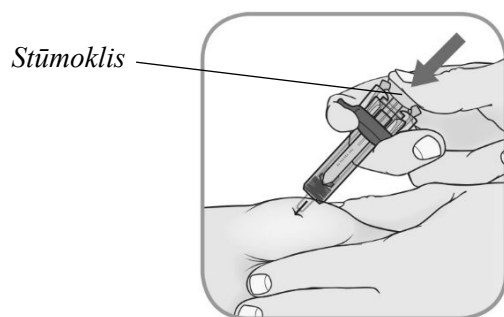


Įdurkite adatą.

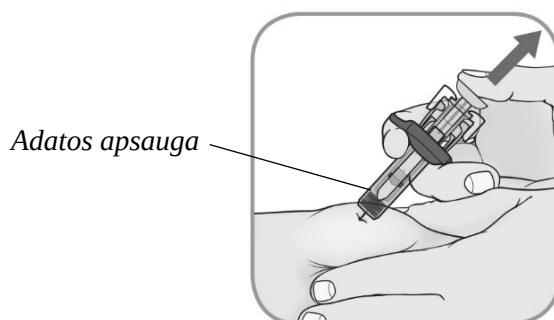
Švelniai įdurkite adatą į suimtą odos raukšlę 45° kampu.



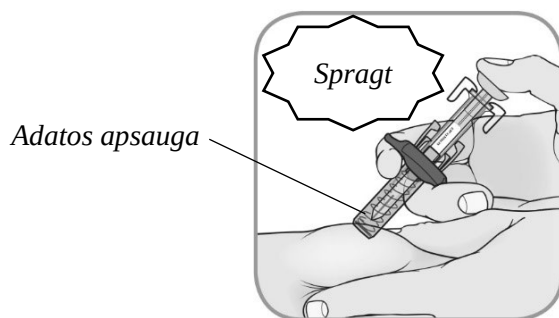
Atlikite VISUS veiksmus, kad susileistumėte visą vaisto dozę.



Injekcija: nykščiu nuspauskite stūmoklį iki galo.



Atpalaiduokite adatos apsaugą: lėtai pakelkite nykštį nuo stūmoklio, kad suaktyvėtų adatos apsauga.



Patikrinkite, ar baigus injekciją **adatos apsauga uždengė adatą.** Galite išgirsti spragtelėjimą.

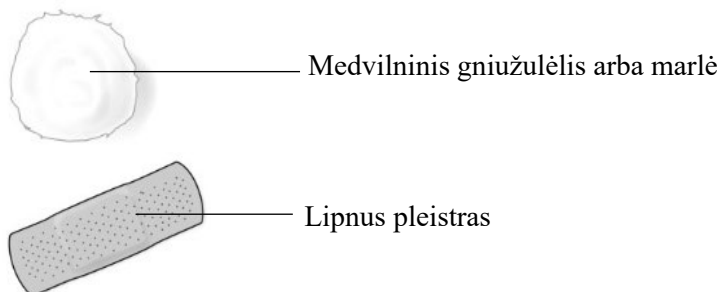
Ištraukite užpildytą švirkštą iš injekcijos vietos ir paleiskite suimtą odą.

Pereikite prie 6 veiksmo.

6 veiksmas. Po injekcijos

Sutvarkykite injekcijos vietą:

- Injekcijos vieta gali truputį pakraujuoti. Ją galite užspausti medvilnės gniužulėliu arba marle.
- **Negalima trinti** injekcijos vietos
- Jeigu reikia, galite užklijuoti injekcijos vietą lipniu pleistru.



Išmeskite panaudotą užpildytą švirkštą į aštrių atliekų dėžę, kai tik jo nebereikės. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į vaistininką.

Daugiau informacijos apie atliekų išmetimą rasite **pakuotės lapelyje**.

Jeigu vaisto leidžia globėjas, jis taip pat turi būti atsargus su švirkštu, kad netyčia neišidurtų ar kam nors kitam neįdurtų, nes tokiu būdu gali būti perduota infekcija.

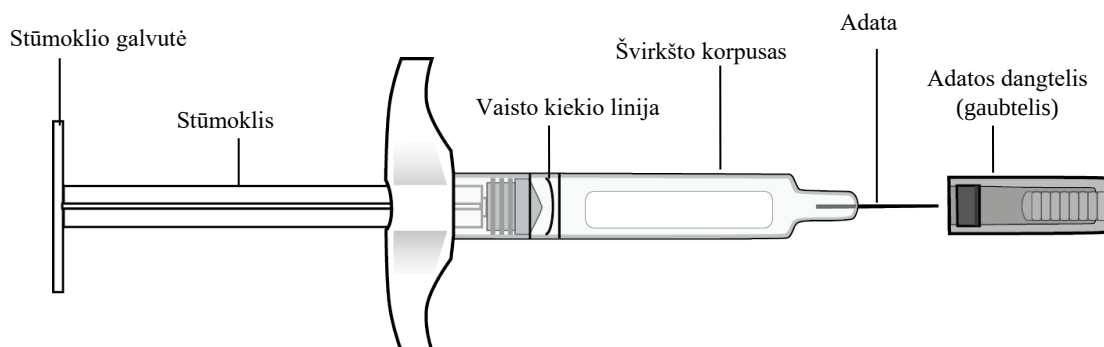
Laikykite šį vaistą ir aštrių atliekų dėžę vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Svarbūs vartojimo nurodymai

Prašom atidžiai, veiksmas po veiksmo perskaityti šią instrukciją.

Susileisti ORENCIA užpildytu švirkštu Jus išmokys gydytojas arba slaugytoja.

Nemėginkite švirkštis šio vaisto savarankiškai, kol neįsitikinsite, kad supratote kaip jį ruošti ir švirkšti. Tinkamai išmokę galite jo švirkštis savarankiškai arba Jums jo gali švirkšti kitas žmogus, pvz., šeimos narys arba draugas.



1 pav.

Prieš pradėdant vartoti reikia žinoti, ką daryti ir ko nedaryti:

Daryti:

- ✓ Su ORENCIA švirkštu visada dirbkite atsargiai, ypač būdami tarp kitų žmonių ir vaikų.
 - ✓ Švirkštą visada laikykite už korpuso.
 - ✓ Nenaudotus švirkštus laikykite šaldytuve, gamintojo dėžutėje.
 - ✓ Prieš švirkšdami pasirūpinkite švirkštimui būtinomis papildomomis priemonėmis.
 - ☑ **Papildomų priemonių sąrašas:** alkoholiu suvilgyti tamponai, vatos gumuliukas arba marlė, lipnus pleistras, aštrių atliekų dėžė.
- Aštrių atliekų dėžė – tai speciali nepraduriama atliekų dėžė, kurią galima nusipirkti daugelyje parduotuvių.

Nedaryti:

- ✗ **ne**nuimkite adatos dangtelio (gaubtelio), kol nebūsime pasiruošę švirkšti vaisto;
- ✗ **niekada** **ne**traukite švirkšto stūmoklio atgal;
- ✗ **ne**kratykite švirkšto, nes taip galima pažeisti vaistą ORENCIA;
- ✗ **NEMAUKITE** dangtelio atgal ant adatos.

1 VEIKSMAS: paruoškite švirkštą

A. Patikrinkite tinkamumo laiką ir serijos numerį ant dėžutės:

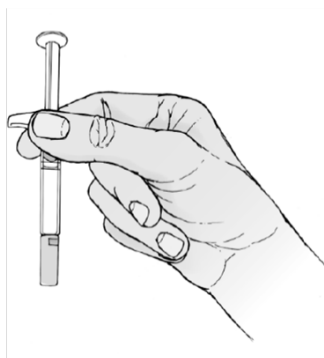
- tinkamumo laiką rasite ant ORENCIA dėžutės ir kiekvieno švirkšto;
- jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs, švirkštų naudoti negalima - kreipkitės pagalbos į gydytoją arba vaistininką.

B. Palaukite, kol švirkštas sušils:

- pasirinkite patogią vietą su švairiu ir lygiu darbo paviršiumi;
- išimkite švirkštą iš šaldytuvo. Visus likusius (nenaudotus) švirkštus palikite gamintojo dėžutėje, šaldytuve;
- patikrinkite, ar tinkamumo laikas ir serijos numeris ant švirkšto atitinka nurodytus ant dėžutės;
- patikrinkite, ar nesimato švirkšto defektų, bet **ne**nuimkite dangtelio nuo adatos;
- prieš švirkšdami palaikykite švirkštą kambario temperatūroje 30-60 min.;
- ✗ **ne**mėginkite koku nors būdu (pvz., įdėję į mikrobangų krosnelę arba šiltą vandenį) pagreitinti šilimo.

C. Patikrinkite skystį užpildytame švirkšte:

- laikykite švirkštą už korpuso, adatą su dangteliu nukreipę žemyn;



2 pav.

- apžiūrėkite skystį švirkšte (2 pav.) – jis turi būti skaidrus arba blyškiai gelsvas;
- ✗ **nešvirkškite**, jeigu skystis yra drumstas arba pakitusi jo spalva arba jame matosi dalelių;
- oro burbuliukas švirkšte yra normalu, jo šalinti nereikia. Būtina sušvirkšti visą švirkšto turinį.

D. Surinkite papildomas injekcijos priemones ir pasidėkite jas lengvai pasiekiamoje vietoje.

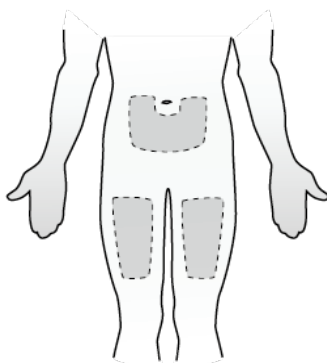
E. Gerai nusiplaukite rankas su muilu ir šiltu vandeniu.

VEIKSMAS 2: pasirinkite ir paruoškite injekcijos vietą

Paruoškite švirkštą naudoti tuoj pat po to, kai paruošite injekcijos vietą.

A. Pasirinkite kūno sritį injekcijai (injekcijos vietą)

- Galite pasirinkti:
 - šlaunies priekinę dalį;
 - pilvą, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą (3 pav.).



3 pav.

- Kiekvienai injekcijai pasirinkite vis kitą vietą. Kas savaitę galima švirkšti į tą pačią šlaunį, bet kiekvienos naujos injekcijos vieta turi būti maždaug 2,5 cm nutolusi nuo ankstesnės.
- ✗ **Negalima** švirkšti į skausmingas, su kraujosruvomis, paraudusias, pleiskanotas ar suketėjusias vietas, taip pat į sritis su randais ar drūžėmis (oda atrodo tarsi išstampyta). Taip pat netinka randėtos ir drūžėtos sritys.

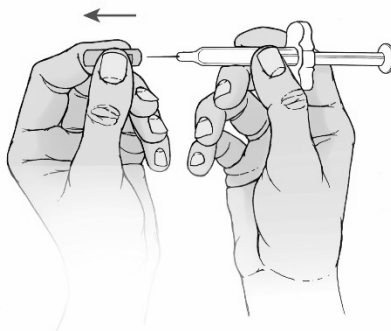
B. Paruoškite injekcijos vietą

- Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu sukamais judesiais.
- Prieš švirkšdami palaukite, kol injekcijos vieta išdžius.
 - ✗ **Negalima** vėl liesti injekcijos vietos prieš švirkščiant.
 - ✗ **Negalima** švarios srities džiovinti fenu arba pučiant.

3 VEIKSMAS: sušvirkškite ORENCIA

A. Nuimkite adatos dangtelį (gaubtelį) tik tada, kai būsite pasiruošę injekcijai.

- Viena ranka laikydami švirkštą už korpuso, tiesiu kitos rankos judesiu nutraukite adatos dangtelį (4 pav.).



4 pav.

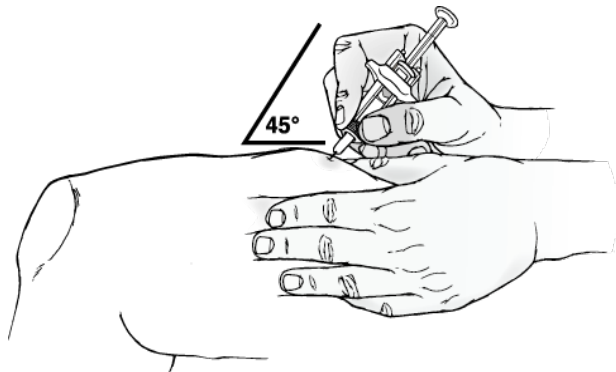
Švirkšte esančiame skystyje gali būti mažas oro burbuliukas. Jo pašalinti nereikia.

Galite pastebėti iš adatos nukrentantį lašelį skysčio. Tai normalu ir neturi įtakos dozei.

- ✗ **Nelieskite** stūmoklio, nuimdami adatos dangtelį.
- ✗ **Nenuimkite adatos dangtelio, kol nesate pasiruošę švirkšti ORENCIA.**
- ✗ **Nelieskite** adatos ir neleiskite jai prisiliesti prie jokio paviršiaus.
- ✗ **Nenaudokite** švirkšto, jeigu jis buvo nukritęs be adatos dangtelio.
- ✗ Nuimto adatos dangtelio **nemaukite** atgal ant adatos.
- ✗ **Nenaudokite** švirkšto, jei yra matomų adatos pažeidimo ar sulenkimo požymių.

B. Įdurkite švirkštą ir sušvirkškite ORENCIA

- Laikykite švirkštą už korpuso ranka tarp nykščio ir rodomojo piršto (5 pav.).
 - ✗ **Negalima** spausti stūmoklio galvutės anksčiau negu pradėsite injekciją.
 - ✗ **Niekada** netraukite stūmoklio atgal.
- Kita ranka švelniai suimkite odą nuvalytoje srityje, padarydami raukšlę. Tvirtai laikykite ją.
- Greitu judesiu įdurkite adatą į suimtą odos raukšlę 45° kampu (5 pav.).



5 pav.



6 pav.

- Nykščiu stumkite stūmoklį žemyn, stipriai nuspausdami iki galo, kol jis toliau nebejudės ir bus sušvirkštas visas vaistas (6 pav.).
- Ištraukę adatą iš odos, paleiskite suimtą odos raukšlę.
 - ✗ **NEMAUKITE** dangtelio atgal ant naudotos adatos.
- Prispaudę injekcijos vietą vatos gumuliuku, palaikykite 10 sek.
 - ✗ **Netrinkite** injekcijos vietos. Nestiprus kraujavimas yra normalu.
- Prireikus injekcijos vietą galima užklijuoti nedideliu gabalėliu pleistro.

4 VEIKSMAS: išmeskite švirkštą ir užsirašykite, kad susišvirkštėte vaisto

A. Išmeskite panaudotą švirkštą į aštrių atliekų dėžę.

- Kokie yra nacionaliniai ir vietiniai teisės aktai dėl vaistų su adatomis išmetimo, klauskite gydytojo, slaugytojo arba vaistininko.
- ✓ **Visada** laikykite aštrių atliekų dėžę vaikams ir gyvūnams nepasiekiamoje vietoje.
- ✗ **Neišmeskite** panaudotų švirkštų su namų ūkio atliekomis ar į šiukšlių dėžę.

B. Užsirašykite, kad susišvirkštėte vaisto

- Užsirašykite injekcijos datą, laiką ir konkrečią kūno dalį, kur susišvirkštėte vaisto. Taip pat gali būti naudinga užsirašyti klausimus ir abejones dėl injekcijos, kad neužmirštumėte paklausti gydytojo, slaugytojo arba vaistininko.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui
ORENCIA 125 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
abataceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ORENCIA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ORENCIA
3. Kaip vartoti ORENCIA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ORENCIA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ORENCIA ir kam jis vartojamas

ORENCIA veiklioji medžiaga yra abataceptas (ląstelių kultūroje gaminamas baltymas). ORENCIA trikdo reumatoidinio artrito pasireiškimą skatinančių imuninių ląstelių, vadinamų T limfocitais, veiklą bei tokiu būdu slopina imuninės sistemos puolimą prieš normalius audinius. ORENCIA pasirinktinai reguliuoja T ląstelių, dalyvaujančių imuninės sistemos uždegiminiame atsake, suaktyvėjimą.

ORENCIA vartojamas suaugusiųjų reumatoidiniam ir psoriaziniam artritui gydyti.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra lėtinė progresuojanti sisteminė liga, kuri negydoma gali sukelti sunkių pasekmių, pvz., sąnarių irimą, neįgalumo didėjimą ir kasdienės veiklos sutrikimą. Sergant reumatoidiniu artritu, imuninė sistema puola normalius savo organizmo audinius, todėl pradeda skaudėti ir patinsta sąnariai. Tai gali sukelti sąnarių pažeidimą. Reumatoidinis artritas kiekvieną žmogų veikia skirtingai. Daugumai žmonių sąnarių pažeidimo simptomai pasireiškia palaipsniui, per kelis metus. Vis dėlto kai kuriems žmonėms reumatoidinis artritas gali progresuoti greitai, kitiems ši liga gali tęstis ribotą laiką, o paskui prasidėti remisija. Reumatoidinis artritas dažniausiai būna lėtinis (ilgalaikis) ir progresuoja. Tai reiškia, kad jis gali toliau žaloti Jūsų sąnarius nepaisant ligos gydymo ir simptomų buvimo ar nebuvimo. Tinkamas gydymas gali padėti Jums sulėtinti ligos progresavimą, sumažinti ilgalaikius sąnarių pažeidimus, skausmą ir nuovargį bei pagerinti bendrą gyvenimo kokybę.

ORENCIA vartojama vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, jeigu kiti ligos eigą modifikuojantys vaistai arba kitos grupės vaistai, vadinami „tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriais“, pakankamo poveikio nesukėlė. ORENCIA vartojamas kartu su kitu vaistu, kuris vadinamas metotreksatu.

Be to, ORENCIA galima vartoti kartu su metotreksatu labai aktyviam ir progresuojančiam reumatoidiniam artritui gydyti pacientams, kurie metotreksato anksčiau nevartojo.

ORENCIA vartojama:

- sąnarių pažeidimų progresavimui sulėtinti;
- fizinei funkcijai pagerinti.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra sąnarių uždegiminė liga, kuri dažniausiai pasireiškia kartu su psoriaze (žvyneline) – uždegimine odos liga. Sergant aktyviu psoriaziniu artritu, iš pradžių skiriama kitų vaistų. Jeigu kiti vaistai pakankamo poveikio nesukelia, gydytojas Jums gali paskirti ORENCIA:

- ligos simptomams ir požymiams palengvinti;
- kaulų ir sąnarių pažeidimų atsiradimui ir progresavimui sulėtinti;
- fizinei veiklai ir kasdienės veiklos gebėjimams pagerinti.

ORENCIA, vienas ar kartu su metotreksatu, vartojamas psoriazinio artrito gydymui.

2. Kas žinotina prieš vartojant ORENCIA

ORENCIA vartoti draudžiama:

- **jeigu yra alergija** abataceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu sergate sunkia arba nekontroliuojama infekcija**, nepradėkite vartoti ORENCIA. Dėl infekcijos gali kilti sunkaus ORENCIA šalutinio poveikio pavojus.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

- **Jeigu pasireiškia alerginė reakcija**, pvz., krūtinės gniaužimas, švokštimas, didelis galvos svaigimas arba apsvaigimas, atsiranda patinimas arba išberia odą, **nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui**.
- Jeigu Jūs, Jūsų partneris ar Jus prižiūrintis asmuo pastebės **naujų ar stiprėjančių neurologinių simptomų**, įskaitant bendrą raumenų silpnumą, regėjimo sutrikimus, sunkumą kalbėti, **pasikeitusią eisną ar pusiausvyros sutrikimus, mąstymo, atminties ir orientacijos pokyčius**, kurie sukelia sumišimą ir asmenybės pokyčius, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, nes tai gali būti labai retos, sunkios ir potencialiai mirtinos smegenų infekcijos, vadinamos progresuojančia daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL), simptomai.
- **Jeigu sergate bet kokia infekcija** (įskaitant lėtines ir vietines), jeigu infekcijos dažnai kartojasi arba **jei pasireiškia infekcijos simptomų (pvz., karščiavimas, bendras negalavimas, dantų sutrikimų)**, apie tai būtina pasakyti gydytojui. ORENCIA gali susilpninti organizmo pasipriešinimą infekcijai, padidinti pavojų susirgti infekcine liga, sukelti infekcinės ligos pasunkėjimą.
- **Jeigu anksčiau sirgote tuberkulioze** arba yra šios ligos simptomų (nepraeinantis kosulys, svorio mažėjimas, silpnumas, nežymus karščiavimas), **apie tai pasakykite gydytojui**. Prieš vartojant ORENCIA, gydytojas ištirs Jus dėl tuberkuliozės arba atliks odos mėginį.
- **Jeigu sergate virusiniu hepatitu**, apie tai pasakykite gydytojui. Prieš vartojant ORENCIA gydytojas gali ištirti Jus dėl hepatito.
- **Jeigu sergate vėžiu**, tai ar Jums galima vartoti ORENCIA nuspręs gydytojas.
- **Jeigu neseniai skiepijotės** arba ruošiatės skiepytis, **apie tai pasakykite gydytojui**. Vartojant ORENCIA, kai kuriomis vakcinomis skiepytis negalima. **Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju**. Skiepijimas tam tikros rūšies vakcinomis gali sukelti su vakcina susijusią infekciją. Jeigu nėštumo laikotarpiu buvote gydoma ORENCIA, Jūsų kūdikiui gali būti didesnė tokios infekcijos rizika maždaug 14 savaičių laikotarpiu po paskutinės nėštumo metu Jūsų suvartotos vaisto dozės. Svabu Jūsų kūdikį gydančiam gydytojui bei kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakyti apie ORENCIA vartojimą nėštumo laikotarpiu, kad jie galėtų nuspręsti, kada Jūsų kūdikį reikia skiepyti bet kokia vakcina.

Gydytojas taip pat gali atlikti Jūsų kraujo tyrimus.

Vaikams ir paaugliams

ORENCIA injekcinio tirpalo užpildytame švirkštiklyje poveikis vaikams ir paaugliams iki 18 metų netirtas, todėl jiems šis vaistas nerekomenduojamas. Todėl ORENCIA injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje šios populiacijos pacientams nerekomenduojamas.

Vaikams nuo 6 metų gaminami ORENCIA milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Vaikams nuo 2 metų gaminamas ORENCIA injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

Kiti vaistai ir ORENCIA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

ORENCIA negalima vartoti kartu su biologiniais vaistais nuo reumatoidinio artrito, įskaitant TNF inhibitorius, tokius kaip adalimumabas, etanerceptas ir infliksimabas. Nėra pakankamai duomenų, kad galima būtų rekomenduoti vartoti šį vaistą kartu su anakinra ir rituksimabu.

ORENCIA galima vartoti kartu su kitais vaistais, dažnai vartojamais reumatoidiniam artritui gydyti (steroidais ir skausmą malšinančiais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, pvz., ibuprofenu ir diklofenaku).

Jeigu vartojate ORENCIA, tai dėl bet kurio kito vaisto vartojimo kartu pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo metu vartojamos ORENCIA poveikis nežinomas, todėl nėščioms moterims šio vaisto vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai nurodo gydytojas.

- Jeigu esate galinti pastoti moteris, tai turite taikyti patikimą kontracepciją, kol vartojate šį vaistą ir iki 14 savaičių po paskutinės jo dozės. Tinkamą kontracepcijos metodą patars gydytojas.
- Jei ORENCIA vartojanti moteris pastoja, apie tai ji turi pasakyti gydytojui.

Jeigu Jūs nėštumo laikotarpiu vartojote ORENCIA, Jūsų kūdikiui gali būti didesnė infekcijos rizika. Apie ORENCIA vartojimą nėštumo laikotarpiu svarbu pasakyti kūdikį gydančiam gydytojui bei kitiems sveikatos priežiūros specialistams prieš bet koki Jūsų kūdikio skiepijimą (daugiau informacijos pateikiama poskyryje apie skiepijimą).

Ar ORENCIA išskiriama su žmogaus pienu, nežinoma. Vartojant ORENCIA ir iki 14 savaičių po paskutinės šio vaisto dozės **žindyti negalima**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

ORENCIA turėtų neveikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto jeigu po ORENCIA infuzijos jaučiate nuovargį arba negalavimą, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

ORENCIA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, kitaip tariant, jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti ORENCIA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

ORENCIA injekcinio tirpalo švirkščinama po oda.

Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama ORENCIA dozė reumatoidiniu arba psoriazinu artritui sergantiems suaugusiesiems – 125 mg abatacepto kas savaitę, nepriklausomai nuo kūno svorio.

Jūsų gydytojas gali pradėti gydymą nuo vienos ORENCIA miltelių infuzinio tirpalo koncentratui dozės į veną (dažniausiai rankos), kuri infuzuojama (sulašinama) per 30 min., arba be šios dozės į

veną. Jei gydymas pradamas viena doze į veną, tai praėjus ne daugiau kaip parai po jos suleidžiama pirmą dozę po oda, o paskui kas savaitę po oda leidžiama po 125 mg.

Vyresniems kaip 65 metų suaugusiems galima vartoti tokią pačią ORENCIA dozę.

Jeigu į veną leidžiamą ORENCIA norite pakeisti į leidžiamą po oda, tai pirmoji ORENCIA dozė po oda turi būti sušvirkšta vietoje eilinės infuzijos į veną, o paskui šio vaisto po oda švirkščiamas kas savaitę.

Kiek laiko vartoti ORENCIA, ar galima kartu toliau vartoti kitus vaistus ir kokius (įskaitant ligos eigą modifikuojančius), pasakys gydytojas.

Iš pradžių ORENCIA gali sušvirkšti gydytojas arba slaugytoja. Vėliau Jūs su gydytoju galite nuspręsti, kad ORENCIA galite švirkštis savarankiškai. Tuomet tą daryti Jus išmokys gydytojas arba slaugytoja.

Jei kiltų klausimų dėl savarankiško šio vaisto švirkštimo, klausite gydytojo. Išsami ORENCIA ruošimo ir švirkštimo instrukcija pateikiama šio lapelio pabaigoje (žr. „**Svarbūs vartojimo nurodymai**“).

Suleidus per didelę ORENCIA dozę

Jeigu taip atsitiktų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, kuris stebės Jus dėl galimų šalutinio poveikio požymių ir simptomų bei prireikus skirs atitinkamą gydymą.

Pamiršus suleisti ORENCIA

Nepamirškite, kada vartoti kitą dozę. Labai svarbu vartoti ORENCIA tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu apie tai, kad laiku nepavartojote šio vaisto, prisiminkite per 3 dienas, tai užmirštą dozę susišvirkškite kiek įmanoma greičiau, o kitą vartokite įprastu laiku. Jeigu prisiminkite vėliau, tai kada švirkšti kitą dozę klauskite gydytojo.

Nustojus vartoti ORENCIA

Dėl ORENCIA vartojimo nutraukimo būtina pasitarti su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, **kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.**

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausias ORENCIA šalutinis poveikis yra viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (tarp jų – nosies ir gerklės), galvos skausmas ir pykinimas, kaip nurodyta toliau. ORENCIA gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio gali tekti gydytis.

Galimas sunkus šalutinis poveikis yra sunkios infekcijos, piktybiniai navikai (vėžys) ir alerginės reakcijos, kaip nurodyta toliau.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte bent vieną iš šių sutrikimų:

- didelį išbėrimą, dilgėlinę ar kitų alerginės reakcijos požymių;
- veido, plaštakų ar pėdų tinimą;
- kvėpavimo arba rijimo sutrikimų;
- karščiavimą, nuolatinį kosulį, svorio mažėjimą arba apatiją.

Kiek įmanoma greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte bent vieną iš šių sutrikimų:

- bendrą negalavimą, dantų sutrikimų, deginimo pojūtį šlapinimosi metu, skausmingą odos išbėrimą, skausmingų pūslelių odoje arba kosulį.

Aukščiau aprašyti simptomai gali rodyti žemiau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius, kurie visi pastebėti atliekant ORENCIA klinikinius tyrimus su suaugusiaisiais.

Šalutinių poveikių sąrašas pateikiamas toliau.

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viršutinių kvėpavimo takų (nosies, gerklės ir prienosinių ančių) infekcijos.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių infekcijos, šlapimo takų infekcijos, skausmingos odos pūslelės (pūslelinė), gripas;
- galvos skausmas, galvos svaigimas;
- aukštas kraujospūdis;
- kosulys;
- pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, skrandžio sutrikimai, burnos opelės, vėmimas;
- išbėrimas;
- nuovargis, silpnumas, reakcijos injekcijos vietoje;
- pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- danties infekcija, grybelinė nagų infekcija, raumenų infekcija, kraujo užkrėtimas, pūlių sankaupa po oda, inkstų infekcija, ausies infekcija;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis;
- odos vėžys, odos karpos;
- sumažėjęs trombocitų (kraujo plokštelių) skaičius;
- alerginės reakcijos;
- depresija, nerimas, sutrikęs miegas;
- migrena;
- tirpulis;
- sausos akys, susilpnėjusi rega;
- akies uždegimas;
- širdies plakimo jautumas, dažni širdies susitraukimai, reti širdies susitraukimai;
- žemas kraujospūdis, karščio pylimas, kraujagyslių uždegimas, paraudimas priplūdus kraujo;
- pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, dusulys ir plaučių ligos, vadinamos lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), paūmėjimas;
- gerklės gniaužimas;
- sloga;
- polinkis mėlynėms, sausa oda, žvynelinė, paraudusi oda, per didelis prakaitavimas, spuogai;
- plaukų slinkimas, niežulys, dilgėlinė;
- skausmingi sąnariai;
- galūnių skausmas;
- mėnesinių išnykimas, gausios mėnesinės;
- panašus į gripą negalavimas, svorio prieaugis.

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- tuberkuliozė;
- gimdos, kiaušintakių ir (arba) kiaušidžių uždegimas;
- virškinimo trakto infekcija;
- baltųjų kraujo ląstelių vėžys, plaučių vėžys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ORENCIA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nevartokite šio vaisto, jeigu skystis drumstas, pakitusi jo spalva arba jame yra didelių dalelių. Skystis turi būti skaidrus arba blyškiai gelsvas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ORENCIA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra abataceptas.
- Užpildytame švirkštiklyje yra 125 mg abatacepto viename ml.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, poloksameras 188, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „ORENCIA sudėtyje yra natrio“).

ORENCIA išvaizda ir kiekis pakuotėje

ORENCIA injekcinis tirpalas (injekcija) yra skaidrus, nuo bespalvio iki blyškiai gelsvo.

Jis pateikiamas užpildytame švirkštiklyje, kuris vadinamas ClickJect.

- ORENCIA tiekiamas pakuotėse po 4 užpildytus švirkštiklius ir dauginėse pakuotėse po 12 užpildytų švirkštiklių (3 pakuotės po 4).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

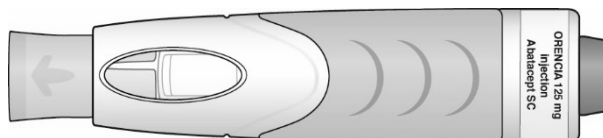
Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Svarbūs vartojimo nurodymai. Prašom atidžiai perskaityti

KAIP NAUDOTI

ORENCIA (abatacepto)
užpildytus švirkštiklius ClickJect,
125 mg injekcinio tirpalo
skirtus injekcijoms po oda



Perskaitykite šiuos nurodymus, prieš pradėdami naudoti užpildytą švirkštiklį ClickJect

Užpildytą švirkštiklį ClickJect pirmą kartą pradėkite naudoti tik po to, kai sveikatos priežiūros specialistas Jums parodys kaip tą daryti tinkamai.

Laikykite švirkštiklį šaldytuve, kol pasiruošite jį naudoti. **NEUŽŠALDYKITE.**

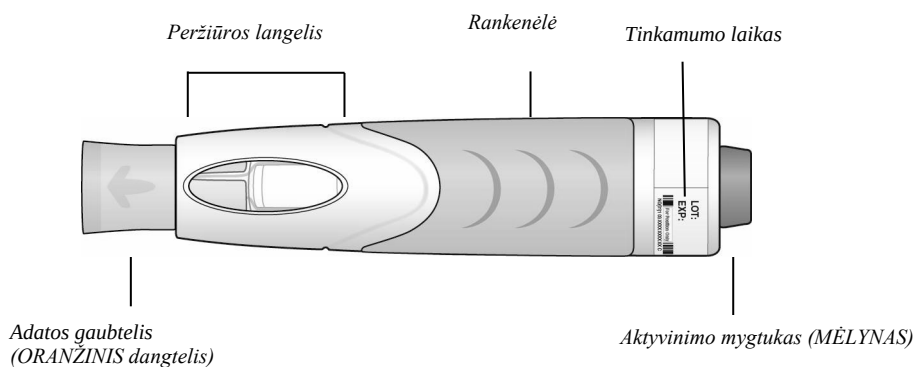
Jei kiltų klausimų dėl šio produkto, žr. pakuotės lapelį.

PRIEŠ PRADEDANT

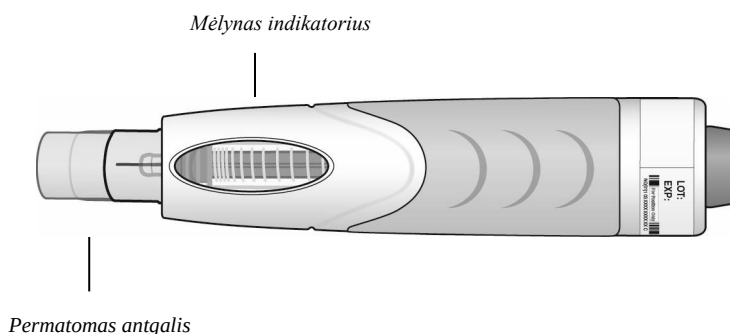
Susipažinkite su užpildytu švirkštikliu ClickJect

- Šiuo švirkštikliu vaisto suleidžiama automatiškai. Suleidus vaistą ir ištraukus švirkštiklį iš odos, permatomas antgalis užsirakina ant adatos.
- **NENUIMKITE oranžinės adatos gaubtelio, kol pasiruošite injekcijai.**

Prieš vartojimą



Po vartojimo



Sudėkite šiuos injekcijai reikalingus daiktus ant švaraus lygaus paviršiaus

(pakuotėje yra tik užpildytas švirkštiklis ClickJect):

- alkoholiu suvilgytą tamponą;
- lipnaus pleistro;
- medvilnės tamponą arba marlės;

- užpildytą švirkštiklį ClickJect;
- aštrių atliekų dėžutę.

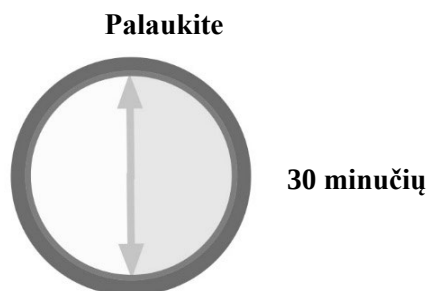
Pereikite prie 1 veiksmo

1. PARUOŠKITE ŠVIRKŠTIKLĮ CLICKJECT

Palaukite, kol sušils švirkštiklis ClickJect.

Išimkite vieną švirkštiklį iš šaldytuvo ir palaikykite jį kambario (apie 25 °C) temperatūroje **30 minučių**.

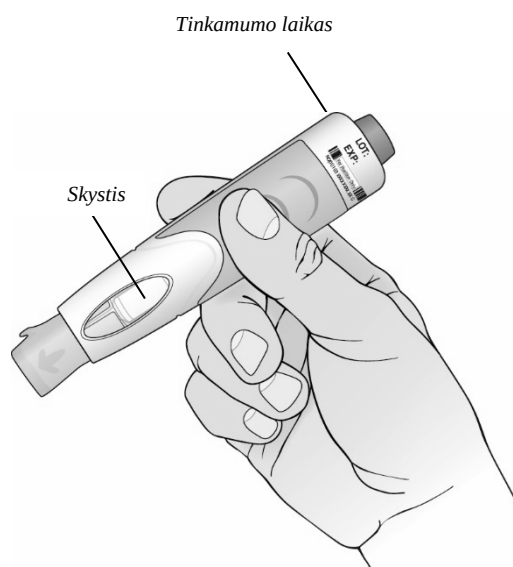
NENUIMKITE adatos gaubtelio nuo švirkštiklio, kol jis kambario temperatūroje šyla.



Prieš ruošdamiesi leisti vaisto, gerai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

Patikrinkite užpildytą švirkštiklį ClickJect:

- **Patikrinkite tinkamumo laiką** etiketėje.
NEVARTOKITE, jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.
- **Patikrinkite, ar švirkštiklis nepažeistas.**
NEVARTOKITE, jeigu švirkštiklis įtrūkęs arba sudužęs.
- **Patikrinkite skystį** peržiūros langelyje. Jis turi būti nuo skaidraus iki blyškiai gelsvo. Galite pastebėti mažą oro burbuliuką (jo pašalinti nereikia).
NEŠVIRKŠKITE skysčio, jeigu jis yra drumstas arba pakitusi jo spalva arba jame matosi dalelių.



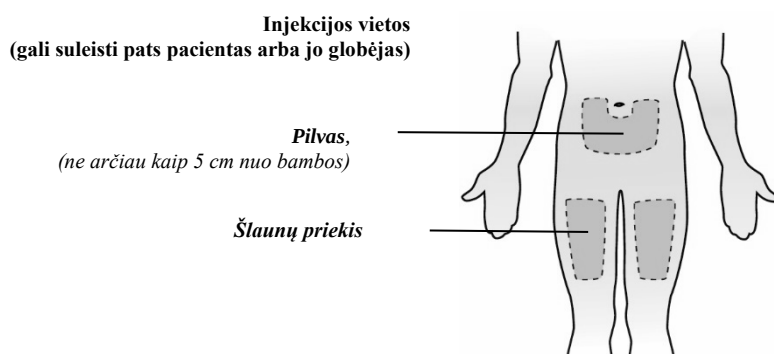
Pereikite prie 2 veiksmo

2. PASIRUOŠKITE INJEKCIJAI

Pasirinkite injekcijos vietą pilve arba šlaunies priekyje.

Kiekvieną savaitę galite leisti vaisto į tą pačią kūno dalį, bet kaskart vis į kitą vietą joje.

NEGALIMA leisti vaisto ten, kur oda yra skausminga, su kraujosruvomis, raudona, žvynuota arba sukietėjusi. Taip pat netinka randėtos ir drūžėtos sritys.

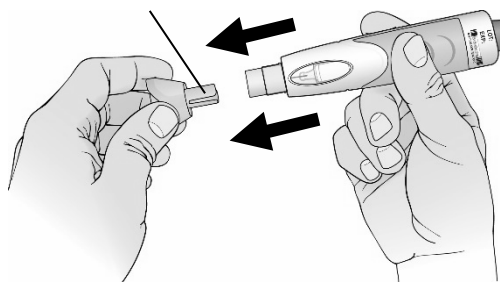


Švelniai nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu ir palaukite, kol oda išdžius.

Numaukite oranžinį adatos gaubtelį TIESIAI

- **NESUKITE** adatos gaubtelio
- **NEMAUKITE** adatos gaubtelio atgal ant švirkštiklio.
Suleidę vaisto, adatos gaubtelį galite išmesti į įprastą buitinių atliekų dėžę.
- **NENAUDOKITE** švirkštiklio, jeigu numovus adatos gaubtelį jis buvo nukritęs.
Tai, kad iš adatos prasisunkia lašas skysčio, yra normalu.

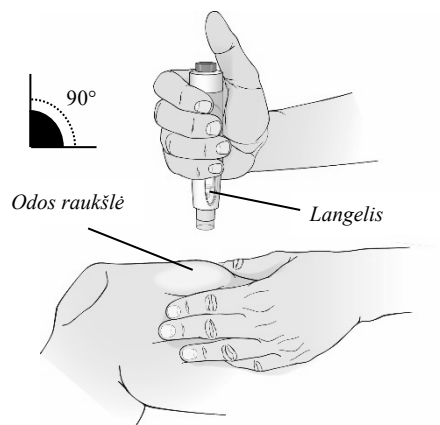
Numaukite adatos gaubtelį tiesiai



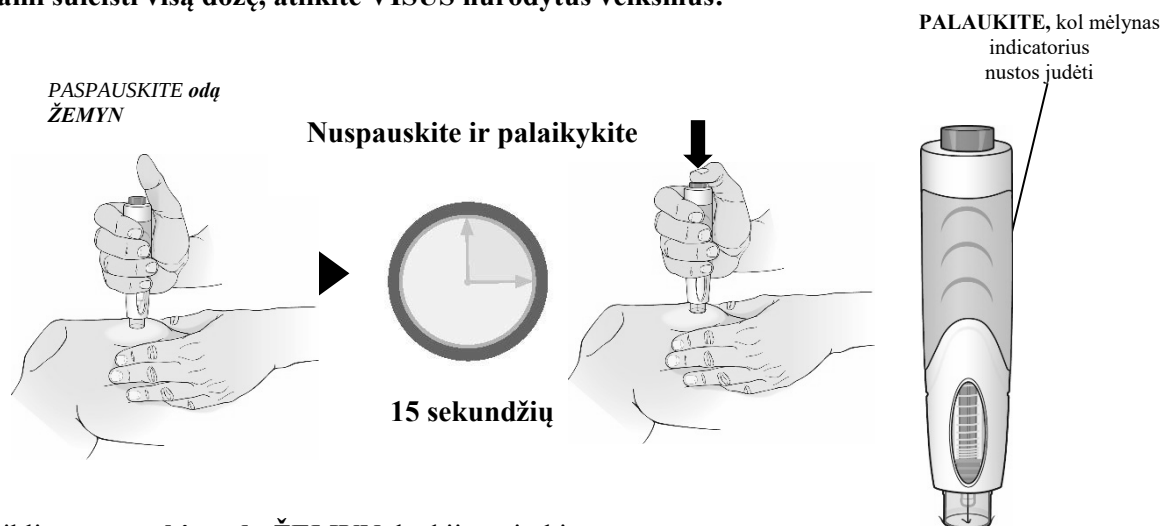
Pereikite prie 3 veiksmo

3. SULEISKITE VAISTO DOZĘ

Laikykite švirkštiklį ClickJect taip, kad matytumėte **peržiūros langelį**, o kampas tarp švirkštiklio ir injekcijos vietos būtų 90°. Kita ranka švelniai **suihkite nuvalytą odą**.



Norėdami suleisti visą dozę, atlikite VISUS nurodytus veiksmus:



Švirkštikliu **paspauskite odą ŽEMYN**, kad jis atsirakintų.

Nuspaudę mygtuką, **PALAIKYKITE 15 sekundžių IR pažiūrėkite į langelį**.

- Kai prasidės injekcija, išgirsite garsą.
- Kad būtų suleista visa dozė, palaikykite užpildytą švirkštiklį toje vietoje 15 sekundžių IR palaukite, kol nustos judėti mėlynas indikatorius langelyje.

Ištraukite užpildytą švirkštiklį ClickJect iš injekcijos vietos, keldami jį statmenai aukštyn. Ištraukus jį iš odos, permatomas antgalis užrakins adatą. Tuomet paleiskite odos raukšlę.

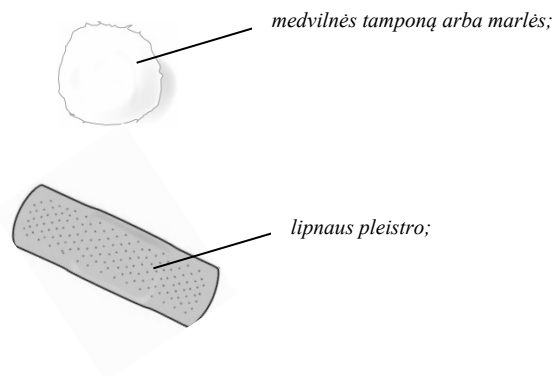
Pereikite prie 4 veiksmo

4. SULEIDUS VAISTO

Apdorokite vietą, į kurią suleidote vaisto:

- Injekcijos vieta gali truputį pakraujuoti. Ją galite užspausti medvilnės tamponu arba marle.

- **NETRINKITE** injekcijos vietos.
- Prireikus galite užklijuoti injekcijos vietą nedideliu gabalėliu lipnaus pleistro.



Suleidę vaisto, iš karto **išmeskite panaudotą užpildytą švirkštiklį ClickJect** į aštrių atliekų dėžutę. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į vaistininką.

- **NEDĖKITE** dangtelio atgal ant panaudoto švirkštiklio.

Daugiau informacijos kaip išmesti švirkštiklį rasite pakuotės lapelyje.

Jeigu šio vaisto Jums leidžia globėjas, tai jis taip pat turi dirbti su švirkštikliu atsargiai, kad netyčia neįsidurtų adata ir nebūtų perduota galima infekcija.

Švirkštiklį ir atliekų dėžutę laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Pažymėkite datą, laiką ir užsirašykite, į kurią vietą suleista vaisto.