

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ORENCIA 250 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 250 mg abatacepta (abatacept).

Pēc sagatavošanas katrs ml satur 25 mg abatacepta.

Abatacept ir konjugēta olbaltumviela, kas iegūta ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

nātrijs: 0,375 mmol (8,625 mg) vienā flakonā

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Pulveris ir balta vai gandrīz balta viendabīga vai sadalīta masa.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Reimatoīdais artrīts

ORENCIA kombinācijā ar metotreksātu ir indicēta:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem novērota neatbilstoša atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARDs – *disease-modifying anti-rheumatic drugs*), tai skaitā metotreksātu (MTX) vai audzēja nekrozes faktora (TNF – *tumor necrosis factor*) alfa inhibitoru;
- vidēji vai izteikti aktīvas un progresējošas slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas iepriekš nav ārstēti ar metotreksātu.

Kombinētas terapijas laikā ar abataceptu un metotreksātu ir pierādīta locītavu bojājumu progresēšanas samazināšanās un fiziskās funkcijas uzlabošanās.

#### Psoriātisks artrīts

ORENCIA, lietojot vienu pašu vai kombinācijā ar metotreksātu (MTX), indicēta aktīva psoriātiskā artrīta (PsA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad reakcija uz iepriekšējo DMARD terapiju, tostarp MTX, ir bijusi nepietiekama, un pacientiem, kam psoriāzes ādas bojājumu gadījumā nav nepieciešama papildus sistēmiska terapija.

#### Juvenīlā idiopātiskā artrīta poliartikulārā forma

ORENCIA kombinācijā ar metotreksātu ir indicēta vidēji smaga vai smaga aktīva juvenīlā idiopātiskā artrīta poliartikulārās formas (pJIA) ārstēšanai 6 gadus veciem un vecākiem bērniem, kuriem nenovēro atbilstošu atbildes reakciju, lietojot iepriekšējo DMARD terapiju.

Ja ir metotreksāta nepanesība vai ārstēšana ar metotreksātu nav piemērota, ORENCIA var lietot monoterapijā.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāpārtrauc ārstam ar pieredzi reimatoīdā artrīta vai pJIA diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Ja 6 ārstēšanas mēnešu laikā nenovēro atbildes reakciju uz abataceptu, vēlreiz jāapsver ārstēšanas turpināšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Devas

##### *Reimatoīdais artrīts*

##### Pieaugušie

Jāievada intravenozā infūzijā 30 minūšu laikā, 1. tabulā norādītajās devās. Pēc pirmās devas nākamā ORENCIA deva jāievada 2 un 4 nedēļas pēc pirmās infūzijas, pēc tam - ik pēc 4 nedēļām.

#### 1. tabula. ORENCIA deva<sup>a</sup>

Pacienta ķermeņa masa	Deva	Flakonu skaits <sup>b</sup>
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg līdz ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

<sup>a</sup> Aptuveni atbilst 10 mg/kg.

<sup>b</sup> Katrs flakons satur 250 mg abatacepta.

Deva nav jāpielāgo, ja tiek lietota kombinācija ar citiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARDs – *disease-modifying anti-rheumatic drugs*), kortikosteroīdiem, salicilātiem, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSAIDs – *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) vai pretsāpju līdzekļiem.

##### *Psoriātisks artrīts*

##### Pieaugušie

Jāievada intravenozā infūzijā 30 minūšu laikā 1. tabulā norādītajās devās. Pēc pirmās devas nākamā ORENCIA deva jāievada 2 un 4 nedēļas pēc pirmās infūzijas, pēc tam - ik pēc 4 nedēļām.

##### Pediātriskā populācija

##### *Juvenīlā idiopātiskā artrīta poliartikulārā forma*

Ieteicamā ORENCIA deva poliartikulāra juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem, kuri ir vecumā no 6 līdz 17 gadiem un kuru svars nepārsniedz 75 kg, ir 10 mg/kg, ko aprēķina, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu katrā ievadīšanas reizē. Bērniem, kuru svars ir 75 kg vai lielāks, ORENCIA jāievada, ievērojot pieaugušo dozēšanas shēmu, nepārsniedzot maksimālo devu 1000 mg. ORENCIA jāievada 30 minūšu ilgās intravenozas infūzijas veidā. Pēc sākotnējās ievadīšanas ORENCIA jāievada 2 un 4 nedēļas pēc pirmās infūzijas un pēc tam - ik pēc 4 nedēļām.

ORENCIA intravenozai lietošanai drošums un efektivitāte bērniem līdz 6 gadu vecumam nav pētīta, tādēļ ORENCIA intravenozai lietošanai nav ieteicama lietošanai bērniem līdz sešu gadu vecumam.

Bērniem no 2 gadu vecuma pJIA ārstēšanai ir pieejams ORENCIA šķīdums injekcijām pilnšīrcē subkutānai lietošanai (skatīt ORENCIA šķīduma injekcijām pilnšīrcē zāļu aprakstu).

## Īpašas pacientu populācijas

### *Gados vecāki pacienti*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Nieru un aknu darbības traucējumi*

Šai pacientu populācijai ORENCIA lietošana nav pētīta. Nav dozēšanas ieteikumu.

## Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Visu, pilnībā atšķaidītu ORENCIA šķīdumu jāievada 30 minūšu laikā, un ievadīšanai jāizmanto infūzijas komplekts, kā arī sterils, apirogēns filtrs ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju (poru izmērs no 0,2 līdz 1,2 μm). Norādījumus par šo zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagas un nekontrolētas infekcijas, piemēram, sepse un oportūnistiskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Kombinācija ar TNF inhibitoriem

Pieredze abatacepta lietošanai kombinācijā ar TNF inhibitoriem ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos, salīdzinot ar TNF inhibitoriem un placebo ārstētos pacientus, pacientiem, kuri saņēma TNF inhibitoru un abatacepta kombināciju, novēroja kopējo infekciju un nopietnu infekciju sastopamības gadījumu palielināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu). Abataceptu neiesaka lietot kombinācijā ar TNF inhibitoriem.

Pārejas periodā no TNF inhibitora terapijas uz ORENCIA terapiju jākontrolē, vai pacientam nerodas infekcijas pazīmes (skatīt 5.1. apakšpunktu, VII pētījums).

#### Alerģiskas reakcijas

Retāk tika ziņots par alerģiskām reakcijām, lietojot abataceptu klīniskajos pētījumos, kur netika prasīts, lai pacienti profilakses nolūkos iepriekš būtu ārstēti pret alerģiskām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc pirmās infūzijas var rasties anafilakse vai anafilaktoīdas reakcijas, kas var apdraudēt dzīvību. Pēc reģistrācijas laikā ziņots par letālu anafilakses gadījumu pēc ORENCIA pirmās infūzijas. Ja novēro jebkādu nopietnu alerģisku vai anafilaktisku reakciju, intravenoza vai subkutāna ORENCIA terapija nekavējoties jāpārtrauc, un jāsāk atbilstoša ārstēšana, kā arī pilnīgi jāpārtrauc ORENCIA lietošana.

#### Ietekme uz imūno sistēmu

Medicīniskie produkti, kas ietekmē imūno sistēmu, tai skaitā ORENCIA, var iespaidot pacienta aizsargreakciju pret infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem un ietekmēt atbildes reakciju uz vakcināciju.

ORENCIA lietošana kopā ar bioloģiskiem imūnsupresoriem vai imūnmodulatoriem varētu stimulēt abatacepta iedarbību uz imūno sistēmu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### *Infekcijas*

Lietojot abataceptu, ir ziņots par nopietnas infekcijas gadījumiem, ieskaitot sepsi un pneimoniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažas no šīm infekcijām bija ar letālu iznākumu. Vairāki smagu infekciju gadījumi bija pacientiem, kuriem vienlaikus bija nozīmēta imūnsupresīvā terapija, kas papildus pamatslimībai varēja izraisīt noslieci uz infekcijām. Ārstēšanu ar ORENCIA nedrīkst sākt pacientiem ar aktīvu infekciju, kamēr infekcija netiek kontrolēta. Ārstam jāievēro piesardzība, ja tiek izlemts ORENCIA ordinēt pacientiem ar atkārtotām infekcijām anamnēzē, vai gadījumos, kad pacients varētu kļūt uzņēmīgs pret infekcijām. Pacientus, kuriem jauna infekcija attīstās ORENCIA ārstēšanas laikā, stingri jāuzrauga. Ja pacientam attīstās nopietna infekcija, ORENCIA lietošana jāpārtrauc.

Pivotālos, placebo kontrolētos pētījumos netika novērota tuberkulozes sastopamības gadījumu palielināšanās; tomēr visiem pacientiem, kuri saņēma ORENCIA, veica tuberkulozes skrīningizmeklēšanu. ORENCIA drošums pacientiem ar latentu tuberkulozi nav zināms. Ziņots, ka pacientiem, kas lieto ORENCIA, radusies tuberkuloze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ORENCIA ordinēšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav latentā tuberkuloze. Jāievēro arī spēkā esošās medicīniskās vadlīnijas.

Pretrēmatisma terapija ir saistīta ar B hepatīta atkārtotu aktivizēšanos. Tāpēc, pirms sākt ārstēšanu ar ORENCIA, vadoties pēc vispārējām vadlīnijām, jāveic vīrusu hepatīta skrīnings.

Imūnsupresīvas terapijas, piemēram, ORENCIA, izmantošana ārstēšanā var būt saistīta ar progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) attīstību. Ja ORENCIA terapijas laikā parādās neiroloģiskie simptomi, kas raksturīgi PML, ārstēšana ar ORENCIA jāpārtrauc un jāveic atbilstoši diagnostiskie pasākumi.

### *Ļaundabīgi audzēji*

Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos ļaundabīgu audzēju sastopamības biežums abatacepta un ar placebo ārstēto pacientu grupā attiecīgi bija 1,2% un 10,9% (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar zināmiem ļaundabīgiem audzējiem šajos klīniskajos pētījumos netika iekļauti. Kancerogenitātes pētījumos pelēm tika konstatēts limfomu un krūts audzēju skaita pieaugums. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamā abatacepta nozīme ļaundabīgu audzēju, tai skaitā limfomu, attīstībā cilvēkiem nav zināma. Ziņots par nemelanomas ādas vēzi pacientiem, kuri lietoja ORENCIA (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem, īpaši ar ādas vēža riska faktoriem, ieteicamas regulāras ādas pārbaudes.

### *Vakcinācija*

Pacientus, kurus ārstē ar ORENCIA, drīkst vienlaikus vakcinēt, bet tikai ne ar dzīvām vakcīnām. Dzīvu vīrusu vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaikus ar abataceptu vai 3 mēnešu laikā pēc tās lietošanas pārtraukšanas. Zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, tai skaitā abatacepts, varētu mazināt dažu vakcināciju efektivitāti.

Pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu pirms ORENCIA terapijas uzsākšanas ieteicams veikt visas paredzētās vakcinācijas atbilstoši spēkā esošajām vakcinācijas vadlīnijām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Gados vecāki pacienti

Kopā 404 pacienti, kuri bija 65 gadus veci un vecāki, tai skaitā 67 pacienti, kuri bija 75 gadus veci un vecāki, placebo kontrolētos pētījumos lietoja abataceptu. Šiem pacientiem un jaunākiem pacientiem novēroja līdzīgu efektivitāti. Nopietnu infekciju un ļaundabīgu audzēju sastopamības biežums attiecībā pret placebo grupu abatacepta terapijas grupā, kur pacientu vecums bija lielāks par 65 gadiem, bija augstāks kā pacientiem līdz 65 gadu vecumam. Tā kā kopumā gados vecākiem pacientiem infekciju un ļaundabīgu audzēju sastopamība ir biežāka, ārstējot gados vecākus pacientus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Autoimūnie procesi

Pastāv aizdomas, ka ārstēšana ar abataceptu varētu paaugstināt autoimūno procesu risku pieaugušajiem un bērniem, piemēram, multiplās sklerozes pasliktināšanos. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos ārstēšana ar abataceptu neizraisīja pastiprinātu autoantivielu, tādu kā antinukleārās un anti-dubultspirāles DNS (dsDNS) antivielas, veidošanos, salīdzinājumā ar placebo (skatīt 4.8 un 5.3. apakšpunktu).

## Glikozes noteikšana asinīs

Parenterāli ievadāmās zāles, kas satur maltozi, var ietekmēt glikozes līmeņa asinīs noteikšanas testa rezultātus, ja izmantotas testa strēmeles ar glikozes-dehidrogenāzes- pirolohinolīnehinonu (GDH-PQQ). Glikozes noteikšanas sistēmas, kuru pamatā ir GDH-PQQ, varētu reaģēt ar maltozi, ko satur ORENCIA, infūzijas dienā uzrādot nepareizu, paaugstinātu glikozes līmeni asinīs. Pacientiem, kuri lieto ORENCIA un kuriem jākontrolē glikozes līmenis asinīs, jāiesaka izmantot testa metodes, kas nereaģē ar maltozi, tādas kā glikozes-dehidrogenāzes-nikotīna-adenīna-dinukleotīda (GDH-NAD), glikozes-oksīdāzes vai glikozes-heksokināzes testa metodes.

## Pacienti ar ierobežotu nātrija daudzumu diētā

Šīs zāles satur 34,5 mg nātrija maksimālajā 4 flakonu devā (8,625 mg vienā flakonā), kas atbilst 1,7% no PVO ieteiktā maksimālā dienas laikā ar uzturu uzņemamā apjoma pieaugušam cilvēkam, kas ir 2 g.

## Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Kombinācija ar TNF inhibitoriem

Pieredze, lietojot abataceptu kombinācijā ar TNF inhibitoriem ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lai gan TNF inhibitori neietekmē abatacepta klīrensu, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem, kuri vienlaikus lietoja abataceptu un TNF inhibitorus, biežāk novēroja infekcijas un nopietnas infekcijas, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja tikai ar TNF inhibitoriem. Tāpēc vienlaicīga ārstēšana ar abataceptu un TNF inhibitoru nav ieteicama.

### Kombinācija ar citām zālēm

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti neatklāja metotreksāta, NPL un kortikosteroīdu ietekmi uz abatacepta klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Netika konstatēta nozīmīga ietekme uz drošumu, ja abataceptu lietoja kombinācijā ar sulfasalazīnu, hidroksihlorhinīnu vai leflunomīdu.

### Kombinācija ar citām zālēm, kas ietekmē imūno sistēmu, un vakcinācijām

Abatacepta lietošana kopā ar bioloģiskiem imūnsupresoriem vai imūnmodulatoriem varētu stimulēt abatacepta iedarbību uz imūno sistēmu. Nav pietiekami daudz datu, lai novērtētu abatacepta kombinācijas ar anakinru vai rituksimabu lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Vakcinācija*

Dzīvo vīrusu vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar abataceptu vai 3 mēnešu laikā pēc tās lietošanas pārtraukšanas. Nav pieejami dati par sekundāru infekcijas transmisiju no cilvēka, kurš saņēmis dzīvo vīrusu vakcīnu, pacientam, kurš lieto abataceptu. Zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, tai skaitā abatacepts, varētu mazināt dažu vakcināciju efektivitāti (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Zinātniski pētījumi, lai novērtētu abatacepta ietekmi uz antivielu atbildes reakciju pēc vakcinēšanas veseliem cilvēkiem, kā arī antivielu atbildes reakciju uz gripas un pneimokoku vakcīnām reimatoīdā artrīta slimniekiem, liecināja, ka abatacepts var vājināt imūnās atbildes reakcijas efektivitāti, bet nozīmīgi nemazina spēju izveidoties klīniski nozīmīgai vai pozitīvai imūnai atbildes reakcijai.

Abatacepts tika vērtēts atklātā pētījumā, kurā piedalījās reimatoīdā artrīta slimnieki, kam ievadīja 23 serotipu pneimokoku vakcīnu. Pēc vakcinēšanas pret pneimokoku 62 no 112 ar abataceptu ārstēto pacientu varēja sasniegt atbilstošu imūno atbildes reakciju, vismaz 2 reizes palielinot antivielu titru pret pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

Abatacepts tika vērtēts arī atklātā pētījumā, kurā piedalījās reimatoīdā artrīta slimnieki, kam ievadīja sezonālu trīs serotipu gripas vīrusa vakcīnu. Pēc vakcinēšanas pret gripu 73 no 119 ar abataceptu ārstēto pacientu bez sākotnēja aizsargājoša antivielu līmeņa varēja sasniegt atbilstošu imūno atbildes reakciju, vismaz 4 reizes palielinot antivielu titru pret trīs serotipu gripas vakcīnu.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība un sievietes reproduktīvā vecumā

Nav pietiekamu datu par abatacepta lietošanu grūtniecēm. Embrija/augļa attīstības prekliniskajos pētījumos netika novērota nevēlama ietekme, izmantojot devas, kas līdz pat 29 reizēm pārsniedza 10 mg/kg devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC. Pre- un postnatālās attīstības pētījumā žurkām tika novērotas nelielas imūnās funkcijas izmaiņas, izmantojot 11 reizes lielākas devas par 10 mg/kg devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC (skatīt 5.3. apakšpunktu).

ORENCIA nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes veselības stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar abataceptu. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un līdz 14 nedēļām pēc pēdējās abatacepta devas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja māte grūtniecības laikā tiek ārstēta ar abataceptu, tas var šķērsot placentu un iekļūt zīdaiņa serumā. Tādēļ šiem zīdaiņiem var būt paaugstināts infekciju risks. Dzīvu vakcīnu ievadīšanas drošums zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti abatacepta iedarbībai, nav zināms. Zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti abatacepta iedarbībai, 14 nedēļas pēc tam, kad māte ir saņēmusi pēdējo abatacepta devu grūtniecības laikā, dzīvu vakcīnu ievadīšana nav ieteicama.

##### Barošana ar krūti

Abatacepts nokļūst žurku mātišu pienā.

Nav zināms, vai abatacepts nokļūst mātes pienā cilvēkam.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem.

Barošana ar krūti ORENCIA lietošanas laikā un līdz 14 nedēļām pēc pēdējās abatacepta devas jāpārtrauc.

##### Fertilitāte

Lai novērtētu abatacepta potenciālo ietekmi uz cilvēku fertilitāti, oficiāli pētījumi nav veikti.

Žurku mātītēm un tēviņiem abatacepts neradīja nevēlamu ietekmi uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatojoties uz abatacepta darbības mehānismu, paredzams, ka tas neietekmēs vai nedaudz ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kuri ārstēšanā saņēmuši

ORENCIA, bieži un retāk attiecīgi ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām kā reiboni un pazeminātu redzes asumu, tādēļ, ja pacientam attīstās šādi simptomi, jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums reimatoīdā artrīta gadījumā

Abatacepts ir pētīts placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (2 653 pacients saņēma abataceptu, 1 485 – placebo).

Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos ar abataceptu, par nevēlamām blakusparādībām (ARs – *adverse reactions*) ziņots 49,4% ar abataceptu ārstēto pacientu un 45,8% ar placebo ārstēto pacientu. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 5\%$ ) ar abataceptu ārstētajiem pacientiem bija galvassāpes, slikta dūša un augšējo elpceļu infekcijas (tostarp sinusīts). Pacientu īpatsvars, kuri ārstēšanu pārtrauca AR dēļ, bija 3,0% abatacepta grupā un 2,0% placebo grupā.

##### Kopsavilkums par drošuma profilu psoriātiskā artrīta gadījumā

Abatacepts pacientiem ar aktīvu psoriātisko artrītu ir pētīts divos placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (341 pacients saņēma abataceptu, 253 pacienti placebo) (skatīt 5.1. apakšpunktu). 24 nedēļu placebo kontrolētā laika periodā apjomīgākajā PsA-II pētījumā pacientu skaits, kuriem bija blakusparādības, bija līdzīgs abatacepta un placebo terapijas grupās (attiecīgi 15,5% un 11,4%). Nevienā no ārstēšanas grupām netika novērotas blakusparādības, kas radās  $\geq 2\%$  24 nedēļu placebo kontrolētā perioda laikā. Kopējais drošuma profils bija salīdzināms starp PsA-I un PsA-II pētījumiem un atbilstošs drošuma profilam reimatoīdā artrīta gadījumā (2. tabula).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā uzskaitītas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam, izmantojot sekojošas kategorijas: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### 2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcijas (tai skaitā traheīts, nazofaringīts un sinusīts)
	Bieži	Apakšējo elpceļu infekcijas (tai skaitā bronhīts), urīnceļu infekcijas, herpes vīrusa infekcija (arī <i>herpes simplex</i> , mutes herpes infekciju un <i>herpes zoster</i> ), pneimonija, gripa
	Retāk	Zobu infekcijas, onihomikoze, sepse, kaulu-muskuļu infekcijas, ādas abscess, pielonefīts, rinīts, ausu infekcija
	Reti	Tuberkuloze, bakterēmija, kuņģa-zarnu trakta infekcijas, mazā iegurņa iekaisuma slimība



Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk Reti	Bazālo šūnu vēzis, ādas papiloma Limfoma, ļaundabīgs plaušu audzējs, plakanšūnu vēzis
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Trombocitopēnija, leikopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība
Psihiskie traucējumi	Retāk	Depresija, trauksme, miega traucējumi (arī bezmiegs)
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži Retāk	Galvassāpes, reibonis Migrēna, parestēzija
Acu bojājumi	Retāk	Konjunktivīts, acu sausums, pazemināts redzes asums
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Sirdsklauves, tahikardija, bradikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži Retāk	Hipertensija, paaugstināts asinsspiediens Hipotensija, karstuma viļņi, pietvīkums, vaskulīts, pazemināts asinsspiediens
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži Retāk	Klepus Hroniskas obstruktīvas plaušu slimības saasināšanās, bronhu spazma, sēkšana, elpas trūkums, spiediena sajūta rīklē
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži Retāk	Sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, dispepsija, čūlas mutē, aftozs stomatīts, vemšana Gastrīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Izmainīti aknu funkcijas testi (tostarp paaugstināts transamināžu līmenis)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi (ieskaitot dermatītu)
	Retāk	Pastiprināta tieksme uz zilumu veidošanos, sausa āda, alopēcija, nieze, nātrene, psoriāze, akne, eritēma, hiperhidroze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Artralģija, sāpes ekstremitātēs
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Amenoreja, menorāģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums, astēnija
	Retāk	Gripai līdzīgi simptomi, palielināta ķermeņa masa

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Infekcijas*

Placebo kontrolētos abatacepta klīniskajos pētījumos par infekcijām, kas vismaz iespējami bija saistītas ar ārstēšanu, ziņoja 22,7% ar abataceptu ārstēto pacientu un 20,5% ar placebo ārstēto pacientu.

Par nopietnām infekcijām, kas vismaz iespējami bija saistītas ar ārstēšanu, ziņoja 1,5% ar abataceptu ārstēto pacientu un 1,1% ar placebo ārstēto pacientu. Nopietnu infekciju veids starp abatacepta un placebo terapijas grupām bija līdzīgs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nopietnas infekcijas sastopamības biežums (95% CI) bija 3,0 (2,3; 3,8), uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 2,3 (1,5; 3,3) uz 100 pacientgadiem placebo ārstētiem pacientiem dubultaklos pētījumos.

Kumulatīvā periodā klīniskajos pētījumos ar 7 044 pacientiem, kuri tika ārstēti ar abataceptu 20 510 pacientgados, nopietnu infekciju sastopamības biežums bija 2,4 gadījumi uz 100 pacientgadiem, un gada laikā novērotais sastopamības rādītājs nemainījās.

##### *Ļaundabīgi audzēji*

Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos par ļaundabīgiem audzējiem ziņots 1,2% (31/2,653) ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 0,9% (14/1,485) placebo ārstētiem pacientiem. Ļaundabīgo audzēju sastopamības biežums bija 1,3 (0,9, 1,9) uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 1,1 (0,6, 1,9) uz 100 pacientgadiem placebo ārstētiem pacientiem.

Kumulatīvajā periodā 7 044 ar abataceptu ārstētiem pacientiem 21 011 pacientgados (no kuriem vairāk nekā 1 000 tika ārstēti ar abataceptu vairāk nekā 5 gadus) ļaundabīgo audzēju sastopamības biežums bija 1,2 (1,1; 1,4) uz 100 pacientgadiem, un gada laikā novērotie sastopamības rādītāji nemainījās.

Visbiežāk ziņotais ļaundabīgais audzējs placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija ne-melanomas ādas vēzis; 0,6 (0,3; 1,0), uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 0,4 (0,1, 0,9) uz 100 pacientgadiem placebo ārstētiem pacientiem, un 0,5 (0,4, 0,6) uz 100 pacientgadiem kumulatīvajā periodā.

Visbiežāk ziņotais orgānu audzējs placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija plaušu vēzis 0,17 (0,05; 0,43) uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem, 0 ar placebo ārstētiem pacientiem, un 0,12 (0,08; 0,17) uz 100 pacientgadiem kumulatīvajā periodā. Visizplatītākais hematoloģiskais audzējs bija limfoma 0,04 (0,024) uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem, 0 ar placebo ārstētiem pacientiem, un 0,06 (0,03; 0,1) uz 100 pacientgadiem kumulatīvajā periodā.

#### *Ar infūziju saistītās reakcijas*

Akūti, ar infūziju saistīti notikumi (blakusparādības, ko novēroja 1 stundas laikā pēc infūzijas ievadīšanas sākuma) septiņos apkopotos intravenozos pētījumos (II, III, IV un V pētījumus skatīt 5.1. apakšpunktā) biežāk bija ar abataceptu ārstētiem pacientiem nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (5,2% abataceptam, 3,7% placebo). Visbiežāk ziņotais nevēlamais notikums, lietojot abataceptu, (1-2%) bija reibonis.

Akūtie, ar infūziju saistītie nevēlamie notikumi, par ko ziņoja  $> 0,1\%$  un  $\leq 1\%$  ar abataceptu ārstēto pacientu, bija tādi kardiopulmonāli simptomi kā hipotensija, samazināts asinsspiediens, tahikardija, bronhospazmas un elpas trūkums; citi simptomi bija mialģija, slikta dūša, eritēma, piesarkums, nātrene, paaugstināta jutība, nieze, spiedoša sajūta kaklā, nepatīkama sajūta krūtīs, drebuļi, infūzijas vietas ekstravazācija, sāpes infūzijas vietā, infūzijas vietas pietūkums, ar infūziju saistītas reakcijas un izsitumi. Lielākā daļa šo reakciju bija vieglas vai vidēji smagas.

Anafilaksi dubultaklo pētījumu un kumulatīvā perioda laikā novēroja reti. Par paaugstinātu jutību ziņots retāk. Pārējās reakcijas, kas iespējams saistītas ar paaugstinātu jutību pret zālēm, piemēram, hipotensija, nātrene un elpas trūkums un kas radās 24 stundu laikā pēc ORENCIA infūzijas, bija retāk sastopamas.

Akūtu, ar infūziju saistītu reakciju dēļ zāļu lietošanu pārtrauca 0,3% pacientu, kuri saņēma abataceptu, un 0,1% ar placebo ārstēto pacientu.

#### *Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar hronisku obstruktīvo plaušu slimību (HOPS)*

VI pētījumā 37 pacienti ar HOPS tika ārstēti ar intravenozi ievadāmu abataceptu un 17 – ar placebo. Ar abataceptu ārstētajiem HOPS pacientiem nevēlamās blakusparādības novēroja daudz biežāk nekā tiem, kuri saņēma placebo (attiecīgi 51,4% un 47,1%). Elpceļu slimības daudz biežāk novēroja ar abataceptu ārstētajiem pacientiem nekā ar placebo ārstētajiem pacientiem (attiecīgi 10,8% un 5,9%), tai skaitā HOPS saasināšanos un aizdusu. Procentuāli vairāk nopietnas blakusparādības novēroja HOPS pacientiem, kurus ārstēja ar abataceptu, salīdzinot ar placebo (5,4% un 0%), tai skaitā HOPS saasināšanos (1 no 37 pacientiem [2,7%] un bronhītu (1 no 37 pacientiem [2,7%])).

#### *Autoimūnie procesi*

Abatacepta terapija, salīdzinot ar placebo, neizraisīja pastiprinātu autoantivielu, t.i., antinukleāro un anti-dsDNS antivielu, veidošanos.

Autoimūno traucējumu sastopamības biežums dubultaklā perioda laikā ar abataceptu ārstētiem pacientiem bija 8,8 (7,6; 10,1) uz iedarbības 100 pacientgadiem un ar placebo ārstētiem pacientiem bija 9,6 (7,9; 11,5) uz 100 iedarbības pacientgadiem. Sastopamības biežums ar abataceptu ārstētiem pacientiem bija 3,8 uz 100 pacientgadiem kumulatīvajā periodā. Kumulatīvā perioda laikā ziņojumus visbiežāk saņēma par šādiem autoimūniem traucējumiem, izņemot indikācijas, kas tika pētītas, -psoriāze, reimatoīdais mezgliņš un Šegrēna sindroms.

#### *Imūnogenitāte*

Autoantivielas tieši pret abatacepta molekulu noteica ar ELISA metodi 3 985 reimatoīdā artrīta pacientiem, kurus ar abataceptu ārstēja līdz pat 8 gadus. Simts astoņdesmit septiņiem no 3 877 (4,8%) pacientiem ārstēšanas laikā izveidojās antivielas pret abataceptu. No 1 888 pacientiem, kuriem antivielas pret abataceptu noteica pēc abatacepta terapijas pārtraukšanas ( $> 42$  dienas pēc pēdējās devas), 103 (5,5%) bija seropozitīvi.

Neutralizējošo antivielu klātbūtne tika vērtēta paraugos ar apstiprinātu saistīšanās aktivitāti ar CTLA-4. Divdesmit diviem no 48 novērtētajiem pacientiem atklāja būtisku neutralizējošo aktivitāti. Neutralizējošo antivielu veidošanās iespējamā klīniskā nozīme nav zināma.

Kopumā nenovēroja neapšaubāmu antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisku atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām. Tomēr, lai izdarītu galīgo secinājumu, pacientu skaits, kuriem veidojās antivielas, bija par mazu. Tā kā imūnogenitātes analīzes ir specifiskas katrām zālēm, salīdzināt antivielu rādītāju ar citu zāļu antivielu rādītājiem nevar.

#### *Drošuma informācija saistībā ar farmakoloģisko grupu*

Abataceptis ir pirmais selektīvais kostimulācijas modulators. Informācija par drošumu klīniskajos pētījumos, salīdzinot ar infliksimabu, apkopota 5.1. apakšpunktā.

#### Pediātriskā populācija

Pacientiem ar pJIA abataceptis ir pētīts divos klīniskajos pētījumos (pJIA SC pētījumā un pJIA IV pētījumā). pJIA SC pētījumā piedalījās 46 pacienti 2 līdz 5 gadu vecuma kohortā un 173 pacienti 6 līdz 17 gadu vecuma kohortā. pJIA IV pētījumā piedalījās 190 pacienti 6 līdz 17 gadu vecuma kohortā. Pirmo 4 mēnešu nemaskētajā posmā kopējais drošuma profils šiem 409 pacientiem ar pJIA bija līdzīgs tam, kāds novērota RA populācijā, taču ar šādiem izņēmumiem pJIA pacientiem:

- Biežas blakusparādības: drudzis
- Retākas blakusparādības: hematūrija, otīts (vidusauss un ārējās auss).

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Infekcijas*

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pacientiem ar pJIA bija infekcijas. Novērotās infekcijas bija līdzīgas infekcijām, kuras parasti novēro bērniem ambulatorā aprūpē. Pirmo 4 ārstēšanas mēnešu laikā, 409 pacientiem ar pJIA lietojot abataceptu intravenozi vai subkutāni, biežākās blakusparādības bija nazofaringīts (3,7% pacientu) un augšējo elpceļu infekcija (2,9% pacientu). Pirmajos 4 ārstēšanas mēnešos ar abataceptu tika ziņots par divām nopietnām infekcijām (vējbakām un sepsi).

##### *Ar infūziju saistītās reakcijas*

No 190 pacientiem ar pJIA, kas saņēma ORENCIA intravenozi, viens (0,5%) pacients pārtrauca dalību pētījumā, jo viņam attīstījās ar infūziju saistītas, izolētas reakcijas, kas izpaudās kā bronhospazmas un nātrene. A, B un C periodā akūtas, ar infūziju saistītas reakcijas novēroja attiecīgi 4%, 2% un 4% pacientu, un novērotās reakcijas bija līdzīgas reakcijām, par kurām ziņots pieaugušajiem.

##### *Imūnogenitāte*

Autoantivielas pret visu abatacepta molekulu vai abatacepta CTLA-4 daļu pJIA pacientiem pēc atkārtotas ārstēšanas ar ORENCIA intravenozi noteica ar ELISA metodēm. Seropozitīvu pacientu rādītājs, lietojot abatacepta terapiju, A periodā bija 0,5% (1/189), B periodā – 13,0% (7/54) un C periodā – 12,8% (19/148). Starp B perioda pacientiem, kurus randomizēja placebo grupā (tādējādi pārtraucot terapiju līdz 6 mēnešiem), bija 40,7% (22/54) seropozitīvu pacientu. Antivielas pret abataceptu pārsvarā novēroja īslaicīgi, un to titrs bija zems. Vienlaicīga metotreksāta (MTX) nelietošana acīmredzami nebija saistīta ar lielāku seropozitīvo pacientu rādītāju placebo lietotājiem B periodā. Antivielu klātbūtne nebija saistīta ne ar nevēlamām blakusparādībām vai ar infūziju saistītām reakcijām, ne arī ar efektivitātes vai abatacepta seruma koncentrācijas izmaiņām. Nevienam no 54 pacientiem, kuriem dubultklajā periodā līdz 6 mēnešiem tika pārtraukta ORENCIA lietošana, atsākot ORENCIA, netika novērota ar infūziju saistīta reakcija.

##### *Ilgtermiņa pētījuma pagarinājums*

pJIA pētījumu pagarinājumos (20 mēnešu laikā pJIA SC pētījumā un 5 gadu laikā pJIA IV pētījumā) drošuma profils 6 līdz 17 gadus veciem pJIA pacientiem bija līdzīgs kā pieaugušiem pacientiem novērotais. Vienam pacientam pJIA IV pētījuma pagarinājuma laikā tika diagnosticēta multiplā

skleroze. pJIA SC pētījuma 20 mēnešu pagarinājuma periodā tika ziņots par vienu nopietnu infekcijas blakusparādību (ekstremitāšu abscess) 2 līdz 5 gadu vecuma grupā.

Ilgtermiņa dati par drošumu 2 līdz 5 gadu vecuma kohortā ar pJIA bija ierobežoti, taču pieejamie pierādījumi neliecina ne par kādu drošuma apdraudējumu šajā jaunākajā pediatrikajā populācijā. PJIA SC pētījuma 24 mēnešu kumulatīvajā periodā (4 mēnešu īstermiņa periods plus 20 mēnešu pagarinājums) 2 līdz 5 gadu vecuma kohortā tika ziņots par lielāku infekciju biežumu (87,0%), salīdzinot ar ziņoto 6 līdz 17 gadu vecuma kohortā (68,2%). Tas galvenokārt bija mazāk būtisku augšējo elpceļu infekciju dēļ 2 līdz 5 gadu vecuma kohortā.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Ordinējot devas līdz pat 50 mg/kg, toksiska iedarbība netika novērota. Pārdozēšanas gadījumā iesaka pacientu novērot, vai nerodas kādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un attiecīgi veikt simptomātisko ārstēšanu.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA24

Abatacepts ir konjugēta olbaltumviela, kas sastāv no cilvēka citotoksiskā T-limfocītu saistītā antigēna 4 (CTLA-4) ekstracelulāriem domēniem, kas saistīti pie cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) modificētā Fc fragmenta. Abatacepts ir iegūts ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

#### Darbības mehānisms

Abatacepts selektīvi modulē galveno komplementu stimulējošo faktoru, kas nepieciešams T limfocītus ekspresējošo CD28 pilnīgai aktivācijai. Pilnīgai T limfocītu aktivācijai nepieciešami divi faktori, ko nodrošina antigēnu pārstāvošas šūnas: T šūnas receptors atpazīst specifisko antigēnu (1 faktors) un otrs – komplementu stimulējošais faktors. Galvenais komplementu stimulācijas process ietver CD80 un CD86 molekulu saistīšanu uz antigēnu pārstāvošās šūnas virsmas pie receptora CD28 uz T limfocīta (2 faktors). Abatacepts selektīvi inhibē šo komplementu stimulācijas procesu, specifiski saistoties pie CD80 un CD86. Pētījumi liecina, ka abatacepts vairāk ietekmē naīva T limfocīta atbildes reakciju nekā atmiņas T limfocīta atbildes reakciju.

Pētījumi *in vitro* un dzīvnieku modeļos pierādīja, ka abatacepts modulē no T limfocītiem atkarīgo antivielu atbildes reakcijas un iekaisumu. *In vitro* abatacepts pavājināja T limfocītu aktivāciju, ko pierādīja samazinātā proliferācija un citokīnu veidošanās. Abatacepts samazināja antigēnam specifiskā TNF $\alpha$ ,  $\gamma$ -interferona un interleikīna-2 veidošanos ar T limfocītu palīdzību.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Abataceptam tika novērota no devas atkarīga šķīstošā interleikīna-2 receptoru, T limfocītu aktivācijas rādītāja; seruma interleikīna-6, aktivizētu sinovija makrofāgu produkta un fibroblastam līdzīga sinovicīta reimatoīdā artrīta gadījumā; reimatoīdā faktora, plazmas šūnu radītas autoantivielas; un C-reaktīvās olbaltumvielas, iekaisuma akūtās fāzes reaģenta, līmeņa samazināšanās serumā. Pie

tam, samazinājās metaloproteināzes-3 matricēs, kas izraisa skrimšļa bojājumus, līmenis serumā. Tika novērota arī TNF $\alpha$  samazināšanās serumā.

### Klīniskā efektivitāte un drošums pieaugušiem reimatoīdā artrīta pacientiem

Abatacepta intravenozas lietošanas efektivitāte un drošums tika vērtēts randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas diagnosticēts pēc Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR – *American College of Rheumatology*) kritērijiem. I, II, III, V un VI pētījumā iekļāva pacientus, kuriem randomizācijas brīdī bija vismaz 12 jutīgas un 10 pietūkušas locītavas. IV pētījuma iekļaušanas kritērijos netika prasīts noteikts jutīgu un pietūkušu locītavu skaits.

I, II un V pētījumā tika vērtēta abatacepta efektivitāte un drošums, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar neatbilstošu reakciju uz metotreksātu un kuri turpināja lietot stabilu metotreksāta devu. Turklāt V pētījumā tika pētīta abatacepta vai infliksimaba drošums un efektivitāte, salīdzinājumā ar placebo. III pētījumā abatacepta efektivitāte un drošums tika vērtēts pacientiem ar neatbilstošu reakciju uz TNF inhibitoru, TNF inhibitora lietošanu pārtrauca pirms randomizācijas; tika atļauta citu DMARDs lietošana. IV pētījumā galvenokārt vērtēja drošumu pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kuriem par spīti esošajai ārstēšanai ar ne-bioloģiskiem un/vai bioloģiskiem DMARDs bija nepieciešama ievākšanās; visu DMARDs, ko lietoja iekļaušanas brīdī, lietošana tika turpināta. VI pētījumā abatacepta efektivitāte un drošums tika novērtēts pacientiem ar agrīnu, erozīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums  $\leq 2$  gadi) un pozitīvu reimatoīdo faktoru (RF) un/vai anticiklisko citrulinēto peptīdu 2 (anti-CCP2), kuri iepriekš nav saņēmuši metotreksāta terapiju; šie pacienti tika randomizēti vai nu abatacepta plus metotreksāta grupā, vai arī metotreksāta plus placebo grupā. Pētījumā SC-II tika salīdzināta abatacepta un adalimumaba relatīvā efektivitāte un drošums pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kuri nepietiekami reaģējuši uz agrāk lietoto terapiju ar MTX. Abas zāles ievadīja subkutāni, neizmantojot intravenozo piesātinošo devu, bet lietojot pamatterapiju ar MTX. SC-III pētījumā abataceptu subkutānai lietošanai vērtēja kombinācijā ar metotreksātu (MTX) vai abatacepta monoterapijas veidā, salīdzinot ar MTX monoterapiju remisijas indukcijā pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas, kā arī iespējamā remisijas saglabāšanā bez zālēm pēc zāļu pilnīgas atcelšanas, pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši MTX, ar izteikti aktīvu agrīnu reimatoīdo artrītu (vidējā DAS28-CRP vērtība 5,4; vidējais simptomu ilgums mazāks par 6,7 mēnešiem) un ar sliktiem prognostiskajiem rādītājiem attiecībā uz strauji progresējošu slimību (piem., antivielām pret citrulinēto proteīnu [ACPA+], nosakot ar anti-CCP2 testu, un/vai RF+, sākotnēja locītavu erozija.

I pētījuma pacientus randomizēja grupās, ordinējot 2 vai 10 mg/kg abatacepta vai placebo 12 mēnešus. II, III, IV un VI pētījuma pacientus randomizēja grupās, ordinējot aptuveni 10 mg/kg abatacepta nemainīgās devās vai placebo 12 (II, IV un VI pētījumā) vai 6 mēnešus (III pētījumā). Abatacepta deva pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 60 kg, bija 500 mg, pacientiem ar ķermeņa masu no 60 līdz 100 kg – 750 mg, un pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedza 100 kg, - 1 000 mg. V pētījuma pacientus randomizēja grupās, ordinējot to pašu noteikto abatacepta devu vai 3 mg/kg infliksimaba, vai placebo 6 mēnešus. Vēl papildus 6 mēnešus V pētījumu turpināja tikai abatacepta un infliksimaba grupas pacientiem.

I, II, III, IV, V, VI, SC-II un SC-III pētījumā attiecīgi tika novērtēti 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 646 un 351 pieaudzis pacients.

### Klīniskā atbildes reakcija

#### *ACR atbildes reakcija*

3. tabulā norādīts ar abataceptu ārstēto pacientu īpatsvars, kuri II pētījumā (pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju uz metotreksātu), III pētījumā (pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju uz TNF inhibitoru) un VI pētījumā (pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši metotreksātu) sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakcijas līmeni.

Ar abataceptu ārstētajiem pacientiem II un III pētījumā statistiski ticamu ACR 20 atbildes reakcijas uzlabošanas, salīdzinot ar placebo, novēroja pēc pirmās devas ordinēšanas (15. diena), un šī

uzlabošanās saglabājās nozīmīga visu pētījumu laiku. Ar abataceptu plus metotreksātu ārstētajiem pacientiem VI pētījumā statistiski ticamu ACR 20 atbildes reakcijas uzlabošanās, salīdzinot ar metotreksāta plus placebo grupu, novēroja pēc 29 dienām, un šī uzlabošanās saglabājās visu pētījumu laiku. II pētījumā 43% pacientu, kuri ACR 20 atbildes reakciju nesasniedza pēc 6 mēnešiem, ACR 20 atbildes reakciju sasniedza pēc 12 mēnešiem.

**3. tabula. Klīniskās atbildes reakcijas kontrolētos pētījumos**

	Pacientu īpatsvars					
	Iepriekš nav saņēmuši metotreksātu (MTX)		Neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX		Neatbilstoša atbildes reakcija pret TNF inhibitoru	
	VI pētījums		II pētījums		III pētījums	
Atbildes reakcijas rādītājs	Abatacepts <sup>a</sup> +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacepts <sup>a</sup> +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacepts <sup>a</sup> +DMARD <sup>b</sup> n = 256	Placebo +DMARDs <sup>b</sup> n = 133
<b>ACR 20</b>						
15. diena	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%
3. mēnesis	64% <sup>††</sup>	53%	62%***	37%	46%***	18%
6. mēnesis	75% <sup>†</sup>	62%	68%***	40%	50%***	20%
12. mēnesis	76% <sup>‡</sup>	62%	73%***	40%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>ACR 50</b>						
3. mēnesis	40% <sup>‡</sup>	23%	32%***	8%	18%**	6%
6. mēnesis	53% <sup>‡</sup>	38%	40%***	17%	20%***	4%
12. mēnesis	57% <sup>‡</sup>	42%	48%***	18%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>ACR 70</b>						
3. mēnesis	19% <sup>†</sup>	10%	13%***	3%	6% <sup>††</sup>	1%
6. mēnesis	32% <sup>†</sup>	20%	20%***	7%	10%**	2%
12. mēnesis	43% <sup>‡</sup>	27%	29%***	6%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>Nozīmīga klīniskā atbildes reakcija<sup>c</sup></b>	27% <sup>‡</sup>	12%	14%***	2%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>DAS28-CRP remisija<sup>e</sup></b>						
6. mēnesis	28% <sup>‡</sup>	15%	NA	NA	NA	NA
12. mēnesis	41% <sup>‡</sup>	23%	NA	NA	NA	NA

\* p < 0,05, abatacepts, salīdzinot ar placebo.

\*\* p < 0,01, abatacepts, salīdzinot ar placebo.

\*\*\* p < 0,001, abatacepts, salīdzinot ar placebo.

† p < 0,01, abatacepts plus MTX, salīdzinot ar MTX plus placebo.

‡ p < 0,001, abatacepts plus MTX, salīdzinot ar MTX plus placebo.

†† p < 0,05, abatacepts plus MTX, salīdzinot ar MTX plus placebo.

<sup>a</sup> Nemainīgas devas aptuveni 10 mg/kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

<sup>b</sup> Vienlaikus lietotie DMARDs ir viens vai vairāki no šādiem: metotreksāts, hlorhinīns/hidroksihlorhinīns, sulfasalazīns, lefunomīds, azatiopīns, zelta preparāti un anakinra.

<sup>c</sup> Nozīmīga klīniskā atbildes reakcija tiek definēta kā pastāvīga ACR 70 atbildes reakcija 6 mēnešu periodā.

<sup>d</sup> Pēc 6 mēnešiem pacientam tika dota iespēja piedalīties atklātā pētījumā.

<sup>e</sup> DAS28-CRP remisija ir definēta kā DAS28-CRP punktu skaits < 2,6.

Atklātos I, II, III un VI pētījuma pagarinājumos tika novērota stabila un ilgstoša ACR 20, 50 un 70 atbildes reakcija attiecīgi pēc 7 gadiem, 5 gadiem, 5 gadiem un 2 gadiem. I pētījumā pēc 7 gadiem ACR atbildes reakciju novērtēja 43 pacientiem – ACR 20 atbildes reakciju novēroja 72%, ACR 50 atbildes reakciju – 58% un ACR 70 atbildes reakciju – 44%. II pētījumā pēc 5 gadiem ACR atbildes reakciju novērtēja 270 pacientiem – ACR 20 atbildes reakciju novēroja 84%, ACR 50 atbildes reakciju – 61% un ACR 70 atbildes reakciju – 40%. III pētījumā pēc 5 gadiem ACR atbildes reakciju novērtēja 91 pacientam – ACR 20 atbildes reakciju novēroja 74%, ACR 50 atbildes reakciju – 51% un ACR 70 atbildes reakciju – 23%. VI pētījumā pēc 2 gadiem ACR atbildes reakciju novērtēja 232 pacientiem – ACR 20 atbildes reakciju novēroja 85%, ACR 50 atbildes reakciju – 74% un ACR 70 atbildes reakciju – 54%.

Lielāku uzlabošanu ar abataceptu nekā ar placebo novēroja citos reimatoīdās slimības aktivitātes rādītājos, kas nav iekļauti ACR atbildes reakcijas kritērijos, tādos kā rīta stīvums.

#### *DAS28 atbildes reakcija*

Slimības aktivitāti vērtēja arī pēc slimības aktivitātes skalas 28 (DAS28 ESR – *Disease Activity Score 28*). II, III, V un VI pētījumā bija ievērojami lielāki uzlabojumi DAS salīdzinājumā ar placebo vai salīdzinošām zālēm.

VI pētījumā, kurā piedalījās tikai pieaugušie, abatacepta plus metotreksāta grupā DAS28 (CRP) definētu remisiju (punktu skaits < 2,6) pēc 1 gada sasniedza būtiski lielāks pacientu skaits (41%), salīdzinot ar metotreksāta plus placebo grupu (23%). 1. gada atbildes reakcija abatacepta grupā saglabājās visu 2. gadu.

Iekļaušanai VI pētījuma apakšpētījumā bija piemēroti pacienti, kuri 2. gadā bija sasnieguši remisiju (DAS 28 EGĀ < 2,6) un kuri VI pētījumā vismaz 1 gadu bija saņēmuši ārstēšanu ar abataceptu. Apakšpētījumā attiecībā 1:1 tika randomizētas 108 personas, kuras, izmantojot dubultaklo metodi, saņēma abatacepta devas aptuveni 10 mg/kg (ABA 10) vai 5 mg/kg (ABA 5). Pēc 1 gadu ilgas terapijas tika novērtēta remisijas saglabāšanās, izvērtējot slimības recidīvu. Abās grupās novērotais laiks līdz recidīvam un pacientu ar recidīvu īpatsvars bija līdzīgs.

#### *V pētījums: abatacepta vai infliksimabs, salīdzinot ar placebo*

Lai novērtētu abatacepta vai infliksimaba drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar placebo pacientiem ar neatbilstošu reakciju uz metotreksātu tika veikts randomizēts, dubultakls pētījums (V pētījums). Primārais rezultāts bija slimības aktivitātes vidējās izmaiņas 6 mēnešu laikā ar abataceptu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, ar sekojošu dubultaklu, 12 mēnešus ilgu abatacepta un infliksimaba drošuma un efektivitātes vērtējumu. Lielāku DAS28 uzlabošanu ( $p < 0,001$ ) ar abataceptu un infliksimabu, salīdzinot ar placebo, pēc 6 mēnešiem novēroja placebo kontrolētajā pētījumu daļā; rezultāti abatacepta un infliksimaba grupās bija līdzīgi. ACR atbildes reakcija V pētījumā atbilda DAS28 skalai. Turpmāku uzlabojumu novēroja pēc 12 mēnešu ārstēšanas ar abataceptu. Pēc 6 mēnešiem infekciju izraisītu nevēlamo notikumu sastopamības biežums bija 48,1% (75), 52,1% (86), un 51,8% (57), bet infekciju izraisītu nopietnu nevēlamo notikumu sastopamības biežums bija attiecīgi 1,3% (2), 4,2% (7), un 2,7% (3) abatacepta, infliksimaba un placebo grupās. Pēc 12 mēnešiem infekciju izraisītu nevēlamo notikumu sastopamības biežums bija 59,6% (93), 68,5% (113), bet infekciju izraisītu nopietnu nevēlamo notikumu sastopamības biežums bija attiecīgi 1,9% (3) un 8,5% (14) abatacepta un infliksimaba grupās. Pētījuma atklātajā periodā tika novērtēta abatacepta spēja saglabāt efektivitāti pacientiem, kuri sākotnēji tika randomizēti abatacepta grupā un pacientiem, kuriem ārstēšana ar infliksimabu tika nomainīta uz abataceptu. Pacientiem, kuri turpināja lietot abataceptu, vidējais DAS28 punktu skaita samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo punktu skaitu, 365. dienā (-3,06) saglabājās līdz 729. dienai (-3,34). Pacientiem, kuri sākotnēji saņēma infliksimabu un pēc tam – abataceptu, vidējais DAS28 punktu skaita samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo punktu skaitu, bija 3,29 729. dienā un 2,48 365. dienā.

#### *Pētījums SC-II – abatacepta salīdzinājumā ar adalimumabu*

Tika veikts randomizēts, vienkārši (pētniekam) maskēts līdzvērtības pētījums SC-II, lai pacientiem, kuri nepietiekami reaģē uz metotreksātu, novērtētu vienu reizi nedēļā subkutāni (s.c.), bez



intravenozas (i.v.) piesātinošas devas ievadīta abatacepta drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar katru otro nedēļu subkutāni ievadīta adalimumaba drošumu un efektivitāti (abas zāles lietoja kopā ar MTX pamatterapiju). Primārais mērķa kritērijs liecināja, ka attiecībā uz ACR 20 atbildes reakciju pēc 12 mēnešu ilgas ārstēšanas abas zāles ir līdzvērtīgas (definētā robežvērtība bija 12%) – s.c. abatacepta un s.c. adalimumaba grupā atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 64,8% (206/318) un 63,4% (208/328). Terapeitiskā atšķirība bija 1,8% [95% ticamības intervālā (TI) – 5,6 līdz 9,2], un 24 mēnešu garumā tika novērots līdzīgs atbildes reakcijas sastopamības biežums. Pēc 24 mēnešiem ACR 20 atbildes reakcijas biežums s.c. abatacepta un s.c. adalimumaba grupā bija attiecīgi 69,7% (190/318) un 60,1% (197/328). ACR 50 un ACR 70 atbildes reakcijas sastopamības biežums abatacepta un adalimumaba grupās bija saskanīgs un līdzīgs. Koriģētās vidējās pārmaiņas (standartnovirze jeb SN) salīdzinājumā ar sākotnējo DAS28-CRP pēc 24 mēnešiem bija –2,35 (SN = 0,08) [95% TI – 2,51 līdz –2,19] un –2,33 (SN = 0,08) [95% TI – 2,50 līdz –2,17] attiecīgi s.c. abatacepta un adalimumaba grupā, turklāt laika gaitā šīs pārmaiņas bija līdzīgas. Pēc 24 mēnešiem 50,6% (127/251) [95% TI 44,4 – 56,8] pacientu abatacepta grupā un 53,3% (130/244) [95% TI 47,0 – 59,5] pacientu adalimumaba grupā sasniedza DAS 28 < 2,6. Pēc 24 mēnešiem novērotā stāvokļa uzlabošanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli tika vērtēta, izmantojot HAQ-DI, un s.c. abatacepta un s.c. adalimumaba grupā tā laika gaitā bija līdzīga.

Pēc viena un diviem gadiem tika vērtēts drošums un strukturāli bojājumi. 24 mēnešu garumā kopējais ar nevēlamajām blakusparādībām saistītais drošuma profils abās grupās bija līdzīgs. Pēc 24 mēnešiem nevēlamas blakusparādības tika aprakstītas 41,5% (132/318) ar abataceptu un 50% (164/328) ar adalimumabu ārstēto pacientu. Nopietnas nevēlamas blakusparādības attiecīgajās grupās tika aprakstītas 3,5% (11/318) un 6,1% (20/328) pacientu. Pēc 24 mēnešiem abatacepta lietošana bija pārtraukta 20,8% (66/318) pacientu, bet adalimumaba lietošana tika pārtraukta 25,3% (83/328) pacientu.

SC-II pētījumā tika ziņots, ka nopietnas infekcijas radās 3,8% (12/318) pacientu, kuri tika ārstēti ar abatacepta s.c. injekcijām vienu reizi nedēļā, tomēr zāļu lietošana nebija jāpārtrauc nevienam pacientam, savukārt pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumaba s.c. injekcijām katru otro nedēļu, nopietnas infekcijas radās 5,8% (19/328) gadījumū, un 24 mēnešu laikā zāļu lietošana tika pārtraukta deviņiem pacientiem.

Lokālu injekcijas vietas reakciju sastopamība s.c. abatacepta un s.c. adalimumaba grupā pēc 12 mēnešiem bija attiecīgi 3,8% (12/318) un 9,1% (30/328) ( $p = 0,006$ ), bet pēc 24 mēnešiem – attiecīgi 4,1% (13/318) un 10,4% (34/328). Divus gadus ilgā pētījuma laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar s.c. abataceptu vai s.c. adalimumabu, attiecīgi 3,8% (12/318) un 1,5% (5/328) gadījumū tika aprakstīti viegli vai vidēji smagi autoimūni traucējumi (piemēram, psoriāze, Reino sindroms vai *erythema nodosum*).

*Pētījums SC-III: remisijas inducēšana pacientiem ar RA, kas nav lietojuši metotreksātu*  
Randomizētā un dubultmaskētā pētījumā vērtēja s.c. abataceptu kombinācijā ar metotreksātu (abatacepts + MTX), s.c. abatacepta monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju (MTX grupa) remisijas inducēšanā pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas un remisijas saglabāšanas bez zāļu lietošanas pēc pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas MTX iepriekš nelietojušiem pieaugušiem pacientiem ar vidēji vai izteikti aktīvu agrīnu reimatoīdo artrītu ar sliktiem prognostisko faktoru rādītājiem. Pilnīga zāļu lietošanas pārtraukšana lielākajai daļai pacientu visās trīs grupās (abatacepts ar metotreksātu, tikai abatacepts vai tikai metotreksāts) izraisīja remisijas izzušanu (slimības aktivitātes atjaunošanos; 4. tabula).

**4. tabula. Remisijas biežums pētījuma SC-III zāļu lietošanas perioda beigās un laikā, kad zāles nelieto**

Pacientu skaits	Abatacepts s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacepts s.c. n = 116
<b>Randomizēto pacientu, kam bija inducēta remisija, īpatsvars pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas</b>			
DAS28 remisija <sup>a</sup>	60,9%	45,2%	42,5%
Izredžu attiecība (95% TI), salīdzinot ar MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/P	0,92 (0,55, 1,57)
P vērtība	0,010	N/P	N/P
SDAI klīniska remisija <sup>b</sup>	42,0%	25,0%	29,3%
Prognozējamā atšķirība (95% TI), salīdzinot ar MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/P	4,31 (-7,98, 16,61)
Buleana klīniskā remisija	37,0%	22,4%	26,7%
Prognozējamā atšķirība (95% TI), salīdzinot ar MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/P	4,31 (-7,62, 16,24)
<b>Remisijas fāzē esošo randomizēto pacientu īpatsvars pēc 12 mēnešiem un pēc 18 mēnešiem (6 mēnešus pēc pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas)</b>			
DAS28 remisija <sup>a</sup>	14,8%	7,8%	12,4%
Izredžu attiecība (95% TI), salīdzinot ar MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/P	2,04 (0,81, 5,14)
P vērtība	0,045	N/P	N/P

<sup>a</sup> DAS28-definēta remisija (DAS28-CRP < 2,6)

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

Pētījumā SC-III drošuma rādītāji visās trīs ārstēšanas grupās (abatacepta + MTX, abatacepta monoterapijas, MTX grupā) bija kopumā līdzīgi. 12 mēnešus ilgajā ārstēšanas periodā blakusparādības novēroja attiecīgi 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) un 44,0% (51/116) pacientu, bet būtiskas blakusparādības novēroja 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) un 0,9% (1/116) pacientu. Būtiskas infekcijas novēroja 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) un 0% (0/116) pacientu.

#### Atbildes reakcijas rentgenogrāfiska izmeklēšana

Divu gadu garumā II un VI pētījumā rentgenogrāfiski tika vērtēti strukturālie locītavu bojājumi. Rezultāti tika noteikti, izmantojot *Genant* modificēto kopējo Šarpa skalu (TSS - *total Sharp score*) un tās sastāvdaļas - erozijas un locītavas spraugas sašaurināšanās (JSN - *joint space narrowing*) skalas.

II pētījumā sākuma vidējais TSS bija 31,7 ar abataceptu ārstēto pacientu grupā un 33,4 ar placebo ārstēto pacientu grupā. Pēc 12 ārstēšanas mēnešiem abatacepts/metotreksāts samazināja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar placebo/metotreksātu, kā tas parādīts 5. tabulā. Pacientiem, kuri bija randomizēti abatacepta grupā, strukturālo bojājumu progresēšana otrajā gadā bija ievērojami lēnāka nekā pirmajā gadā ( $p < 0,0001$ ). Visas personas, kas piedalījās ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā pēc 1 gadu ilgās dubultklās ārstēšanas, saņēma abatacepta terapiju, un rentgenogrāfiskā progresēšana tika pētīta līdz 5. gadam. Datu analīzei tika izmantota novērojošā analīze, izmantojot vidējās kopējās punktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar iepriekšējo ikgadējo vizīti. Pacientiem, kuri sākotnēji tika randomizēti abatacepta plus MTX grupā un placebo plus MTX grupā, vidējās izmaiņas bija attiecīgi 0,41 un 0,74, salīdzinot 1. gadu ar 2. gadu ( $n = 290, 130$ ), 0,37 un 0,68, salīdzinot 2. gadu ar 3. gadu ( $n = 293, 130$ ), 0,34 un 0,43, salīdzinot 3. gadu ar 4. gadu ( $n = 290, 128$ ), un 0,26 un 0,29 ( $n = 233, 114$ ), salīdzinot 4. gadu ar 5. gadu.

**5. tabula. Vidējās rentgenogrāfiskās izmaiņas II pētījumā 12 mēnešos**

Rādītājs	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P vērtība <sup>a</sup>
Kopējā Šarpa skala	1,21	2,32	0,012
Eroziju skala	0,63	1,14	0,029
JSN skala	0,58	1,18	0,009

<sup>a</sup> Pamatojoties uz neparametriskām analīzes metodēm.

VI pētījumā vidējās TSS izmaiņas pēc 12 mēnešiem bija būtiski mazākas pacientiem, kuri saņēma abataceptu plus metotreksātu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma metotreksātu plus placebo. Pēc 12 mēnešiem progresēšanu nenovēroja (TSS ≤ 0) 61% (148/242) pacientu, kuri ārstēšanā saņēma abataceptu plus metotreksātu, un 53% (128/242) pacientu, kuri ārstēšanā saņēma metotreksātu plus placebo. Strukturālo bojājumu progresēšana bija mazāka pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu abatacepta plus metotreksāta terapiju (24 mēnešus), salīdzinot ar pacientiem, kuri sākotnēji bija saņēmuši metotreksātu plus placebo (12 mēnešus) un pēc tam nākamajos 12 mēnešus – abataceptu plus metotreksātu. No pacientiem, kuri tika iekļauti atklātajā 12 mēnešu pētījumā, progresiju nenovēroja 59% (125/213) pacientu, kuri saņēma nepārtrauktu abatacepta plus metotreksāta terapiju, un 48% (92/192) pacientu, kuri sākotnēji bija saņēmuši metotreksātu, kas pēc tam tika nomainīts uz kombināciju ar abataceptu.

Pētījumā SC-III ar MR metodi vērtēja strukturālus locītavu bojājumus. Abatacepta + MTX grupā strukturālie bojājumi progresēja mazāk nekā MTX grupā; par to liecina vidējās ārstēšanas atšķirības, salīdzinot abatacepta + MTX grupu un MTX grupu (6. tabula).

**6. tabula. Strukturāls un iekaisuma stāvokļa MR novērtējums pētījumā SC-III**

Vidējās ārstēšanas atšķirības starp s.c. abatacepta+MTX grupu un MTX grupu pēc 12 mēnešiem (95% TI)\*

MR eroziju vērtība	-1,22 (-2,20, -0,25)
MR osteīta/kaulu tūskas indeksa vērtība	-1,43 (-2,68, -0,18)
MRI sinovīta indeksa vērtība	-1,60, (-2,42, -0,78)

\* n = 119 s.c. abatacept + MTX; n = 116 MTX

#### Fizisko funkciju atbildes reakcija

Fizisko funkciju uzlabošanās noteica, izmantojot veselības stāvokļa novērtējuma aptaujas invaliditātes indeksu (HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index) II, III, IV, V un VI pētījumā un modificēto HAQ-DI – I pētījumā. Rezultāti no II, III un VI pētījuma atainoti 7. tabulā.

7. tabula. Fizisko funkciju uzlabošanās kontrolētos pētījumos

	Iepriekš nav saņēmuši metotreksātu (MTX)		Neatbilstoša atbildes reakcija uz metotreksātu		Neatbilstoša atbildes reakcija uz TNF inhibitoru	
	VI pētījums		II pētījums		III pētījums	
HAQ <sup>c</sup> invaliditātes indekss	Abatacepta <sup>a</sup> +MTX	Placebo +MTX	Abatacepta <sup>a</sup> +MTX	Placebo +MTX	Abatacepta <sup>a</sup> +DMARD <sup>b</sup>	Placebo +DMARDs <sup>b</sup>
Sākuma rādītājs (vidējais)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Vidējā uzlabošanās, salīdzinot ar sākuma rādītāju						
6. mēnesis	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. mēnesis	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>
Pacientu īpatsvars ar klīniski nozīmīgu uzlabošanos <sup>d</sup>						
6. mēnesis	72% <sup>†</sup>	63%	61%***	45%	47%***	23%
12. mēnesis	72% <sup>†</sup>	62%	64%***	39%	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>

\*\*\* p < 0,001, abatacepta, salīdzinot ar placebo.

† p < 0,05, abatacepta plus MTX, salīdzinot ar MTX plus placebo.

<sup>a</sup> Nemainīgas devas aptuveni 10 mg/kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

<sup>b</sup> Vienlaikus lietotie DMARDs ir viens vai vairāki no šādiem: metotreksāts, hlorhinīns/hidroksihlorhinīns, sulfasalazīns, lefunomīds, azatiopīns, zelts un anakinra.

<sup>c</sup> *Health Assessment Questionnaire*; 0 = vislabākais, 3 = vissliktākais; 20 jautājumi; 8 kategorijas: ģērbšanās un ar to saistītās aktivitātes, piecelšanās, ēšana, pastaigas, higiēna, stiepšanās, satvēriens un citas aktivitātes.

<sup>d</sup> HAQ-DI samazināšanās par ≥ 0,3 vienībām no sākuma rādītāja.

<sup>e</sup> Pēc 6 mēnešiem pacientiem tika dota iespēja piedalīties atklātajā pētījumā.

II. pētījumā pacientiem ar klīniski nozīmīgu uzlabošanos pēc 12 mēnešiem, 88% atbildes reakcija saglabājās pēc 18 mēnešiem un 85% atbildes reakcija saglabājās pēc 24 mēnešiem. I, II, III un VI pētījuma atklātajā daļā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās attiecīgi 7 gadus, 5 gadus, 5 gadus un 2 gadus.

Pētījumā SC-III abatacepta+ MTX grupā, salīdzinot ar MTX grupu, pēc 12 mēnešiem bija lielāks tādu pacientu īpatsvars, kam bija atbildes reakcija pēc HAQ, kas liecina par klīniski nozīmīgu fizisko funkciju uzlabojumu (sākotnējās HAQ-DI indeksa vērtības samazinājums par ≥ 0,3; attiecīgi 65,5% salīdzinot ar 44,0%; ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar MTX grupu, bija 21,6% [95% TI: 8,3, 34,9]).

#### Ar veselību saistīti iznākumi un dzīves kvalitāte

Ar veselību saistītu dzīves kvalitāti vērtēja ar SF-36 aptaujas palīdzību pēc 6 mēnešiem I, II un III pētījumā un pēc 12 mēnešiem I un II pētījumā. Šajos pētījumos klīniski un statistiski nozīmīgu uzlabošanos novēroja abatacepta grupā, salīdzinot ar placebo grupu, visās 8 SF-36 sfērās (4 fiziskās sfēras: fiziskās funkcijas, fiziskās funkcijas nozīme, sāpes organismā, vispārējā veselība; un 4 garīgās sfēras: vitalitāte, sociālā funkcija, emocionālais stāvoklis, garīgā veselība), kā arī fizisko elementu summā (FES) un garīgo elementu summā (GES). VI pētījumā pēc 12 mēnešiem novēroja gan FES,

gan GES uzlabošanas abatacepta plus metotreksāta grupā, salīdzinot ar metotreksāta plus placebo grupu, un tā saglabājās 2 gadus.

#### VII pētījums: abatacepta drošums pacientiem, kuriem abatacepts nozīmēts pēc TNF inhibitora izdalīšanās no organisma vai, nesagaidot to

Pacientiem ar aktīvu RA, kuriem novēroja neatbilstošu atbildes reakciju pret iepriekšēju (izdalīšanās periods vismaz 2 mēneši; n = 449) vai pašreizēju (bez izdalīšanās perioda; n = 597) TNF inhibitora terapiju, tika veikts atklāts abatacepta pētījums uz ne-bioloģiska DMARD terapijas fona (VII pētījums). Galvenais rezultāts, nevēlamu blakusparādību, nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības biežums un terapijas pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ 6 terapijas mēnešos bija līdzīga pacientiem, kuri iekļaušanas brīdī lietoja TNF inhibitoru un pacientiem, kuri to bija lietojuši pirms iekļaušanas, līdzīgs bija arī nopietno infekciju sastopamības biežums.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums pieaugušajiem psoriātiskā artrīta gadījumā

Abatacepta efektivitāte un drošums tika novērtēts divos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos (PsA-I un PsA-II pētījumi) pieaugušiem pacientiem, vecumā no 18 gadiem un vecākiem. Pacientiem bija aktīvs PsA ( $\geq 3$  pietūkušas locītavas un  $\geq 3$  jutīgas locītavas), neraugoties uz iepriekšēju ārstēšanu ar DMARD terapiju, un bija viens apstiprināts psoriātisks ādas bojājums vismaz 2 cm diametrā.

PsA-I pētījumā 170 pacienti saņēma placebo vai abataceptu intravenozi 1., 15., 29. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām, pēc tam dubultaklā veidā 24 nedēļas, kam sekoja atklāta abatacepta 10 mg/kg intravenoza lietošana ik pēc 28 dienām. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai abatacepta 3 mg/kg, 10 mg/kg vai divas devas pa 30 mg/kg, kam sekoja 10 mg/kg bez pārtraukuma 24 nedēļas, kam sekoja atklātā abatacepta 10 mg/kg intravenoza lietošana katru mēnesi. Pētījuma laikā pacientiem tika atļauts vienlaicīgi saņemt stabilu devu metotreksāta, zemas devas kortikosteroīdus (ekvivalents līdz  $\leq 10$  mg prednizona) un/vai nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus.

PsA-II pētījumā 424 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai dubultaklā veidā 24 nedēļas saņemtu iknedēļas placebo subkutāni vai 125 mg abatacepta devu bez piesātinošas devas, kam sekoja atklāta abatacepta 125 mg subkutāna lietošana katru nedēļu. Pētījuma laikā pacientiem tika atļauts vienlaicīgi saņemt stabilu devu metotreksāta, sulfasalazīna, leflunomīda, hidroksihlorhinīna, mazas devas kortikosteroīdus (līdzvērtīgi  $\leq 10$  mg prednizona) un/vai NSAID. Pacientiem, kuri nebija sasnieguši vismaz 20% uzlabošanas no sākotnējā stāvokļa attiecībā uz pietūkušu un jutīgu locītavu skaitu, 16. nedēļā tika pārcelti uz atklātu 125 mg abatacepta subkutānu lietošanu katru nedēļu.

Primārais mērķa kritērijs gan PsA-I, gan PsA-II pētījumā bija pacientu daļa, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. nedēļā (169. dienā).

#### Klīniskā atbildes reakcija

##### *Pazīmes un simptomi*

Pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20, 50, vai 70 atbildes reakciju uz ieteicamo abatacepta devu PsA-I (10 mg/kg intravenozi) un PsA II (125 mg subkutāni) pētījumos, ir atspoguļoti zemāk esošajā 8. tabulā.

**8. tabula. Pacientu īpatsvars (%), kuriem PsA-I un PsA-II pētījumā novēroja ACR atbildes reakcijas 24. nedēļā**

	PsA-I <sup>a</sup>			PsA-II <sup>b,c</sup>		
	Abatacepts 10 mg/kg i/v N = 40	Placebo N = 42	Prognozējamā atšķirība (95% TI)	Abatacepts 125 mg s.c. N = 213	Placebo N = 211	Prognozējamā atšķirība (95% TI)
<b>ACR 20</b>	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4; 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7; 25,6)
<b>ACR 50</b>	25,0%	2,4%	22,7 (8,6; 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1; 13,7)
<b>ACR 70</b>	12,5%	0%	12,5 (2,3; 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5; 8,9)

\* P < 0,05 salīdzinot ar placebo, p vērtības netika vērtētas ACR 50 un ACR 70.

<sup>a</sup> 37% pacientu iepriekš tika ārstēti ar TNF inhibitoru.

<sup>b</sup> 61% pacientu iepriekš tika ārstēti ar TNF inhibitoru.

<sup>c</sup> Pacienti, kuriem bija mazāk nekā 20% uzlabošanās attiecībā uz jutīgu vai pietūkušu locītavu skaitu, 16. nedēļā atbilda izslēgšanas kritērijiem un tika uzskatīti, ka viņiem nav atbildes reakcijas.

Ievērojami lielāks pacientu īpatsvars sasniedza ACR 20 atbildes reakciju pēc ārstēšanas ar abataceptu 10 mg/kg ievadītu intravenozi PsA-I vai 125 mg ievadītu subkutāni PsA-II, salīdzinot ar placebo 24. nedēļā visā pētījuma populācijā. Lielāka ACR 20 atbildes reakcija tika novērota ar abataceptu, salīdzinot ar placebo, neatkarīgi no iepriekšējas TNF inhibitora terapijas abos pētījumos. Mazākajā PsA-I pētījumā ACR 20 atbildes reakcija ar intravenozi ievadītu abataceptu 10 mg/kg, salīdzinot ar placebo pacientiem, kas iepriekš nebija saņēmuši TNF inhibitoru, bija attiecīgi 55,6%, salīdzinot ar 20,0%, un pacientiem, kas iepriekš bija saņēmuši TNF inhibitoru, bija attiecīgi 30,8%, salīdzinot ar 16,7%. PsA-II pētījumā ACR 20 atbildes reakcija ar subkutāni ievadītu abataceptu 125 mg, salīdzinot ar placebo pacientiem, kas iepriekš nebija saņēmuši TNF inhibitoru, bija attiecīgi 44,0%, salīdzinot ar 22,2% (21,9 [8,3; 35,6], prognozējamā atšķirība [95% TI]), un pacienti, kas iepriekš bija saņēmuši TNF inhibitoru, bija attiecīgi 36,4%, salīdzinot ar 22,3% (14,0 [3,3; 24,8], prognozējamā atšķirība [95% TI]).

Lielāka ACR 20 atbildes reakcija PsA-II pētījumā tika novērota ar subkutāni ievadītu abataceptu 125 mg, salīdzinot ar placebo, neatkarīgi no vienlaikus esošas ne-bioloģiskās DMARD ārstēšanas. ACR 20 atbildes reakcija ar subkutāni ievadītu abataceptu 125 mg, salīdzinot ar placebo pacientiem, kuri nelietoja ne-bioloģiskās DMARD, bija attiecīgi 27,3%, salīdzinot ar 12,1%, (15,15 [1,83; 28,47], prognozējamā atšķirība [95% TI]), un pacientiem, kuri lietoja ne-bioloģisko DMARD, bija attiecīgi 44,9%, salīdzinot ar 26,9%, (18,00 [7,20; 28,81], prognozējamā atšķirība [95% TI]). Klīniskās atbildes reakcijas nemainījās vai turpināja uzlaboties līdz vienam gadam PsA-I un PsA-II pētījumos.

### Strukturālā atbildes reakcija

24. nedēļā PsA-II pētījumā radiogrāfiski ne-progresējošo īpatsvars ( $\leq 0$  izmaiņas no sākotnējā stāvokļa) kopējā PsA-modificētā SHS uz rentgenstariem bija lielāks, lietojot abataceptu 125 mg subkutāni (42,7%), salīdzinot ar placebo (32,7%), (10,0 [1,0; 19,1] prognozējamā atšķirība [95% TI]).

### Fizisko funkciju atbildes reakcija

PsA-I pētījumā pacientu īpatsvars ar  $\geq 0,30$  samazinājumu no sākotnējā rādītāja HAQ-DI skalā bija 45,0%, lietojot abataceptu intravenozi, salīdzinot ar 19,0% lietojot placebo (26,1 [6,8; 45,5], prognozējamā atšķirība [95% TI]) 24. nedēļā. PsA-II pētījumā pacientu īpatsvars ar vismaz  $\geq 0,35$  samazinājumu no sākotnējā rādītāja HAQ-DI bija 31,0% abatacepta pacientu, salīdzinot ar 23,7% placebo (7,2 [-1,1; 15,6], prognozējamā atšķirība [95% TI]). Uzlabošanās HAQ-DI skalā tika saglabāta vai uzlabota līdz 1 gadam, turpinot abatacepta terapiju gan PsA-I, gan PsA-II pētījumos.

Vairāk nekā 24 nedēļu dubultmaskētā perioda laikā ar abatacepta terapiju nenovēroja būtiskas izmaiņas attiecībā uz PASI rādītājiem. Pacientiem, kurus iekļāva divos PsA pētījumos, bija viegla vai

vidēji smaga psoriāze ar vidējo PASI rādītāju 8,6 PsA-I pētījumā un 4,5 PsA-II pētījumā. PsA-I pētījumā pacientu īpatsvars, kas sasniedza PASI 50 atbildes reakciju, bija 28,6% ar abataceptu, salīdzinot ar 14,3% placebo (14,3 [-15,3; 43,9], prognozējamā atšķirība [95% TI]), un pacientu īpatsvars, kas sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, bija 14,3% ar abataceptu, salīdzinot ar 4,8% placebo (9,5 [-13,0; 32,0], prognozējamā atšķirība [95% TI]). PsA-II pētījumā pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 50 atbildes reakciju, bija 26,7% ar abataceptu, salīdzinot ar 19,6% placebo (7,3 [-2,2; 16,7], prognozējamā atšķirība [95% TI]), un pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, bija 16,4% ar abataceptu, salīdzinot ar 10,1%, lietojot placebo (6,4 [-1,3; 14,1], prognozējamā atšķirība [95% TI]).

### Bērni ar juvenīlā idiopātiskā artrīta poliartikulāro formu

Pētījumā tika iekļauti bērni un pusaudži ar vidēji smagu vai smagu aktīvu pJIA vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar nepietiekošu atbildes reakciju pēc vismaz viena DMARD, kas varēja ietvert bioloģiskos medikamentus, lietošanas vai tā nepanesību. Abatacepta intravenozas lietošanas drošums un efektivitāte tika izvērtēta trīsdaļīgā pētījumā. A periods bija 4 mēnešus ilgs atklāts ievadperiods, kura dizains bija veidots tā, lai ierosinātu ACR Pedi 30 atbildes reakciju. Pacienti, kuri A perioda beigās sasniedza vismaz ACR Pedi 30 līmeņa atbildes reakciju, tika randomizēti dubultaklajā terapijas atcelšanas fāzē (B periods) un 6 mēnešus vai līdz pJIA uzliesmojumam, atbilstoši pētījuma definīcijai, saņēma vai nu abataceptu, vai placebo. Ja vien pacients nepārtrauca piedalīšanos drošuma apsvērumu dēļ, visiem pacientiem, kas pabeidza B periodu vai kuriem šā perioda laikā novēroja uzliesmojumu, vai kuriem nenovēroja atbildes reakciju A periodā, piedāvāja piedalīties C periodā – atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā tika izvērtēts ilgstošas lietošanas drošums un efektivitāte.

A periodā visi pacienti 1., 15., 29., 57. un 85. dienā saņēma 10 mg/kg abatacepta un tika izvērtēti 113. dienā. A perioda laikā 74% lietoja metotreksātu (vidējā deva, uzsākot pētījumu, 13,2 mg/m<sup>2</sup>/nedēļā), tādējādi A periodā 26% pacientu saņēma abatacepta monoterapiju. 57 (30%) no 190 pacientiem, kas tika iekļauti pētījumā, iepriekš ārstēšanā bija saņēmuši TNF inhibitora terapiju.

Pacienti, kuri A perioda beigās sasniedza ACR Pedi 30 līmeņa atbildes reakciju, tika randomizēti B periodā – dubultklājā terapijas atcelšanas fāzē, lai 6 mēnešus vai līdz JIA uzliesmojumam saņemtu vai nu abataceptu, vai placebo.

Uzliesmojums tika definēts šādi:

- vismaz 3 no 6 galveno pJIA rādītāju pasliktināšanās par  $\geq 30\%$ ;
- ne vairāk kā 1 no 6 galveno pJIA rādītāju uzlabošanās par  $\geq 30\%$ ;
- ja uzliesmojuma definēšanai tika izmantots Ārsta vai vecāku vispārējais novērtējums (*Physician or Parent Global Assessment*), vajadzēja novērot pasliktināšanos par  $\geq 2$  cm (iespējams līdz 10 cm);
- ja uzliesmojuma definēšanai tika izmantots aktīvo locītavu vai locītavu ar ierobežotu kustību amplitūdu skaits, vajadzēja novērot pasliktināšanos  $\geq 2$  locītavās.

Vidējais pētījumā iekļauto pacientu vecums bija 12,4 gadi, vidējais slimības ilgums – 4,4 gadi. Pacientiem slimība bija aktīvā fāzē, vidējais aktīvo locītavu skaits sākuma stāvoklī bija 16 un vidēji 16 locītavām tika konstatēts kustību zudums; novēroja paaugstinātu C reaktīvā proteīna (CRP) koncentrāciju (vidēji 3,2 mg/dl) un palielinātu EGĀ (vidēji 32 mm/h). Slimības sākumā novērotie JIA apakštīpi bija šādi: oligoartikulārais tips (16%), poliartikulārais tips (64%; 20% no visiem gadījumiem konstatēja pozitīvu reimatoīdo faktoru) un sistēmiskais tips (20%).

170 no 190 iekļautajiem pacientiem pabeidza A periodu, 65% (123/190) sasniedza ACR Pedi 30 līmeņa atbildes reakciju un 122 tika randomizēti B periodā. Atbildes reakcijas bija līdzīgas visos pētītajos pJIA apakštīpos, kā arī pacientiem, kuri lietoja metotreksātu vai nelietoja to. No 133 (70%) pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši TNF inhibitora terapiju, 101 (76%) sasniedza vismaz ACR Pedi 30 līmeņa atbildes reakciju, no 57 pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši TNF inhibitora terapiju, 22 (39%) sasniedza vismaz ACR Pedi 30 līmeņa atbildes reakciju.

B periodā pacientiem, kas tika randomizēti placebo grupā, laiks līdz slimības uzliesmojumam bija ievērojami īsāks nekā tiem, kas tika randomizēti abatacepta grupā (primārais mērķa kritērijs,  $p = 0,0002$ ; log-rank tests). B periodā uzliesmojumu novēroja daudz vairāk placebo grupas pacientiem (33/62; 53%) nekā tiem, kas turpināja lietot abataceptu (12/60; 20%; Hī kvadrāta  $p < 0,001$ ). Slimības uzliesmojuma risks pacientiem, kuri turpināja lietot abataceptu, bija par vienu trešdaļu mazāks nekā tiem, kuri ārstēšanā saņēma placebo (riska attiecība = 0,31; 95% TI 0,16, 0,59).

Vairums B periodā randomizēto pacientu tika iekļauti C periodā (58/60 abatacepta lietotāji B periodā; 59/62 placebo lietotāji B periodā), kā arī 36 no 47 A perioda pacientiem, kuriem nenovēroja atbildes reakciju (kopējais pacientu skaits  $n = 153$ ).

Atbildes reakcijas rādītāji A perioda beigās, B perioda beigās un pēc 5 gadu ekspozīcijas C periodā ir apkopots 9. tabulā:

**9. tabula. JIA poliartikulārās formas pacientu īpatsvars (%), kuriem novēroja ACR atbildes reakcijas vai neaktīvu slimību**

	A perioda beigās (113. diena)	B perioda beigās <sup>a</sup> (169. diena)		C periods <sup>b</sup> (1765. diena)		
	Abatacepts	Abatacepts	Placebo	Abatacepta grupa B periodā	Placebo grupa B periodā	Pacienti bez atbildes reakcijas A periodā
	$n = 190$	$n = 58$	$n = 59$	$n = 33$	$n = 30$	$n = 13$
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
Neaktīva slimība	Nav novērtēts	31	10	52	33	31

<sup>a</sup> 169. dienas pēdējais novērtējums attiecināts uz turpmāko periodu (LOCF – Last Observation Carried Forward) pacientiem, kas tika ārstēti C periodā.

<sup>b</sup> Kā novērots

C perioda 1765. dienas dalībnieki ietvēra 33 no 58 B perioda abatacepta lietotājiem, 30 no 59 B perioda placebo lietotājiem un 13 no 36 A perioda pacientiem, kuriem nenovēroja atbildes reakciju. Vidējais abatacepta terapijas ilgums C periodā bija 1815 dienas (diapazons no 57–2415 dienām; gandrīz 61 mēnesis). Simts divi (67%) subjekti saņēma vismaz 1080 dienas (~ 36 mēneši) ilgu abatacepta terapiju. Visi pacienti saņēma vismaz 4 mēnešus ilgu ārstēšanu ar abataceptu iepriekšējā atklātā A periodā.

Abatacepts pacientiem ar pJIA pētīts arī, lietojot subkutāni ievadāmo zāļu formu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem, kuriem bija vidēji smagas līdz smagas pakāpes aktīvs pJIA un kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija pēc vismaz viena DMARD, kas varēja ietvert bioloģiskās zāles, lietošanas vai tā nepanesība. Abatacepta drošums un efektivitāte notiekošajā s.c. pētījumā bija atbilstoši abatacepta i.v. pētījumā novērotajiem rezultātiem (pilnu pētījuma aprakstu un rezultātus lūdzam skatīt ORENCIA šķīduma injekcijām pilnšīrcē zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā),

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Reimatoīdais artrīts pieaugušajiem

Pēc vairākām intravenozām infūzijām reimatoīdā artrīta pacientiem (1., 15., 30. dienā un pēc tam katru 4 nedēļu) abatacepta farmakokinētikas pētījumos novēroja devai proporcionālu  $C_{max}$  un AUC palielināšanos, ievadot devas robežās no 2 mg/kg līdz 10 mg/kg. Pie devas 10 mg/kg vidējais



terminālais eliminācijas pusperiods bija 13,1 diena, robežās no 8 līdz 25 dienām. Vidējais izkļedes tilpums (V<sub>ss</sub>) bija 0,07 l/kg un robežās no 0,02 līdz 0,13 l/kg. Sistēmiskais klīrenss bija aptuveni 0,22 ml/st/kg. Vidējā līdzsvara koncentrācija bija aptuveni 25 µg/ml un vidējā C<sub>max</sub> koncentrācija bija aptuveni 290 µg/ml. Reimatoīdā artrīta pacientiem, turpinot atkārtotu ārstēšanu un katru mēnesi ievadot 10 mg/kg devu, abatacepta sistēmisko akumulāciju nenovēroja.

Populācijas farmakokinētikas analīzēs novēroja abatacepta klīrensa paaugstināšanās tendenci palielinoties ķermeņa masai. Vecums un dzimums (koriģēts atkarībā no ķermeņa masas) klīrensu neietekmēja. Netika konstatēts, ka NPL, kortikosteroīdi un TNF inhibitori ietekmētu abatacepta klīrensu. Netika veikti pētījumi, lai novērtētu nieru vai aknu darbības traucējumu ietekmi uz abatacepta farmakokinētiku.

### Psoriātiskais artrīts pieaugušajiem

PsA-I pacienti tika randomizēti, lai intravenozi saņemtu placebo vai abataceptu 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) vai divas devas pa 30 mg/kg, kurai seko 10 mg/kg (30/10 mg/kg), 1. 15., 29. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām. Šajā pētījumā abatacepta līdzsvara koncentrācija bija saistīta ar devu. Ģeometriskā vidējā (CV%) c<sub>min</sub> 169. dienā bija 7,8 µg/ml (56,3%) attiecībā uz 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8%) attiecībā uz 10/10 mg/kg, un 26,6 µg/ml (39,0%) attiecībā uz 30/10 mg/kg terapiju.

PsA-II pētījumā, ik nedēļu subkutāni ievadot 125 mg abatacepta, abatacepta līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 57. dienā ar ģeometrisko vidējo (CV%) c<sub>min</sub> diapazonā no 22,3 (54,2%) līdz 25,6 (47,7%) mcg/ml attiecīgi no 57 līdz 169. dienai.

Saskaņā ar agrāk novērotiem rezultātiem RA pacientiem populācijas farmakokinētikas analīzes attiecībā uz abataceptu PA pacientiem atklāja abatacepta klīrensa paaugstināšanās tendenci, palielinoties ķermeņa masai (l / h).

### Pediatrikā populācija

Veicot abatacepta seruma koncentrāciju populācijas farmakokinētisko analīzi 6 līdz 17 gadus veciem pacientiem ar pJIA pēc 10 mg/kg abatacepta intravenozas ievadīšanas, tika konstatēts, ka pret sākotnējo ķermeņa svaru normalizētais abatacepta klīrenss bija augstāks pJIA pacientiem (0,4 ml/h/kg 40 kg smagam bērnam) salīdzinājumā ar pieaugušiem reimatoīdā artrīta pacientiem. Tipiski izkļedes tilpuma un eliminācijas pusperioda rādītāji 40 kg smagam bērnam bija attiecīgi 0,12 l/kg un 11,4 dienas. Tā kā pret ķermeņa svaru normalizētais klīrenss un izkļedes tilpums pJIA pacientiem ir lielāks, paredzētā un konstatētā abatacepta sistēmiskā ekspozīcija bija mazāka nekā pieaugušajiem, piemēram, noteiktā vidējā maksimālā (diapazons) un stabilā koncentrācija bija attiecīgi 204 (66 līdz 595) µg/ml un 10,6 (0,15 līdz 44,2) µg/ml pacientiem, kas svēra mazāk nekā 40 kg, un attiecīgi 229 (58 līdz 700) µg/ml un 13,1 (0,34 līdz 44,6) µg/ml pacientiem, kas svēra 40 kg vai vairāk.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Virknē *in vitro* pētījumu netika konstatēta abatacepta mutagenitāte vai klastogenitāte. Kancerogenitātes pētījumā pelēm novēroja palielinātu ļaundabīgo limfomu un krūts dziedera (mātītēm) audzēju gadījumu skaitu. Novērotais limfomu un krūts dziedera audzēju skaita pieaugums ar abataceptu ārstētajām pelēm varētu būt saistīts attiecīgi ar murīna leukēmijas vīrusa kontroles un peļu krūts audzēja vīrusa kontroles samazināšanos ilgstošas imūnmodulācijas gadījumā. Vienu gadu ilgos toksicitātes pētījumos Makaka sugas pērtiķiem abatacepts neizraisīja nozīmīgu toksicitāti. Novēroja atgriezenisku farmakoloģiskus efektus, kas bija neliela pārejoša seruma IgG samazināšanās un neliels līdz izteikts limfoido šūnu izsīkums dīgļa centros liesā un/vai limfmezglos. Pētījuma laikā netika konstatētas limfomas vai preneoplastiskas morfoloģiskās izmaiņas, neskatoties uz to, ka tika konstatēta limfokriptovīrusa klātbūtne, kas izraisa šāda veida bojājumus mērķaķīiem ar nomāktu imūno sistēmu. Šo datu nozīme attiecībā uz abatacepta klīnisko lietošanu nav zināma.

Abatacepts neizraisīja nevēlamu iedarbību uz žurku tēviņu vai mātišu auglību. Tika veikti embrija/augļa attīstības pētījumi pelēm, žurkām un trušiem, ievadot abatacepta devas, kas līdz pat 20 un 30 reizēm pārsniedza 10 mg/kg devas cilvēkam, un dzīvnieku pēcnācējiem netika novērota nevēlama iedarbība. Žurkām un trušiem abatacepta iedarbība 29 reizes pārsniedza 10 mg/kg devu cilvēkam, vērtējot pēc AUC. Abatacepts šķērso placentāro barjeru žurkām un trušiem. Pre- un postnatālās attīstības pētījumos ar abataceptu žurkām, kur žurku mātītēm ievadīja devas līdz 45 mg/kg, kas 3 reizes pārsniedza 10 mg/kg devu cilvēkiem, vērtējot pēc AUC, nevēlamu iedarbību uz žurku mazuliem nenovēroja. Ievadot 200 mg/kg devas, kas 11 reizes pārsniedza 10 mg/kg devu cilvēkiem, vērtējot pēc AUC, novēroja nelielas izmaiņas imūnās sistēmas funkcijā (sieviešu dzimtes mazuliem 9 reizes pieauga vidējā no T šūnām atkarīgā antivielu atbildes reakcija, un 1 sieviešu dzimtes mazulim [šīs devas iedarbību vērtēja 10 vīriešu dzimtes un 10 sieviešu dzimtes mazuliem] bija vairogdziedzera iekaisums).

#### Neklīniskie pētījumi, kas attiecas uz lietošanu bērniem

Pētījumos žurkām, kas saņēma abataceptu, tika konstatētas imūnās sistēmas patoloģijas, tai skaitā neliels letālu infekciju sastopamības biežums (jaunām žurkām). Turklāt, gan jaunām, gan pieaugušām žurkām, kas saņēma abataceptu, bieži novēroja vairogdziedzera un aizkuņģa dziedzera iekaisumu. Jaunās žurkas sķīta vairāk uzņēmīgas pret limfocitāru vairogdziedzera iekaisumu. Pētījumos pieaugušām pelēm un pērtiķiem līdzīgi gadījumi netika konstatēti. Iespējams, ka paaugstināta uzņēmība pret oportūnistiskajām infekcijām, ko novēroja jaunām žurkām, ir saistīta ar abatacepta iedarbību pirms imūnās sistēmas atmiņas atbildes reakciju izveidošanās. Nav zināma šo rezultātu nozīme cilvēkiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Maltoze

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts

Nātrija hlorīds

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. ORENCIA infūziju nedrīkst ievadīt kopā ar citām zālēm caur vienu infūzijas sistēmu.

ORENCIA ievadīšanai NEDRĪKST izmantot šļirces, kas satur silikonu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

3 gadi

#### Pēc izšķīdināšanas

Ir pierādīts, ka zāles ir ķīmiski un fizikāli stabilas 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C. No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums jāatšķaida nekavējoties.

#### Pēc atšķaidīšanas

Ja sagatavotais šķīdums tiek nekavējoties atšķaidīts, atšķaidītais infūziju šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 24 stundas 2°C - 8°C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties.

#### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Flakons (15 ml I klases stikls) ar aizbāzni (halobutilgumija) un noņemamu vāciņu (alumīnija).

Iepakojums pa 1 flakonam un vienai silikonu nesaturošai šļircei (polietilēns) un vairāku vienību iepakojumi ar 2 vai 3 flakoniem un attiecīgi 2 vai 3 silikonu nesaturošām šļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana un atšķaidīšana jāveic, ievērojot labas prakses noteikumus, īpaši attiecībā uz aseptiskajiem apstākļiem.

##### Sagatavošana

1. Noteikt devu un nepieciešamo ORENCIA flakonu skaitu (skatīt 4.2. apakšpunktu).
2. Aseptiskos apstākļos izšķīdināt katra flakona saturu ar 10 ml ūdeni injekcijām, izmantojot **katram flakonam pievienoto šļirci, kas nesatur silikonu** (skatīt 6.2. apakšpunktu), un 18.-21. izmēra adatu.
  - No flakona noņemt vāciņu un flakona kakliņu noslaucīt ar spirta salveti.
  - Caur gumijas aizbāžņa centru iedurt šļirces adatu flakonā un ūdens injekcijas strūklu vērst gar stikla flakona sienu.
  - Nelietot flakonu, ja tajā nav vakuuma.
  - Pēc tam, kad flakonā injicēti 10 ml ūdens injekcijām, šļirce un adata no flakona jāizvelk.
  - Lai samazinātu putu veidošanos ORENCIA šķīdumā, flakonu uzmanīgi jāpagroza, līdz viss tā saturs pilnībā izšķīst. **Nedrīkst sakratīt.** Jāizvairās no ilgstošas vai spēcīgas kratīšanas.
  - Līdz pilnīgai pulvera izšķīdināšanai flakona ventilācijai jāizmanto adata, lai izkļiedētu putas, kas varētu būt izveidojušās.
  - Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam. Nedrīkst lietot, ja šķīdumā ir neizšķīdušas daļiņas, tas ir mainījis krāsu vai satur redzamas daļiņas.

##### Atšķaidīšana

3. Tūlīt pēc sagatavošanas koncentrāts jāturpina atšķaidīt līdz 100 ml ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
  - No 100 ml infūzijas maisa vai pudeles jāatvelk tāds 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām daudzums, kas atbilst izšķīdināto flakonu tilpumam.
  - Lēnām no katra flakona infūzijas maisā vai pudelē jāpievieno sagatavotais ORENCIA šķīdums, izmantojot to pašu **katram flakonam pievienoto šļirci, kas nesatur silikonu.**
  - Uzmanīgi jāsamaisa. Galīgā abatacepta koncentrācija maisā vai pudelē būs atkarīga no pievienotās aktīvās vielas daudzuma, bet tā nepārsniegs 10 mg/ml.
  - Neizlietotās zāles flakonos nekavējoties jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

4. Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas, kas veiktas aseptiskos apstākļos, ORENCIA infūziju šķīdumu var izlietot nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tas uzglabāts ledusskapī (2°C - 8°C). Pirms ievadīšanas ORENCIA šķīdums jāapskata, vai tas nesatur neizšķīdušas daļiņas un nav mainījis krāsu. Šķīdums jāiznīcina, ja tas satur neizšķīdušas daļiņas vai mainījis krāsu.
- Neizlietoto infūzijas šķīdumu atkārtotai lietošanai uzglabāt nedrīkst.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/001-003

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2007. gada 21. maijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 21. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ORENCIA 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
ORENCIA 87,5 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

ORENCIA 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Viena pilnšļirce satur 50 mg abatacepta (abatacept) 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Viena pilnšļirce satur 87,5 mg abatacepta (abatacept) 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra pilnšļirce satur 125 mg abatacepta (abatacept) vienā ml.

Abatacept ir konjugēta olbaltumviela, kas iegūta ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums ar pH no 6,8 līdz 7,4.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Reimatoīdais artrīts

ORENCIA kombinācijā ar metotreksātu ir indicēta:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem novērota neatbilstoša atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARDs – *disease-modifying anti-rheumatic drugs*), tai skaitā metotreksātu (MTX) vai audzēja nekrozes faktora (TNF – *tumor necrosis factor*) alfa inhibitoru;
- vidēji vai izteikti aktīvas un progresējošas slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas iepriekš nav ārstēti ar metotreksātu.

Ir pierādīts, ka abatacepta un metotreksāta kombinētās terapijas laikā samazinājās locītavu bojājumu progresēšana un uzlabojās fiziskās funkcijas.

#### Psoriātisks artrīts

ORENCIA, lietojot vienu pašu vai kombinācijā ar metotreksātu (MTX), indicēta aktīva psoriātiskā artrīta (PsA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad reakcija uz iepriekšējo DMARD

terapiju, tostarp MTX, ir bijusi nepietiekama, un pacientiem, kam psoriāzes ādas bojājumu gadījumā nav nepieciešama papildus sistēmiska terapija.

#### Juvenīlā idiopātiskā artrīta poliarikulārā forma

ORENCIA kombinācijā ar metotreksātu ir indicēta vidēji smaga vai smaga aktīva juvenīlā idiopātiskā artrīta poliarikulārās formas (pJIA) ārstēšanai 2 gadus veciem un vecākiem bērniem, kuriem nenovēro atbilstošu atbildes reakciju, lietojot iepriekšējo DMARD terapiju.

Ja ir metotreksāta nepanesība vai ārstēšana ar metotreksātu nav piemērota, ORENCIA var lietot monoterapijā.

#### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana jāuzsāk un jāpārtrauc ārstam ar pieredzi reimatoīdā artrīta diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Ja 6 ārstēšanas mēnešu laikā nenovēro atbildes reakciju uz abataceptu, vēlreiz jāapsver ārstēšanas turpināšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Devas

##### *Reimatoīdais artrīts*

##### Pieaugušie

ORENCIA subkutānu (s.c.) lietošanu var sākt, izmantojot vai neizmantojot intravenozi (i.v.) ievadītu piesātinošu devu. ORENCIA s.c. jāievada vienu reizi nedēļā, subkutāni injicējot 125 mg abatacepta devu neatkarīgi no ķermeņa masas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja terapijas sākšanai tiek izmantota viena i.v. infūzija (i.v. ievadīta piesātinoša deva pirms s.c. ievadīšanas), pirmā 125 mg s.c. ievadāmā abatacepta deva jāievada vienas dienas laikā pēc i.v. infūzijas, un pēc tam vienu reizi nedēļā s.c. jāinjicē 125 mg abatacepta (informāciju par intravenozo piesātinošo devu skatīt ORENCIA 250 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā).

Pacientiem, kuriem abatacepta intravenozā terapija tiek aizstāta ar subkutānu ievadīšanu, pirmā subkutānā deva jāievada nākamās ieplānotās intravenozās devas vietā.

Deva nav jāpielāgo, ja tiek lietota kombinācija ar citiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARD – disease-modifying anti-rheumatic drugs), kortikosteroīdiem, salicilātiem, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai pretsāpju līdzekļiem.

##### *Psoriātisks artrīts*

##### Pieaugušie

ORENCIA jāinjicē reizi nedēļā ar 125 mg devu subkutānas (s.c.) injekcijas veidā, neizmantojot intravenozi (i.v.) ievadītu piesātinošu devu.

Pacientiem, kuriem ORENCIA intravenozā terapija tiek aizstāta ar subkutānu ievadīšanu, pirmā subkutānā deva jāievada nākamās ieplānotās intravenozās devas vietā.

#### Pediātriskā populācija

##### *Juvenīlā idiopātiskā artrīta poliarikulārā forma*

ORENCIA šķīduma injekcijām pilnšīrcē ieteicamā iknedēļas deva 2 līdz 17 gadus veciem pacientiem ar juvenīlā idiopātiskā artrīta poliarikulāro formu jāsāk lietot bez intravenozās sākumdevas un jālieto, ņemot vērā dozēšanu atbilstoši ķermeņa masai, kā norādīts tālāk esošajā tabulā.

## 1. tabula. ORENCIA iknedēļas deva

Pacienta ķermeņa masa	Deva
10 kg līdz mazāk nekā 25 kg	50 mg
25 kg līdz mazāk nekā 50 kg	87,5 mg
50 kg vai vairāk	125 mg

Pacienti, kuriem abatacepta intravenozā terapija tiek aizstāta ar subkutānu ievadīšanu, pirmā subkutānā deva jāievada nākamās ieplānotās intravenozās devas vietā.

Bērniem no 6 gadu vecuma pJIA ārstēšanai ir pieejams ORENCIA pulveris intravenozo infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (skatīt ORENCIA pulvera intravenozo infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai zāļu aprakstu).

### Aizmirsta deva

Ja pacients ir aizmirsis injicēt abataceptu un pēc plānotā injekcijas datuma nav pagājis vairāk par trīs dienām, viņam jāiesaka nekavējoties ievadīt aizmirsto devu un turpmāk zāles lietot atbilstoši sākotnējam plānam reizi nedēļā. Ja pēc plānotā devas ievadīšanas datuma ir pagājušas vairāk nekā trīs dienas pamatojoties uz medicīnisku vērtējumu (pacienta stāvoklis, slimības aktivitāte u.c.), pacientam jānorāda, kad lietot nākamo devu.

### Īpašas pacientu populācijas

#### *Gados vecāki pacienti*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Nieru un aknu darbības traucējumi*

Šai pacientu populācijai ORENCIA lietošana nav pēfīta. Nav dozēšanas ieteikumu.

#### *Pediātriskā populācija*

ORENCIA drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 2 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

ORENCIA nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz diviem gadiem.

### Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

ORENCIA paredzēta lietot veselības aprūpes speciālista vadībā. Pēc atbilstošas apmācības par subkutānas injekcijas veikšanu ORENCIA var injicēt pacients vai aprūpētājs, ja ārsts/veselības aprūpes speciālists atzīst, ka tas ir piemēroti.

Viss pilnšļircē satur jāievada tikai kā subkutāna injekcija. Injekcijas vieta ir regulāri jāmaina un injekcijas nekad nedrīkst ievadīt vietā, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi vai cieta.

Pilnīgi ieteikumi par ORENCIA ClickJect pildspalvveida pilnšļircē sagatavošanu ievadīšanai un lietošanu sniegti lietošanas instrukcijā un „Svarīgi norādījumi par lietošanu”.

## 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagas un nekontrolētas infekcijas, piemēram, sepse un oportūnistiskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Kombinācija ar TNF inhibitoriem

Pieredze abatacepta lietošanai kombinācijā ar TNF inhibitoriem ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos, salīdzinot ar TNF inhibitoriem un placebo ārstētos pacientus, pacientiem, kuri saņēma TNF inhibitoru un abatacepta kombināciju, novēroja kopējo infekciju un nopietnu infekciju sastopamības gadījumu palielināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu). Abataceptu neiesaka lietot kombinācijā ar TNF inhibitoriem.

Pārejas periodā no TNF inhibitora terapijas uz ORENCIA terapiju jākontrolē, vai pacientam nerodas infekcijas pazīmes (skatīt 5.1. apakšpunktu, VII. pētījums).

##### Alerģiskas reakcijas

Retāk tika ziņots par alerģiskām reakcijām, lietojot abataceptu klīniskajos pētījumos, kur netika prasīts, lai pacienti profilakses nolūkos iepriekš būtu ārstēti pret alerģiskām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc pirmās infūzijas var rasties anafilakse vai anafilaktoīdas reakcijas, kas var apdraudēt dzīvību. Pēc reģistrācijas laikā ziņots par letālu anafilakses gadījumu pēc ORENCIA pirmās infūzijas. Ja novēro jebkādu nopietnu alerģisku vai anafilaktisku reakciju, intravenoza vai subkutāna ORENCIA terapija nekavējoties jāpārtrauc, un jāsāk atbilstoša ārstēšana, kā arī pilnīgi jāpārtrauc ORENCIA lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

##### Ietekme uz imūno sistēmu

Zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, tai skaitā ORENCIA, var ietekmēt pacienta aizsargreakciju pret infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem un ietekmēt atbildes reakciju uz vakcināciju.

ORENCIA lietošana kopā ar bioloģiskiem imūnsupresoriem vai imūnmodulatoriem varētu stimulēt abatacepta iedarbību uz imūno sistēmu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

##### *Infekcijas*

Lietojo abataceptu, ir ziņots par nopietnas infekcijas gadījumiem, ieskaitot sepsi un pneimoniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažas no šīm infekcijām bija ar letālu iznākumu. Vairāki smagu infekciju gadījumi bija pacientiem, kuriem vienlaikus bija nozīmēta imūnsupresīvā terapija, kas papildus pamatslimībai varēja izraisīt noslieci uz infekcijām. Ārstēšanu ar ORENCIA nedrīkst sākt pacientiem ar aktīvu infekciju, kamēr infekcija netiek kontrolēta. Ārstam jāievēro piesardzība, ja tiek izlemts ORENCIA ordinēt pacientiem ar atkārtotām infekcijām anamnēzē, vai gadījumos, kad pacients varētu kļūt uzņēmīgs pret infekcijām. Pacientus, kuriem jauna infekcija attīstās ORENCIA ārstēšanas laikā, stingri jāuzrauga. Ja pacientam attīstās nopietna infekcija, ORENCIA lietošana jāpārtrauc.

Pivotālos, placebo kontrolētos pētījumos netika novērota tuberkulozes sastopamības gadījumu palielināšanās; tomēr visiem pacientiem, kuri saņēma ORENCIA, veica tuberkulozes skrīningizmeklēšanu. ORENCIA drošums pacientiem ar latentu tuberkulozi nav zināms. Ziņots, ka pacientiem, kas lieto ORENCIA, radusies tuberkuloze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ORENCIA ordinēšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav latentā tuberkuloze. Jāievēro arī spēkā esošās medicīniskās vadlīnijas.

Pretreimatisma terapija ir saistīta ar B hepatīta atkārtotu aktivizēšanos. Tāpēc, pirms sākt ārstēšanu ar ORENCIA, vadoties pēc vispārējām vadlīnijām, jāveic vīrusu hepatīta skrīnings.

Imūnsupresīvas terapijas, piemēram, ORENCIA, izmantošana ārstēšanā var būt saistīta ar progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) attīstību. Ja ORENCIA terapijas laikā parādās neiroloģiskie simptomi, kas raksturīgi PML, ārstēšana ar ORENCIA jāpārtrauc un jāveic atbilstoši diagnostiskie pasākumi.



### Ļaundabīgi audzēji

Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos ļaundabīgu audzēju sastopamības biežums abatacepta un ar placebo ārstēto pacientu grupā attiecīgi bija 1,2% un 0,9% (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar zināmiem ļaundabīgiem audzējiem šajos klīniskajos pētījumos netika iekļauti. Kancerogenitātes pētījumos pelēm tika konstatēts limfomu un krūts audzēju skaita pieaugums. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamā abatacepta nozīme ļaundabīgu audzēju, tai skaitā limfomu, atīstībā cilvēkiem nav zināma. Ziņots par nemelanomas ādas vēzi pacientiem, kuri lietoja ORENCIA (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem, īpaši ar ādas vēža riska faktoriem, ieteicamas regulāras ādas pārbaudes.

### Vakcinācija

Pacientus, kurus ārstē ar ORENCIA, var vienlaikus vakcinēt, bet tikai ne ar dzīvām vakcīnām. Dzīvu vīrusu vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaikus ar abataceptu vai 3 mēnešu laikā pēc tās lietošanas pārtraukšanas. Zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, tai skaitā ORENCIA, varētu mazināt dažu vakcināciju efektivitāti (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

### Gados vecāki pacienti

Kopā 404 pacienti, kuri bija 65 gadus veci un vecāki, tai skaitā 67 pacienti, kuri bija 75 gadus veci un vecāki, placebo kontrolētos pētījumos intravenozi lietoja abataceptu. Kontrolētos klīniskos pētījumos subkutāni abatacepts tika lietots kopā 270 pacientiem no 65 gadu vecuma, tai skaitā 46 pacientiem no 75 gadu vecuma. Nopietnu infekciju un ļaundabīgu audzēju sastopamības biežums attiecībā pret placebo grupu intravenoza abatacepta terapijas grupā, kur pacientu vecums bija lielāks par 65 gadiem, bija augstāks nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam. Tāpat arī nopietnas infekcijas un ļaundabīgu audzēju biežums abatacepta grupā pacientiem no 65 gadu vecuma bija lielāks nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam. Tā kā kopumā gados vecākiem pacientiem infekciju un ļaundabīgu audzēju sastopamība ir biežāka, ārstējot gados vecākus pacientus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Autoimūnie procesi

Pastāv aizdomas, ka ārstēšana ar abataceptu varētu paaugstināt autoimūno procesu risku pieaugušajiem, piemēram, multiplās sklerozes pasliktināšanos. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos ārstēšana ar abataceptu neizraisīja pastiprinātu autoantivielu, tādu kā antinukleārās un anti-dubultspirāles DNS (dsDNS) antivielas, veidošanos, salīdzinājumā ar placebo (skatīt 4.8 un 5.3. apakšpunktu).

### Pacienti ar ierobežotu nātrija daudzumu diētā

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā pilnšļircē, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Kombinācija ar TNF inhibitoriem

Pieredze, lietojot abataceptu kombinācijā ar TNF inhibitoriem ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lai gan TNF inhibitori neietekmē abatacepta klīrensu, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem, kuri vienlaikus lietoja abataceptu un TNF inhibitorus, biežāk novēroja infekcijas un nopietnas infekcijas, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja tikai ar TNF inhibitoriem. Tāpēc vienlaicīga ārstēšana ar abataceptu un TNF inhibitoru nav ieteicama.

### Kombinācija ar citām zālēm

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti neatklāja metotreksāta, NPL un kortikosteroīdu ietekmi uz abatacepta klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Netika konstatēta nozīmīga ietekme uz drošumu, ja abataceptu lietoja kombinācijā ar sulfasalazīnu, hidroksihlorhinīnu vai leflunomīdu.

### Kombinācija ar citām zālēm, kas ietekmē imūno sistēmu, un vakcinācijām

Abatacepta lietošana kopā ar bioloģiskiem imūnsupresoriem vai imūnmodulatoriem varētu stimulēt abatacepta iedarbību uz imūno sistēmu. Nav pietiekami daudz datu, lai novērtētu abataceptu kombinācijas ar anakinru vai rituksimabu lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Vakcinācija*

Dzīvo vīrusu vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar abataceptu un 3 mēnešu laikā pēc tās lietošanas pārtraukšanas. Nav pieejami dati par sekundāru infekcijas transmisiju no cilvēka, kurš saņēmis dzīvo vīrusu vakcīnu, pacientam, kurš lieto abataceptu. Zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, tai skaitā abatacepts, varētu mazināt dažu vakcināciju efektivitāti (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Zinātniski pētījumi, lai novērtētu abatacepta ietekmi uz antivielu atbildes reakciju pēc vakcinēšanas veseliem cilvēkiem, kā arī antivielu atbildes reakciju uz gripas un pneimokoku vakcīnām reimatoīdā artrīta slimniekiem, liecināja, ka abatacepts var vājināt imūnās atbildes reakcijas efektivitāti, bet nozīmīgi nemazina spēju izveidoties klīniski nozīmīgai vai pozitīvai imūnai atbildes reakcijai.

Abatacepts tika vērtēts atklātā pētījumā, kurā piedalījās reimatoīdā artrīta slimnieki, kam ievadīja 23 serotipu pneimokoku vakcīnu. Pēc vakcinēšanas pret pneimokoku 62 no 112 ar abataceptu ārstēto pacientu varēja sasniegt atbilstošu imūno atbildes reakciju, vismaz 2 reizes palielinot antivielu titru pret pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

Abatacepts tika vērtēts arī atklātā pētījumā, kurā piedalījās reimatoīdā artrīta slimnieki, kam ievadīja sezonālu trīs serotipu gripas vīrusa vakcīnu. Pēc vakcinēšanas pret gripu 73 no 119 ar abataceptu ārstēto pacientu bez sākotnēja aizsargājoša antivielu līmeņa varēja sasniegt atbilstošu imūno atbildes reakciju, vismaz 4 reizes palielinot antivielu titru pret trīs serotipu gripas vakcīnu.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība un sievietes reproduktīvā vecumā

Nav pietiekamu datu par abatacepta lietošanu grūtniecēm. Embrija/augļa attīstības prekliniskajos pētījumos netika novērota nevēlama ietekme, izmantojot devas, kas līdz pat 29 reizēm pārsniedza 10 mg/kg devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC. Pre- un postnatālās attīstības pētījumā žurkām tika novērotas nelielas imūnās funkcijas izmaiņas, izmantojot 11 reizes lielākas devas par 10 mg/kg devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC (skatīt 5.3. apakšpunktu).

ORENCIA nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes veselības stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar abataceptu. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un līdz 14 nedēļām pēc pēdējās abatacepta devas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja māte grūtniecības laikā tiek ārstēta ar abataceptu, tas var šķērsot placentu un iekļūt zīdaiņa serumā. Tādēļ šiem zīdaiņiem var būt paaugstināts infekciju risks. Dzīvu vakcīnu ievadīšanas drošums zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti abatacepta iedarbībai, nav zināms. Zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti abatacepta iedarbībai, 14 nedēļas pēc tam, kad māte ir saņēmusi pēdējo abatacepta devu grūtniecības laikā, dzīvu vakcīnu ievadīšana nav ieteicama.

## Barošana ar krūti

Abatacepts nokļūst žurku mātišu pienā.

Nav zināms, vai abatacepts nokļūst mātes pienā cilvēkam.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem.

Barošana ar krūti ORENCIA lietošanas laikā un līdz 14 nedēļām pēc pēdējās abatacepta devas jāpārtrauc.

## Fertilitāte

Lai novērtētu abatacepta potenciālo ietekmi uz cilvēku fertilitāti, oficiāli pētījumi nav veikti. Žurku mātītēm un tēviņiem abatacepts neradīja nevēlamu ietekmi uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatojoties uz abatacepta darbības mehānismu, paredzams, ka tas neietekmēs vai nedaudz ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kuri ārstēšanā saņēmuši ORENCIA, ziņots par bieži un retāk sastopamām nevēlamām blakusparādībām - attiecīgi reiboni un samazinātu redzes asumu, tādēļ, ja pacientam attīstās šādi simptomi, jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums reimatoīdā artrīta gadījumā

Abatacepts ir pētīts ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (2 653 pacients saņēma abataceptu, 1 485 – placebo).

Placebo kontrolētos intravenozi lietojamā abatacepta klīniskos pētījumos par nevēlamām blakusparādībām (ARs – *adverse reactions*) ziņots 49,4% ar abataceptu ārstēto pacientu un 45,8% ar placebo ārstēto pacientu. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 5\%$ ) ar abataceptu ārstētajiem pacientiem bija galvassāpes, slikta dūša un augšējo elpceļu infekcijas (tostarp sinusīts). Pacientu īpatsvars, kuri ārstēšanu pārtrauca AR dēļ, bija 3,0% abatacepta grupā un 2,0% placebo grupā.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā uzskaitītas klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam, izmantojot sekojošas kategorijas: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

## 2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcijas (tai skaitā traheīts, nazofaringīts un sinusīts)
	Bieži	Apakšējo elpceļu infekcijas (tai skaitā bronhīts), urīnceļu infekcijas, herpes vīrusa infekcija (arī <i>herpes simplex</i> , mutes herpes infekciju un <i>herpes zoster</i> ), pneimonija, gripa
	Retāk	Zobu infekcijas, onihomikoze, sepse, kaulu-muskuļu infekcijas, ādas abscess, pielonefīts, rinīts, ausu infekcija
	Reti	Tuberkuloze, bakterēmija, kuņģa-zarnu trakta infekcijas, mazā iegurņa iekaisuma slimība
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk	Bazālo šūnu vēzis, ādas papiloma
	Reti	Limfoma, ļaundabīgs plaušu audzējs, plakanšūnu vēzis
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Trombocitopēnija, leikopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība
Psihiskie traucējumi	Retāk	Depresija, trauksme, miega traucējumi (arī bezmiegs)
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes, reibonis
	Retāk	Migrēna, parestēzija
Acu bojājumi	Retāk	Konjunktivīts, acu sausums, pazemināts redzes asums
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Sirdsklauves, tahikardija, bradikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, paaugstināts asinsspiediens
	Retāk	Hipotensija, karstuma viļņi, pietvīkums, vaskulīts, pazemināts asinsspiediens

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži Retāk	Klepus Hroniskas obstruktīvas plaušu slimības saasināšanās, bronhu spazma, sēkšana, elpas trūkums, spiediena sajūta rīklē
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži Retāk	Sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, dispepsija, čūlas mutē, aftozs stomatīts, vemšana Gastrīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Izmainīti aknu funkcijas testi (tostarp paaugstināts transamināžu līmenis)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Retāk	Izsitumi (ieskaitot dermatītu) Pastiprināta tieksme uz zilumu veidošanos, sausa āda, alopēcija, nieze, nātrene, psoriāze, akne, eritēma, hiperhidroze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Artralģija, sāpes ekstremitātēs
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Amenoreja, menorāģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži Retāk	Nogurums, astēnija, lokālas reakcijas injekcijas vietā, sistēmiskas, ar injekciju saistītas reakcijas* Gripai līdzīgi simptomi, palielināta ķermeņa masa

\*(piemēram, nieze, spiedoša sajūta kaklā, aizdusa)

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Infekcijas*

Placebo kontrolētos abatacepta klīniskajos pētījumos par infekcijām, kas vismaz iespējami bija saistītas ar ārstēšanu, ziņoja 22,7% ar abataceptu ārstēto pacientu un 20,5% ar placebo ārstēto pacientu.

Par nopietnām infekcijām, kas vismaz iespējami bija saistītas ar ārstēšanu, ziņoja 1,5% ar abataceptu ārstēto pacientu un 1,1% ar placebo ārstēto pacientu. Nopietnu infekciju veids starp abatacepta un placebo terapijas grupām bija līdzīgs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nopietnas infekcijas sastopamības biežums (95% CI) bija 3,0 (2,3; 3,8), uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 2,3 (1,5; 3,3) uz 100 pacientgadiem placebo ārstētiem pacientiem dubultaklos pētījumos.

Kumulatīvā periodā klīniskajos pētījumos ar 7 044 pacientiem, kuri tika ārstēti ar abataceptu 20 510 pacientgadu, nopietnu infekciju sastopamības biežums bija 2,4 gadījumi uz 100 pacientgadiem, un gada laikā novērotais sastopamības rādītājs nemainījās.

### *Ļaundabīgi audzēji*

Ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos par ļaundabīgiem audzējiem ziņots 1,2% (31/2 653) ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 0,9% (14/1 485) ar placebo ārstētiem pacientiem. Ļaundabīgo audzēju sastopamības biežums bija 1,3 (0,9; 1,9) uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 1,1 (0,6; 1,9) uz 100 pacientgadiem ar placebo ārstētiem pacientiem.

Kumulatīvajā periodā 7 044 ar abataceptu ārstētiem pacientiem 21 011 pacientgados (no kuriem vairāk nekā 1 000 tika ārstēti ar abataceptu vairāk nekā 5 gadus) ļaundabīgo audzēju sastopamības biežums bija 1,2 (1,1; 1,4) uz 100 pacientgadiem, un gada laikā novērotie sastopamības rādītāji nemainījās.

Visbiežāk ziņotais ļaundabīgais audzējs placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija ne-melanomas ādas vēzis; 0,6 (0,3; 1,0) uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 0,4 (0,1; 0,9) uz 100 pacientgadiem placebo ārstētiem pacientiem, un 0,5 (0,4; 0,6) uz 100 pacientgadiem kumulatīvajā periodā.

Visbiežāk ziņotais orgānu audzējs placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija plaušu vēzis 0,17 (0,05; 0,43) uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 0 ar placebo ārstētiem pacientiem, un 0,12 (0,08; 0,17) uz 100 pacientgadiem kumulatīvajā periodā. Visizplatītākais hematoloģiskais audzējs bija limfoma 0,04 (0; 0,24) uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 0 ar placebo ārstētiem pacientiem, un 0,06 (0,03; 0,1) uz 100 pacientgadiem kumulatīvajā periodā.

### *Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar hronisku obstruktīvo plaušu slimību (HOPS)*

IV pētījumā 37 pacienti ar HOPS tika ārstēti ar intravenozi ievadāmu abataceptu un 17 – ar placebo. Ar abataceptu ārstētajiem HOPS pacientiem nevēlamās blakusparādības novēroja daudz biežāk nekā tiem, kuri saņēma placebo (attiecīgi 51,4% un 47,1%). Elpceļu slimības daudz biežāk novēroja ar abataceptu ārstētajiem pacientiem nekā ar placebo ārstētajiem pacientiem (attiecīgi 10,8% un 5,9%), tai skaitā HOPS saasināšanos un aizdusu. Procentuāli vairāk nopietnas blakusparādības novēroja HOPS pacientiem, kurus ārstēja ar abataceptu, salīdzinot ar placebo (5,4% un 0%), tai skaitā HOPS saasināšanos (1 no 37 pacientiem [2,7%] un bronhītu (1 no 37 pacientiem [2,7%])).

### *Autoimūnie procesi*

Abatacepta terapija, salīdzinot ar placebo, neizraisīja pastiprinātu autoantivielu, t.i., antinukleāro un anti-dsDNS antivielu, veidošanos.

Autoimūno traucējumu sastopamības biežums dubultaklā perioda laikā ar abataceptu ārstētiem pacientiem bija 8,8 (7,6; 10,1) uz 100 iedarbības pacientgadiem un ar placebo ārstētiem pacientiem bija 9,6 (7,9; 11,5) uz 100 iedarbības pacientgadiem. Sastopamības biežums ar abataceptu ārstētiem pacientiem bija 3,8 uz 100 pacientgadiem kumulatīvajā periodā. Kumulatīvā perioda laikā ziņojumus visbiežāk saņēma par šādiem autoimūniem traucējumiem, izņemot indikācijas, kas tika pētītas, -psoriāze, reimatoīdais mezgliņšun Šegrēna sindroms.

### *Imunogenitāte pieaugušajiem, kuri saņēma intravenozu abatacepta terapiju*

Autoantivielas tieši pret abatacepta molekulu noteica ar ELISA metodi 3 985 reimatoīdā artrīta pacientiem, kurus ar abataceptu ārstēja līdz pat 8 gadus. Simts astoņdesmit septiņiem no 3 877 (4,8%) pacientiem ārstēšanas laikā izveidojās antivielas pret abataceptu. No 1 888 pacientiem, kuriem antivielas pret abataceptu noteica pēc abatacepta terapijas pārtraukšanas (> 42 dienas pēc pēdējās devas), 103 (5,5%) bija seropozitīvi.

Neitralizējošo antivielu klātbūtne tika vērtēta paraugos ar apstiprinātu saistīšanās aktivitāti ar CTLA-4. Divdesmit diviem no 48 novērtētajiem pacientiem atklāja būtisku neitralizējošo aktivitāti. Neitralizējošo antivielu veidošanās iespējamā klīniskā nozīme nav zināma.

Kopumā nenovēroja neapšaubāmu antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisku atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām. Tomēr, lai izdarītu galīgo secinājumu, pacientu skaits, kuriem veidojās antivielas, bija par mazu. Tā kā imunogenitātes analīzes ir specifiskas katrām zālēm, salīdzināt antivielu rādītāju ar citu zāļu antivielu rādītājiem nevar.

### *Imunogenitāte pieaugušajiem, kas saņēma subkutānu abatacepta terapiju*

SC-I pētījumā ar ELISA metodes palīdzību tika salīdzināta abatacepta imunogenitāte pēc subkutānas vai pēc intravenozas lietošanas. Sākotnējā dubultmaskētā 6 mēnešu posma laikā (īstermiņa posmā) abatacepta imunogenitātes kopējais biežums subkutānas un intravenozas lietošanas grupā bija attiecīgi 1,1% (8/725) un 2,3% (16/710). Šāds rādītājs atbilst iepriekšējai pieredzei, un imunogenitāte neietekmēja farmakokinētiku, drošumu un efektivitāti.

Abatacepta imunogenitāte pēc ilgstošas subkutānas ievadīšanas tika vērtēta ar jaunu elektrohemiluminescences (ECL) testa metodi. Sastopamības rādītājus nevar salīdzināt, ja izmantotas dažādas metodes un ECL metode ir daudz jutīgāka un tolerantāka pret zālēm nekā iepriekš lietotā ELISA metode. Kumulatīvais abatacepta imunogenitātes biežums, nosakot ar ECL metodi, kombinējot ar vismaz vienu pozitīvu paraugu īstermiņa un ilgtermiņa posmā, bija 15,7% (215/1369) abatacepta lietošanas laikā, kuras vidējais darbības ilgums bija 48,8 mēneši, un 17,3% (194/1121) pēc abatacepta lietošanas pārtraukšanas (> 21 dienu līdz pat 168 dienām pēc pēdējās devas). Iedarbības korigētais sastopamības rādītājs (kas izteikts uz 100 pacientgadiem) terapijas laikā nemainījās.

Atbilstoši iepriekšējiem novērojumiem antivielu titrs un antivielu reakcijas nemainīgums bija mazs un, turpinot zāļu ievadīšanu, nepalielinājās (divu secīgu apmeklējumu laikā seropozitīvi bija 6,8% pētījuma dalībnieku), turklāt antivielu rašanās nekorelēja ar klīnisko atbildes reakciju, nevēlamām blakusparādībām vai farmakokinētiku.

Pētījumā SC-III 12 mēnešus ilgajā dubultmaskētajā periodā pacientiem abatacepta+MTX un abatacepta monoterapijas grupā novēroja līdzīgu imunogenitātes biežumu (2,9% (3/103) un 5,0% (5/101)). Tāpat kā pētījumā SC-I, imunogenitāte neietekmēja drošumu vai efektivitāti.

### *Abatacepta imunogenitāte un drošums, pārtraucot tā lietošanu un terapiju atsākot*

Subkutānās lietošanas programmā tika veikts pētījums par abatacepta subkutānas lietošanas pārtraukšanas (trīs mēnešus) un atsākšanas ietekmi uz imunogenitāti. Pārtraucot abatacepta subkutānu lietošanu, imunogenitātes rādītāja palielināšanās atbilda novērojumiem pēc intravenozi lietota abatacepta lietošanas pārtraukšanas. Atsākot terapiju, neatkarīgi no tā, vai terapija tika atsākta ar intravenozu piesātinošo devu vai bez tās, pacientiem, kas uz 3 mēnešiem bija pārtraukuši zāļu lietošanu, neradās ar injekciju saistītas reakcijas vai cita veida drošuma apdraudējums, salīdzinot ar pacientiem, kas turpināja subkutānu zāļu lietošanu. Drošums terapijas grupā, kurā terapija tika atsākta bez intravenozas piesātinošās devas, atbilda citos pētījumos novērotajam drošumam.

Pētījumā SC-III personām no abatacepta+MTX grupas un abatacepta monoterapijas grupas, ko pārbaudīja 6 mēnešu laikā pēc pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas, bija konstatējams palielināts imunogenitātes biežums (attiecīgi 37,7% [29/77] un 44,1% [27/59]) ar kopumā zemu antivielu reakcijas titru. Šīm antivielu reakcijām nekonstatēja klīnisku ietekmi, un, atsākot abatacepta terapiju, drošuma apdraudējumu nekonstatēja.

### *Ar injekciju saistītas reakcijas pieaugušajiem pacientiem, kas saņēma subkutānu abatacepta terapiju*

SC-I pētījumā tika salīdzināts abatacepta drošums, tai skaitā reakcijas injekcijas vietā, pēc subkutānas vai pēc intravenozas lietošanas. Kopējais reakciju injekcijas vietā biežums subkutānā abatacepta grupā un subkutānā placebo (intravenozā abatacepta) grupā bija attiecīgi 2,6% (19/736) un 2,5% (18/721). Visas reakcijas injekcijas vietā tika raksturotas kā vieglas vai vidēji smagas (hematoma, nieze un eritēma), un parasti to dēļ nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana. Kumulatīvā pētījuma perioda laikā, kad visi ar abataceptu ārstēti pacienti tika iekļauti 7 SC pētījumā, reakciju injekcijas vietā biežums bija 4,6% (116/2 538), ar biežuma rādītāju 1,32 uz 100 pacientgadiem.

Pēc subkutānas ORENCIA ievadīšanas pēcreģistrācijas periodā ziņots par sistēmiskām, ar injekciju saistītām reakcijām (piemēram, niezi, spiedošu sajūtu kaklā, aizdusu).

### *Drošuma informācija saistībā ar farmakoloģisko grupu*

Abataceptis ir pirmais selektīvais kostimulācijas modulators. Informācija par drošumu klīniskajos pētījumos, salīdzinot ar infliksimabu, apkopota 5.1. apakšpunktā.

## Kopsavilkums par drošuma profilu psoriātiskā artrīta gadījumā

Abatacepts pacientiem ar aktīvu psoriātisko artrītu ir pētīts divos placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (341 pacients saņēma abataceptu, 253 pacienti placebo) (skatīt 5.1. apakšpunktu). 24 nedēļu placebo kontrolētā perioda laikā apjomīgākajā PsA-II pētījumā pacientu skaits, kuriem bija blakusparādības, bija līdzīgs abatacepta un placebo terapijas grupās (attiecīgi 15,5% un 11,4%). Nevienā no ārstēšanas grupām netika novērotas blakusparādības, kas radās  $\geq 2\%$  24 nedēļu placebo kontrolētā perioda laikā. Kopējais drošuma profils bija salīdzināms starp PsA-I un PsA-II pētījumiem un atbilstošs drošuma profilam reimatoīdā artrīta gadījumā (2. tabula).

## Pediātriskā populācija

Pacientiem ar pJIA abatacepts ir pētīts 2 klīniskajos pētījumos (notiekošajā pJIA SC pētījumā un pJIA IV pētījumā). pJIA SC pētījumā piedalījās 46 pacienti 2 līdz 5 gadu vecuma kohortā un 173 pacienti 6 līdz 17 gadu vecuma kohortā. pJIA IV pētījumā piedalījās 190 pacienti 6 līdz 17 gadu vecuma kohortā. Pirmo 4 mēnešu nemaskētajā posmā kopējais drošuma profils šiem 409 pacientiem ar pJIA bija līdzīgs tam, kāds novērota RA populācijā, taču ar šādiem izņēmumiem pJIA pacientiem:

- Biežas blakusparādības: drudzis
- Retākas blakusparādības: hematūrija, otīts (vidusauss un ārējās auss).

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Infekcijas*

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pacientiem ar pJIA bija infekcijas. Novērotās infekcijas bija līdzīgas infekcijām, kuras parasti novēro bērniem ambulatorā aprūpē. Pirmo 4 ārstēšanas mēnešu laikā, 409 pacientiem ar pJIA lietojot abataceptu intravenozi vai subkutāni, biežākās blakusparādības bija nazofaringīts (3,7% pacientu) un augšējo elpceļu infekcija (2,9% pacientu). Pirmajos 4 ārstēšanas mēnešos ar abataceptu tika ziņots par divām nopietnām infekcijām (vējbakām un sepsi).

### *Injekciju izraisītas reakcijas*

No 219 pacientiem ar pJIA, kuri pirmajos 4 abatacepta terapijas mēnešos bija saņēmuši abataceptu subkutāni, injekciju izraisītu lokālu reakciju biežums bija 4,6% (10/219); visbiežāk ziņotās injekciju izraisītās lokālās reakcijas bija sāpes injekcijas vietā un eritēma injekcijas vietā. Netika ziņots par sistēmiskām paaugstinātas jutības reakcijām.

### *Imunogenitāte pacientiem ar pJIA, kas saņēma subkutānu abatacepta terapiju*

Antivielas pret visu abatacepta molekulu vai abatacepta CTLA-4 daļu pJIA pacientiem pēc atkārtotas ārstēšanas ar subkutāni ievadamu abataceptu noteica ar ECL testa metodi. Kopumā 6,9% (15/218) pacientu (kohortu kopā) kumulatīvajā periodā bija pozitīva imunogenitātes atbilde, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, ieskaitot 4 mēnešu īstermiņa ārstēšanas periodu, 20 mēnešu pagarinājuma ārstēšanas periodu un 6 mēnešu novērošanas periodu pēc abatacepta lietošanas. 6 līdz 17 gadu vecuma grupā kopējais seropozitīvas reakcijas rādītājs kumulatīvajā periodā, ieskaitot novērošanas periodu pēc abatacepta lietošanas, bija 4,7% (8/172): 2,3% (4/172) ārstēšanas laikā un 13,6% (6/44) pēc abatacepta lietošanas pārtraukšanas ( $\geq 28$  dienas pēc pēdējās devas). 2 līdz 5 gadu vecuma grupā kopējais seropozitīvas reakcijas rādītājs kumulatīvajā periodā, ieskaitot novērošanas periodu pēc abatacepta lietošanas, bija 15,2% (7/46): 10,9% (5/46) ārstēšanas laikā un 37,5% (3/8) pēc abatacepta lietošanas pārtraukšanas ( $\geq 28$  dienas pēc pēdējās devas).

Kopumā antivielas pret abataceptu pārsvarā novēroja īslaicīgi, un to titrs bija zems. Vienlaicīga metotreksāta nelietošana acīmredzami nebija saistīta ar lielāku seropozitīvo pacientu rādītāju. Lielākas sastopamības 2 līdz 5 gadu vecuma kohortā nozīme nav zināma, ņemot vērā atšķirīgu parauga lielumu. Antivielu klātbūtne nebija saistīta ne ar nevēlamām blakusparādībām vai ar infūziju saistītām reakcijām, ne arī ar efektivitātes vai abatacepta seruma koncentrācijas izmaiņām nevienā no kohortām.



### *Ilgtermiņa pētījuma pagarinājums*

pJIA pētījumu pagarinājumos (20 mēnešu laikā pJIA notiekošajā SC pētījumā un 5 gadu laikā pJIA IV pētījumā) drošuma profils 6 līdz 17 gadus veciem pJIA pacientiem bija līdzīgs kā pieaugušiem pacientiem novērotais. Vienam pacientam pJIA IV pētījuma pagarinājuma laikā tika diagnosticēta multiplā skleroze. pJIA SC pētījuma 20 mēnešu pagarinājuma periodā tika ziņots par vienu nopietnu infekcijas blakusparādību (ekstremitāšu abscess) 2 līdz 5 gadu vecuma grupā.

Ilgtermiņa dati par drošumu 2 līdz 5 gadu vecuma kohortā ar pJIA bija ierobežoti, taču pieejamie pierādījumi neliecina ne par kādu drošuma apdraudējumu šajā jaunākajā pediatrikajā populācijā. PJIA SC pētījuma 24 mēnešu kumulatīvajā periodā (4 mēnešu īstermiņa periods plus 20 mēnešu pagarinājums) 2 līdz 5 gadu vecuma kohortā tika ziņots par lielāku infekciju biežumu (87,0%), salīdzinot ar ziņoto 6 līdz 17 gadu vecuma kohortā (68,2%). Tas galvenokārt bija mazāk būtisku augšējo elpceļu infekciju dēļ 2 līdz 5 gadu vecuma kohortā.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Ordinējot intravenozas devas pat līdz 50 mg/kg, toksiska iedarbība netika novērota. Pārdozēšanas gadījumā iesaka pacientu novērot, vai nerodas kādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un attiecīgi veikt simptomātisko ārstēšanu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATKĶ kods: L04AA24

Abatacepts ir konjugēta olbaltumviela, kas sastāv no cilvēka citotoksiskā T-limfocītu saistītā antigēna 4 (CTLA-4) ekstracelulāriem domēniem, kas saistīti pie cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) modificētā Fc fragmenta. Abatacepts ir iegūts ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

### Darbības mehānisms

Abatacepts selektīvi modulē galveno komplementu stimulējošo faktoru, kas nepieciešams T limfocītus ekspresējošo CD28 pilnīgai aktivācijai. Pilnīgai T limfocītu aktivācijai nepieciešami divi faktori, ko nodrošina antigēnu pārstāvošas šūnas: T šūnas receptors atpazīst specifisko antigēnu (1 faktors) un otrs – komplementu stimulējošais faktors. Galvenais komplementu stimulācijas process ietver CD80 un CD86 molekulu saistīšanu uz antigēnu pārstāvošās šūnas virsmas pie receptora CD28 uz T limfocīta (2 faktors). Abatacepts selektīvi inhibē šo komplementu stimulācijas procesu, specifiski saistoties pie CD80 un CD86. Pētījumi liecina, ka abatacepts vairāk ietekmē naīva T limfocīta atbildes reakciju nekā atmiņas T limfocīta atbildes reakciju.

Pētījumi *in vitro* un dzīvnieku modeļos pierādīja, ka abatacepts modulē no T limfocītiem atkarīgo antivielu atbildes reakcijas un iekaisumu. *In vitro* abatacepts pavājināja T limfocītu aktivāciju, ko pierādīja samazinātā proliferācija un citokīnu veidošanās. Abatacepts samazināja antigēnam specifiskā TNF $\alpha$ ,  $\gamma$ -interferona un interleikīna-2 veidošanos ar T limfocītu palīdzību.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Abataceptam tika novērota no devas atkarīga šķīstošā interleikīna-2 receptoru, T limfocītu aktivizācijas rādītāja; seruma interleikīna-6, aktivizētu sinovija makrofāgu produkta un fibroblastam līdzīga sinoviciāta reimatoīdā artrīta gadījumā; reimatoīdā faktora, plazmas šūnu radītas autoantivielas; un C-reaktīvās olbaltumvielas, iekaisuma akūtās fāzes reaģenta, līmeņa samazināšanās serumā. Pie tam, samazinājās metaloproteināzes-3 matricas, kas izraisa skrimšļa bojājumus, līmenis serumā. Tika novērota arī TNF $\alpha$  samazināšanās serumā.

## Klīniskā efektivitāte un drošums pieaugušiem reimatoīdā artrīta pacientiem

Abatacepta intravenozas lietošanas efektivitāte un drošums tika vērtēts randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas diagnosticēts pēc Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR – *American College of Rheumatology*) kritērijiem. I, II, III, V un VI pētījumā iekļāva pacientus, kuriem randomizācijas brīdī bija vismaz 12 jutīgas un 10 pietūkušas locītavas. IV pētījuma iekļaušanas kritērijos netika prasīts noteikts jutīgu un pietūkušu locītavu skaits. SC-I pētījums bija randomizēts, dubultmaskēts, dubultslēpts līdzvērtīguma pētījums ar iedalīšanu apakšgrupās pēc ķermeņa masas (< 60 kg, no 60 līdz 100 kg, > 100 kg), kurā tika salīdzināta subkutāni un intravenozi lietota abatacepta efektivitāte un drošums pacientiem ar reimatoīdo artrītu (RA), kas pamatterapijā saņēma metotreksātu (MTX) un kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX (MTX-IR).

I, II un V pētījumā tika vērtēta abatacepta efektivitāte un drošums, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar neatbilstošu atbildes reakciju uz metotreksātu un kuri turpināja lietot stabilu metotreksāta devu. Turklāt V pētījumā tika pētīta abatacepta vai infliksimaba drošums un efektivitāte, salīdzinājumā ar placebo. III pētījumā abatacepta efektivitāte un drošums tika vērtēts pacientiem ar neatbilstošu reakciju uz TNF inhibitoru, TNF inhibitora lietošanu pārtrauca pirms randomizācijas; tika atļauta citu DMARDs lietošana. IV pētījumā galvenokārt vērtēja drošumu pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kuriem par spīti esošajai ārstēšanai ar ne-bioloģiskiem un/vai bioloģiskiem DMARDs bija nepieciešama iejaukšanās; visu DMARDs, ko lietoja iekļaušanas brīdī, lietošana tika turpināta. VI pētījumā abatacepta efektivitāte un drošums tika novērtēts pacientiem ar agrīnu, erozīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums  $\leq$  2 gadi) un pozitīvu reimatoīdo faktoru (RF) un/vai anticiklisko citrulīnēto peptīdu 2 (anti-CCP2), kuri iepriekš nav saņēmuši metotreksāta terapiju; šie pacienti tika randomizēti vai nu abatacepta plus metotreksāta grupā, vai arī metotreksāta plus placebo grupā. SC-I pētījuma mērķis bija pierādīt subkutāna abatacepta efektivitātes līdzvērtību un drošuma līdzvērtību ar intravenozu tā lietošanu pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu RA, kuriem ir neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX. Pētījumā SC-II tika salīdzināta abatacepta un adalimumaba relatīvā efektivitāte un drošums pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kuri nepietiekami reaģējuši uz agrāk lietoto terapiju ar MTX. Abas zāles ievadīja subkutāni, neizmantojot intravenozo piesātinošo devu, bet lietojot pamatterapiju ar MTX. SC-III pētījumā abataceptu subkutānai lietošanai vērtēja kombinācijā ar metotreksātu vai abatacepta monoterapijas veidā, salīdzinot ar MTX monoterapiju remisijas indukcijā pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas, kā arī iespējamā remisijas saglabāšanā bez zālēm pēc zāļu pilnīgas atcelšanas, pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši MTX, ar izteikti aktīvu agrīnu reimatoīdo artrītu (vidējā DAS28-CRP vērtība 5,4; vidējais simptomu ilgums mazāks par 6,7 mēnešiem) un ar sliktiem prognostiskajiem rādītājiem attiecībā uz strauji progresējošu slimību (piem., antivielām pret citrulīnēto proteīnu [ACPA+], nosakot ar anti-CCP2 testu, un/vai RF+, sākotnēja locītavu erozija).

I pētījuma pacientus randomizēja grupās, ordinējot 2 vai 10 mg/kg abatacepta vai placebo 12 mēnešus. II, III, IV un VI pētījuma pacientus randomizēja grupās, ordinējot aptuveni 10 mg/kg abatacepta nemainīgās devās vai placebo 12 (II, IV un VI pētījumā) vai 6 mēnešus (III pētījumā). Abatacepta deva pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 60 kg, bija 500 mg, pacientiem ar ķermeņa masu no 60 līdz 100 kg – 750 mg, un pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedza 100 kg, - 1 000 mg. SC-I pētījumā abatacepts pacientiem pēc intravenozas piesātinošās devas lietoja subkutāni reizi nedēļā. Pēc randomizācijas pētījuma dalībnieki turpināja lietot MTX iepriekšējā devā. V pētījuma pacientus randomizēja grupās, ordinējot to pašu noteikto abatacepta devu vai 3 mg/kg infliksimaba, vai placebo

6 mēnešus. V pētījumu turpināja vēl papildus 6 mēnešus tikai abatacepta un infliksimaba grupas pacientiem.

I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II un SC-III pētījumā attiecīgi tika novērtēti 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 un 351 pieaudzis pacients.

### Klīniskā atbildes reakcija

#### *ACR atbildes reakcija*

3. tabulā norādīts ar abataceptu ārstēto pacientu īpatsvars, kuri II pētījumā (pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju uz metotreksātu), III pētījumā (pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju uz TNF inhibitoru), VI pētījumā (pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši metotreksātu) un SC-I pētījumā (subkutāns abatacepts) sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakcijas līmeni.

Ar abataceptu ārstētajiem pacientiem II un III pētījumā statistiski ticamu ACR 20 atbildes reakcijas uzlabošanās, salīdzinot ar placebo, novēroja pēc pirmās devas ordinēšanas (15. diena), un šī uzlabošanās saglabājās nozīmīga visu pētījumu laiku. Ar abataceptu plus metotreksātu ārstētajiem pacientiem VI pētījumā statistiski ticamu ACR 20 atbildes reakcijas uzlabošanās, salīdzinot ar metotreksāta plus placebo grupu, novēroja pēc 29 dienām, un šī uzlabošanās saglabājās visu pētījumu laiku. II pētījumā 43% pacientu, kuri ACR 20 atbildes reakciju nerasniedza pēc 6 mēnešiem, ACR 20 atbildes reakciju sasniedza pēc 12 mēnešiem.

SC-I pētījumā, vērtējot pēc ACR 20 reakcijas līmeņa līdz 6 mēnešus ilgas terapijas laikā, subkutāni (s.c.) lietots abatacepts bija līdzvērtīgs, salīdzinot ar intravenozām (i.v.) abatacepta infūzijām. Pēc 6 mēnešiem pacientiem subkutānā abatacepta un intravenozā abatacepta grupā bija arī līdzīga ACR 50 un 70 atbildes reakcija.

Visās trīs ķermeņa masas apakšgrupās netika novērota klīniskās reakcijas atšķirība subkutāna abatacepta un intravenoza abatacepta grupā. SC-I pētījumā ACR 20 atbildes reakcija 169. dienā pacientiem < 65 gadiem subkutānas un intravenozas abatacepta ievadīšanas gadījumā bija attiecīgi 78,3% (472/603 s.c.) un 76,0% (456/600 i.v.), salīdzinot ar 61,1% (55/90 s.c.) un 74,4% (58/78 i.v.) pacientiem ≥ 65 gadiem.

### **3. tabula. Klīniskās atbildes reakcijas kontrolētos pētījumos**

	Pacientu īpatsvars							
	Intravenoza lietošana						Subkutāna lietošana	
	Iepriekš nav saņēmuši metotreksātu (MTX)		Neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX		Neatbilstoša atbildes reakcija pret TNF inhibitoru		Neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX	
	VI pētījums		II pētījums		III pētījums		SC-I pētījums	
Atbildes reakcijas rādītājs	Abatacepts <sup>a</sup> +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacepts <sup>a</sup> n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacepts <sup>a</sup> +DMARD <sup>b</sup> n = 256	Placebo +DMARD <sup>s</sup> n = 133	Abatacepts <sup>f</sup> SC + MTX n = 693	Abatacepts <sup>f</sup> IV + MTX n = 678
<b>ACR 20</b>								
15. diena	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
3. mēnesis	64% <sup>††</sup>	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
6. mēnesis	75% <sup>†</sup>	62%	68%***	40%	50%***	20%	76% <sup>§</sup>	76%
12. mēnesis	76% <sup>‡</sup>	62%	73%***	40%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA

	Pacientu īpatsvars							
	Intravenoza lietošana						Subkutāna lietošana	
	Iepriekš nav saņēmuši metotreksātu (MTX)		Neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX		Neatbilstoša atbildes reakcija pret TNF inhibitoru		Neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX	
	VI pētījums		II pētījums		III pētījums		SC-I pētījums	
Atbildes reakcijas rādītājs	Abatacept <sup>a</sup> +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept <sup>a</sup> n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept <sup>a</sup> +DMARD <sup>b</sup> n = 256	Placebo +DMARDs <sup>b</sup> n = 133	Abatacept <sup>f</sup> SC + MTX n = 693	Abatacept <sup>f</sup> IV + MTX n = 678
<b>ACR 50</b>								
3. mēnesis	40% <sup>‡</sup>	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
6. mēnesis	53% <sup>‡</sup>	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
12. mēnesis	57% <sup>‡</sup>	42%	48%***	18%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA
<b>ACR 70</b>								
3. mēnesis	19% <sup>†</sup>	10%	13%***	3%	6% <sup>††</sup>	1%	13%	16%
6. mēnesis	32% <sup>†</sup>	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
12. mēnesis	43% <sup>‡</sup>	27%	29%***	6%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA
<b>Nozīmīga klīniskā atbildes reakcija<sup>c</sup></b>	27% <sup>‡</sup>	12%	14%***	2%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA
<b>DAS28-CRP remisija<sup>e</sup></b>								
6. mēnesis	28% <sup>‡</sup>	15%	NA	NA	NA	NA	24% <sup>§§</sup>	25%
12. mēnesis	41% <sup>‡</sup>	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

\* p < 0,05, abatacept, salīdzinot ar placebo.

\*\* p < 0,01, abatacept, salīdzinot ar placebo.

\*\*\* p < 0,001, abatacept, salīdzinot ar placebo.

† p < 0,01, abatacept plus MTX, salīdzinot ar MTX plus placebo.

‡ p < 0,001, abatacept plus MTX, salīdzinot ar MTX plus placebo.

†† p < 0,05, abatacept plus MTX, salīdzinot ar MTX plus placebo.

§ 95% TI: -4,2, 4,8 (pamatojoties uz pirms pētījuma noteikto līdzvērtīguma robežu, kas ir 7,5%).

§§ Tabulā attēloti dati par analīzi pēc ārstēt paredzēto pacientu skaita (ITT).

<sup>a</sup> Nemainīgas devas aptuveni 10 mg/kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

<sup>b</sup> Vienlaikus lietoti DMARDs ir viens vai vairāki no šādiem: metotreksāts, hlorhinīns/hidroksihlorhinīns, sulfasalazīns, lefunomīds, azatioprīns, zelta preparāti un anakinra.

<sup>c</sup> Nozīmīga klīniskā atbildes reakcija tiek definēta kā pastāvīga ACR 70 atbildes reakcija 6 mēnešu periodā.

<sup>d</sup> Pēc 6 mēnešiem pacientam tika dota iespēja piedalīties atklātā pētījumā.

<sup>e</sup> DAS28-CRP remisija ir definēta kā DAS28-CRP punktu skaits < 2,6.

<sup>f</sup> Tabulā attēloti dati par analīzi atbilstoši protokolam. ITT analīzi; n = 736, 721 attiecīgi subkutāna (s.c.) un intravenoza (i.v.) abatacepta grupā

Atklātos I, II, III, VI un SCI pētījuma pagarinājumos tika novērota stabila un ilgstoša ACR 20, 50 un 70 atbildes reakcija attiecīgi pēc 7 gadiem, 5 gadiem, 5 gadiem, 2 gadiem un 5 gadiem. I pētījumā pēc 7 gadiem ACR atbildes reakciju novērtēja 43 pacientiem – ACR 20 atbildes reakciju novēroja 72%, ACR 50 atbildes reakciju – 58% un ACR 70 atbildes reakciju – 44%. II pētījumā pēc 5 gadiem ACR atbildes reakciju novērtēja 270 pacientiem – ACR 20 atbildes reakciju novēroja 84%, ACR 50 atbildes reakciju – 61% un ACR 70 atbildes reakciju – 40%. III pētījumā pēc 5 gadiem ACR atbildes reakciju novērtēja 91 pacientam – ACR 20 atbildes reakciju novēroja 74%, ACR 50 atbildes reakciju – 51% un ACR 70 atbildes reakciju – 23%. VI pētījumā pēc 2 gadiem ACR atbildes reakciju novērtēja

232 pacientiem – ACR 20 atbildes reakciju novēroja 85%, ACR 50 atbildes reakciju – 74% un ACR 70 atbildes reakciju – 54%. SC-I pētījumā pēc 5 gadiem ACR atbildes reakcijas novērtēja ar 85% (356/421) ACR 20 atbildes reakcijas, 66% (277/423) ACR 50 atbildes reakcijas un 45% (191/425) ACR 70 atbildes reakcijas.

Lielāku uzlabošanu ar abataceptu nekā ar placebo novēroja citos reimatoīdās slimības aktivitātes rādītājos, kas nav iekļauti ACR atbildes reakcijas kritērijos, tādos kā rīta stīvums.

#### *DAS28 atbildes reakcija*

Slimības aktivitāti vērtēja arī pēc slimības aktivitātes skalas 28 (DAS28 ESR – *Disease Activity Score 28*). II, III, V un VI pētījumā bija ievērojami lielāki uzlabojumi DAS salīdzinājumā ar placebo vai salīdzinošām zālēm.

VI pētījumā, kurā piedalījās tikai pieaugušie, abatacepta plus metotreksāta grupā DAS28 (CRP) definētu remisiju (punktu skaits < 2,6) pēc 1 gada sasniedza būtiski lielāks pacientu skaits (41%), salīdzinot ar metotreksāta plus placebo grupu (23%). 1. gada atbildes reakcija abatacepta grupā saglabājās visu 2. gadu.

#### *V pētījums: abatacepts vai infliksimabs, salīdzinot ar placebo*

Lai novērtētu intravenoza abatacepta vai infliksimaba drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar placebo pacientiem ar neatbilstošu atbildes reakciju uz metotreksātu tika veikts randomizēts, dubultakls pētījums (V pētījums). Primārais rezultāts bija slimības aktivitātes vidējās izmaiņas 6 mēnešu laikā ar abataceptu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, ar sekojošu dubultaklu, 12 mēnešus ilgu abatacepta un infliksimaba drošuma un efektivitātes vērtējumu. Lielāku DAS28 uzlabošanu ( $p < 0,001$ ) ar abataceptu un infliksimabu, salīdzinot ar placebo, pēc 6 mēnešiem novēroja placebo kontrolētajā pētījumu daļā; rezultāti abatacepta un infliksimaba grupās bija līdzīgi. ACR atbildes reakcija V pētījumā atbilda DAS28 skalai. Turpmāku uzlabojumu novēroja pēc 12 mēnešu ārstēšanas ar abataceptu. Pēc 6 mēnešiem infekciju izraisītu nevēlamo notikumu sastopamības biežums bija 48,1% (75), 52,1% (86), un 51,8% (57), bet infekciju izraisītu nopietnu nevēlamo notikumu sastopamības biežums bija attiecīgi 1,3% (2), 4,2% (7), un 2,7% (3) abatacepta, infliksimaba un placebo grupās. Pēc 12 mēnešiem infekciju izraisītu nevēlamo notikumu sastopamības biežums bija 59,6% (93), 68,5% (113), bet infekciju izraisītu nopietnu nevēlamo notikumu sastopamības biežums bija attiecīgi 1,9% (3) un 8,5% (14) abatacepta un infliksimaba grupās. Pētījuma atklātajā periodā tika novērtēta abatacepta spēja saglabāt efektivitāti pacientiem, kuri sākotnēji tika randomizēti abatacepta grupā un pacientiem, kuriem ārstēšana ar infliksimabu tika nomainīta uz abataceptu. Pacientiem, kuri turpināja lietot abataceptu, vidējais DAS28 punktu skaita samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo punktu skaitu, 365. dienā (-3,06) saglabājās līdz 729. dienai (-3,34). Pacientiem, kuri sākotnēji saņēma infliksimabu un pēc tam – abataceptu, vidējais DAS28 punktu skaita samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo punktu skaitu, bija 3,29 729. dienā un 2,48 365. dienā.

#### *Pētījums SC-II – abatacepts salīdzinājumā ar adalimumabu*

Tika veikts randomizēts, vienkārši (pētniekam) maskēts līdzvērtības pētījums SC-II, lai pacientiem, kuri nepietiekami reaģē uz metotreksātu, novērtētu vienu reizi nedēļā subkutāni (s.c.), bez intravenozas (i.v.) piesātinošas devas ievadīta abatacepta drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar katru otro nedēļu subkutāni ievadīta adalimumaba drošumu un efektivitāti (abas zāles lietoja kopā ar MTX pamatterapiju). Primārais mērķa kritērijs liecināja, ka attiecībā uz ACR 20 atbildes reakciju pēc 12 mēnešu ilgas ārstēšanas abas zāles ir līdzvērtīgas (definētā robežvērtība bija 12%) – s.c. abatacepta un s.c. adalimumaba grupā atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 64,8% (206/318) un 63,4% (208/328). Terapeitiskā atšķirība bija 1,8% [95% ticamības intervālā (TI) – 5,6 līdz 9,2], un 24 mēnešu garumā tika novērots līdzīgs atbildes reakcijas biežums. Pēc 24 mēnešiem ACR 20 atbildes reakcijas sastopamības biežums s.c. abatacepta un s.c. adalimumaba grupā bija attiecīgi 69,7% (190/318) un 60,1% (197/328). ACR 50 un ACR 70 atbildes reakcijas sastopamības biežums abatacepta un adalimumaba grupās bija saskanīgs un līdzīgs. Koriģētās vidējās pārmaiņas (standartnovirze jeb SN) salīdzinājumā ar sākotnējo DAS28-CRP pēc 24 mēnešiem bija -2,35 (SN = 0,08) [95% TI – 2,51 līdz -2,19] un -2,33 (SN = 0,08) [95% TI – 2,50 līdz -2,17] attiecīgi s.c. abatacepta un adalimumaba grupā, turklāt laika gaitā šīs pārmaiņas bija līdzīgas. Pēc 24 mēnešiem 50,6% (127/251) [95% TI 44,4 – 56,8] pacientu abatacepta grupā un 53,3% (130/244) [95% TI 47,0 – 59,5] pacientu adalimumaba

grupā sasniedza DAS 28 < 2,6. Pēc 24 mēnešiem novērotā stāvokļa uzlabošanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli tika vērtēta, izmantojot HAQ-DI, un s.c. abatacepta un s.c. adalimumaba grupā tā laika gaitā bija līdzīga.

Pēc viena un diviem gadiem tika vērtēts drošums un strukturāli bojājumi. 24 mēnešu garumā kopējais ar nevēlamajām blakusparādībām saistītais drošuma profils abās grupās bija līdzīgs. Pēc 24 mēnešiem nevēlamas blakusparādības tika aprakstītas 41,5% (132/318) ar abataceptu un 50% (164/328) ar adalimumabu ārstēto pacientu. Nopietnas nevēlamas blakusparādības attiecīgajās grupās tika aprakstītas 3,5% (11/318) un 6,1% (20/328) pacientu. Pēc 24 mēnešiem abatacepta lietošana bija pārtraukta 20,8% (66/318) pacientu, bet adalimumaba lietošana tika pārtraukta 25,3% (83/328) pacientu.

SC-II pētījumā tika ziņots, ka nopietnas infekcijas radās 3,8% (12/318) pacientu, kuri tika ārstēti ar abatacepta s.c. injekcijām vienu reizi nedēļā, tomēr zāļu lietošana nebija jāpārtrauc nevienam pacientam, savukārt pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumaba s.c. injekcijām katru otro nedēļu, nopietnas infekcijas radās 5,8% (19/328) gadījumū, un 24 mēnešu laikā zāļu lietošana tika pārtraukta deviņiem pacientiem.

Lokālu injekcijas vietas reakciju sastopamība s.c. abatacepta un s.c. adalimumaba grupā pēc 12 mēnešiem bija attiecīgi 3,8% (12/318) un 9,1% (30/328) ( $p = 0,006$ ), bet pēc 24 mēnešiem – attiecīgi 4,1% (13/318) un 10,4% (34/328). Divus gadus ilgā pētījuma laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar s.c. abataceptu vai s.c. adalimumabu, attiecīgi 3,8% (12/318) un 1,5% (5/328) gadījumu tika aprakstīti viegli vai vidēji smagi autoimūni traucējumi (piemēram, psoriāze, Reino sindroms vai *erythema nodosum*).

*Pētījums SC-III: remisijas inducēšana pacientiem ar RA, kas nav lietojuši metotreksātu*

Randomizētā un dubultmaskētā pētījumā vērtēja s.c. abataceptu kombinācijā ar metotreksātu (abatacepts + MTX), s.c. abatacepta monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju (MTX grupa) remisijas inducēšanā pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas un remisijas saglabāšanas bez zāļu lietošanas pēc pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas MTX iepriekš nelietojušiem pieaugušiem pacientiem ar vidēji vai izteikti aktīvu agrīnu reimatoīdo artītu ar sliktiem prognostisko faktoru rādītājiem. Pilnīga zāļu lietošanas pārtraukšana lielākajai daļai pacientu visās trīs grupās (abatacepts ar metotreksātu, tikai abatacepts vai tikai metotreksāts) izraisīja remisijas izzušanu (slimības aktivitātes atjaunošanos; 4. tabula).

**4. tabula. Remisijas biežums pētījuma SC-III zāļu lietošanas perioda beigās un laikā, kad zāles nelieto**

Pacientu skaits	Abatacepts s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacepts s.c. n = 116
<b>Randomizēto pacientu, kam bija inducēta remisija, īpatsvars pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas</b>			
DAS28 remisija <sup>a</sup>	60,9%	45,2%	42,5%
Izredžu attiecība (95% TI), salīdzinot ar MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/P	0,92 (0,55, 1,57)
P vērtība	0,010	N/P	N/P
SDAI klīniska remisija <sup>b</sup>	42,0%	25,0%	29,3%
Prognozējamā atšķirība (95% TI), salīdzinot ar MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/P	4,31 (-7,98, 16,61)
Buleana klīniskā remisija	37,0%	22,4%	26,7%
Prognozējamā atšķirība (95% TI), salīdzinot ar MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/P	4,31 (-7,62, 16,24)
<b>Remisijas fāzē esošo randomizēto pacientu īpatsvars pēc 12 mēnešiem un pēc 18 mēnešiem (6 mēnešus pēc pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas)</b>			
DAS28 remisija <sup>a</sup>	14,8%	7,8%	12,4%
Izredžu attiecība (95% TI), salīdzinot ar MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/P	2,04 (0,81, 5,14)
P vērtība	0,045	N/P	N/P

<sup>a</sup> DAS28-definēta remisija (DAS28-CRP < 2,6)

<sup>b</sup> SDAI kritērijs (SDAI ≤ 3.3)

Pētījumā SC-III drošuma rādītāji visās trīs ārstēšanas grupās (abatacepta + MTX, abatacepta monoterapijas, MTX grupā) bija kopumā līdzīgi. 12 mēnešus ilgajā ārstēšanas periodā blakusparādības novēroja attiecīgi 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) un 44,0% (51/116) pacientu, bet būtiskas blakusparādības novēroja 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) un 0,9% (1/116) pacientu. Būtiskas infekcijas novēroja 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) un 0% (0/116) pacientu.

#### Atbildes reakcijas rentgenogrāfiska izmeklēšana

Divu gadu garumā II, VI un SC-II pētījumā rentgenogrāfiski tika vērtēti strukturālie locītavu bojājumi. Rezultāti tika noteikti, izmantojot *Genant* modificēto kopējo Šarpa skalu (TSS - *total Sharp score*) un tās sastāvdaļas - erozijas un locītavas spraugas sašaurināšanās (JSN - *joint space narrowing*) skalas.

II pētījumā sākuma vidējais TSS bija 31,7 ar abataceptu ārstēto pacientu grupā un 33,4 ar placebo ārstēto pacientu grupā. Pēc 12 ārstēšanas mēnešiem abatacepts/metotreksāts samazināja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar placebo/metotreksātu, kā tas parādīts 5. tabulā. Pacientiem, kuri bija randomizēti abatacepta grupā, strukturālo bojājumu progresēšana otrajā gadā bija ievērojami lēnāka nekā pirmajā gadā ( $p < 0,0001$ ). Visas personas, kas piedalījās ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā pēc 1 gadu ilgās dubultklās ārstēšanas, saņēma abatacepta terapiju, un rentgenogrāfiskā progresēšana tika pētīta līdz 5. gadam. Datu analīzei tika izmantota novērojošā analīze, izmantojot vidējās kopējās punktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar iepriekšējo ikgadējo vizīti. Pacientiem, kuri sākotnēji tika randomizēti abatacepta plus MTX grupā un placebo plus MTX grupā, vidējās izmaiņas bija attiecīgi 0,41 un 0,74, salīdzinot 1. gadu ar 2. gadu ( $n = 290, 130$ ), 0,37 un 0,68, salīdzinot 2. gadu ar 3. gadu ( $n = 293, 130$ ), 0,34 un 0,43, salīdzinot 3. gadu ar 4. gadu ( $n = 290, 128$ ), un 0,26 un 0,29 ( $n = 233, 114$ ), salīdzinot 4. gadu ar 5. gadu.

**5. tabula. Vidējās rentgenogrāfiskās izmaiņas II pētījumā 12 mēnešos**

Rādītājs	Abatacepts/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P vērtība <sup>a</sup>
Kopējā Šarpa skala	1,21	2,32	0,012
Eroziju skala	0,63	1,14	0,029
JSN skala	0,58	1,18	0,009

<sup>a</sup> Pamatojoties uz neparametriskām analīzes metodēm.

VI pētījumā vidējās TSS izmaiņas pēc 12 mēnešiem bija būtiski mazākas pacientiem, kuri saņēma abataceptu plus metotreksātu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma metotreksātu plus placebo. Pēc 12 mēnešiem progresēšanu nenovēroja (TSS ≤ 0) 61% (148/242) pacientu, kuri ārstēšanā saņēma abataceptu plus metotreksātu, un 53% (128/242) pacientu, kuri ārstēšanā saņēma metotreksātu plus placebo. Strukturālo bojājumu progresēšana bija mazāka pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu abatacepta plus metotreksāta terapiju (24 mēnešus), salīdzinot ar pacientiem, kuri sākotnēji bija saņēmuši metotreksātu plus placebo (12 mēnešus) un pēc tam nākamajos 12 mēnešus – abataceptu plus metotreksātu. No pacientiem, kuri tika iekļauti atklātajā 12 mēnešu pētījumā, progresiju nenovēroja 59% (125/213) pacientu, kuri saņēma nepārtrauktu abatacepta plus metotreksāta terapiju, un 48% (92/192) pacientu, kuri sākotnēji bija saņēmuši metotreksātu, kas pēc tam tika nomainīts uz kombināciju ar abataceptu.

Pētījumā SC-II locītavu struktūras bojājumi tika vērtēti rentgenogrāfiski un raksturoti kā pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, izmantojot van der Heides modificēto kopējo Šarpa skalu (mTSS) un tās komponentus. Līdzīga inhibīcija abās terapijas grupās tika novērota līdz 24 mēnešiem (mTSS (vidēji ± standartnovirze [SN]) = 0,89 ± 4,13, salīdzinot ar 1,13 ± 8,66), erozijas rādītājs (0,41 ± 2,57, salīdzinot ar 0,41 ± 5,04) un JSN rādītājs (0,48 ± 2,18, salīdzinot ar 0,72 ± 3,81)) attiecīgi abatacepta (n = 257) un adalimumaba (n = 260) grupām.

Pētījumā SC-III ar MR metodi vērtēja strukturālus locītavu bojājumus. Abatacepta + MTX grupā strukturālie bojājumi progresēja mazāk nekā MTX grupā; par to liecina vidējās ārstēšanas atšķirības, salīdzinot abatacepta + MTX grupu un MTX grupu (6. tabula).

**6. tabula. Strukturāls un iekaisuma stāvokļa MR novērtējums pētījumā SC-III**

Vidējās ārstēšanas atšķirības starp s.c. abatacepta+MTX grupu un MTX grupu pēc 12 mēnešiem (95% TI)\*

MR eroziju vērtība	-1,22 (-2,20, -0,25)
MR osteīta/kaulu tūskas indeksa vērtība	-1,43 (-2,68, -0,18)
MRI sinovīta indeksa vērtība	-1,60 (-2,42, -0,78)

\* n = 119 s.c. abatacepts + MTX; n = 116 MTX

#### Fizisko funkciju atbildes reakcija

Fizisko funkciju uzlabošanas noteica, izmantojot veselības stāvokļa novērtējuma aptaujas invaliditātes indeksu (HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index) II, III, IV, V un VI pētījumā un modificēto HAQ-DI – I pētījumā. SC-I pētījumā uzlabojums pēc 6 mēnešiem un pētījuma gaitā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, kā noteikts ar HAQ-DI, subkutānas un intravenozas lietošanas grupās bija līdzīgs. Rezultāti no II, III un VI pētījuma atainoti 6. tabulā.



**7. tabula. Fizisko funkciju uzlabošanās kontrolētos pētījumos**

	Iepriekš nav saņēmuši metotreksātu (MTX)		Neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX		Neatbilstoša atbildes reakcija pret TNF inhibitoru	
	VI pētījums		II pētījums		III pētījums	
HAQ <sup>c</sup> invaliditātes indekss	Abatacepta <sup>a</sup>	Placebo +MTX	Abatacepta <sup>a</sup> +MTX	Placebo +MTX	Abatacepta <sup>a</sup> +DMARD <sup>b</sup>	Placebo +DMARDs <sup>b</sup>
Sākuma rādītājs (vidējais)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Vidējā uzlabošanās, salīdzinot ar sākuma rādītāju						
6. mēnesis	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. mēnesis	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>
Pacientu īpatsvars ar klīniski nozīmīgu uzlabošanos <sup>d</sup>						
6. mēnesis	72% <sup>†</sup>	63%	61%***	45%	47%***	23%
12. mēnesis	72% <sup>†</sup>	62%	64%***	39%	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>

\*\*\* p < 0,001, abatacepta, salīdzinot ar placebo.

† p < 0,05, abatacepta plus MTX, salīdzinot ar MTX plus placebo.

<sup>a</sup> Nemainīgas devas aptuveni 10 mg/kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

<sup>b</sup> Vienlaikus lietotie DMARDs ir viens vai vairāki no šādiem: metotreksāts, hlorhinīns/hidroksihlorhinīns, sulfasalazīns, lefunomīds, azatioprīns, zelta preparāti un anakinra.

<sup>c</sup> Health Assessment Questionnaire; 0 = vislabākais, 3 = vissliktākais; 20 jautājumi; 8 kategorijas: gērbšanās un ar to saistītās aktivitātes, piecelšanās, ēšana, pastaigas, higiēna, stiepšanās, satvēriens un citas aktivitātes.

<sup>d</sup> HAQ-DI samazināšanās par ≥ 0,3 vienībām no sākuma rādītāja.

<sup>e</sup> Pēc 6 mēnešiem pacientiem tika dota iespēja piedalīties atklātajā pētījumā.

II. pētījumā pacientiem ar klīniski nozīmīgu uzlabošanos pēc 12 mēnešiem, 88% atbildes reakcija saglabājās pēc 18 mēnešiem un 85% atbildes reakcija saglabājās pēc 24 mēnešiem. I, II, III un VI pētījuma atklātajā daļā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās attiecīgi 7 gadus, 5 gadus, 5 gadus un 2 gadus.

Pētījumā SC-III abatacepta + MTX grupā, salīdzinot ar MTX grupu, pēc 12 mēnešiem bija lielāks tādu pacientu īpatsvars, kam bija atbildes reakcija pēc HAQ, kas liecina par klīniski nozīmīgu fizisko funkciju uzlabojumu (sākotnējās HAQ-DI indeksa vērtības samazinājums par ≥ 0,3; attiecīgi 65,5% salīdzinot ar 44,0%; ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar MTX grupu, bija 21,6% [95% TI: 8,3, 34,9]).

#### Ar veselību saistīti iznākumi un dzīves kvalitāte

Ar veselību saistītu dzīves kvalitāti vērtēja ar SF-36 aptaujas palīdzību pēc 6 mēnešiem I, II un III pētījumā un pēc 12 mēnešiem I un II pētījumā. Šajos pētījumos klīniski un statistiski nozīmīgu uzlabošanos novēroja abatacepta grupā, salīdzinot ar placebo grupu, visās 8 SF-36 sfērās (4 fiziskās sfēras: fiziskās funkcijas, fiziskās funkcijas nozīme, sāpes organismā, vispārējā veselība; un 4 garīgās sfēras: vitalitāte, sociālā funkcija, emocionālais stāvoklis, garīgā veselība), kā arī fizisko elementu summā (FES) un garīgo elementu summā (GES). VI pētījumā pēc 12 mēnešiem novēroja gan FES, gan GES uzlabošanos abatacepta plus metotreksāta grupā, salīdzinot ar metotreksāta plus placebo grupu, un tā saglabājās 2 gadus.

## VII pētījums: abatacepta drošums pacientiem, kuriem abatacepts nozīmēts pēc TNF inhibitora izdalīšanās no organisma vai, nesagaidot to

Pacientiem ar aktīvu RA, kuriem novēroja neatbilstošu atbildes reakciju pret iepriekšēju (izdalīšanās periods vismaz 2 mēneši; n = 449) vai pašreizēju (bez izdalīšanās perioda; n = 597) TNF inhibitora terapiju, tika veikts atklāts intravenoza abatacepta pētījums uz ne-bioloģiska DMARD terapijas fona (VII pētījums). Galvenais rezultāts, nevēlamu blakusparādību, nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības biežums un terapijas pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ 6 terapijas mēnešos bija līdzīga pacientiem, kuri iekļaušanas brīdī lietoja TNF inhibitoru un pacientiem, kuri to bija lietojuši pirms iekļaušanas, līdzīgs bija arī nopietno infekciju sastopamības biežums.

### Klīniskā efektivitāte un drošums pieaugušajiem psoriātiskā artrīta gadījumā

Abatacepta efektivitāte un drošums tika novērtēts divos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos (PsA-I un PsA-II pētījumi) pieaugušiem pacientiem, vecumā no 18 gadiem un vecākiem. Pacientiem bija aktīvs PsA ( $\geq 3$  pietūkušas locītavas un  $\geq 3$  jutīgas locītavas), neraugoties uz iepriekšēju ārstēšanu ar DMARD terapiju, un bija viens apstiprināts psoriātisks ādas bojājums vismaz 2 cm diametrā.

PsA-I pētījumā 170 pacienti saņēma placebo vai abataceptu intravenozi 1., 15., 29. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām, pēc tam dubultaklā veidā 24 nedēļas, kam sekoja atklāta abatacepta 10 mg/kg intravenoza lietošana ik pēc 28 dienām. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai abatacepta 3 mg/kg, 10 mg/kg vai divas devas pa 30 mg/kg, kam sekoja 10 mg/kg bez pārtraukuma 24 nedēļas, kam sekoja atklātā abatacepta 10 mg/kg intravenoza lietošana katru mēnesi. Pētījuma laikā pacientiem tika atļauts vienlaicīgi saņemt stabilu devu metotreksāta, zemas devas kortikosteroīdus (ekvivalents līdz  $\leq 10$  mg prednizona) un/vai nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus.

PsA-II pētījumā 424 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai dubultaklā veidā 24 nedēļas subkutāni saņemtu iknedēļas placebo vai 125 mg abatacepta devu bez piesātinošās devas, kam sekoja atklāta abatacepta 125 mg subkutāna lietošana katru nedēļu. Pētījuma laikā pacientiem tika atļauts vienlaicīgi saņemt stabilu devu metotreksāta, sulfasalazīna, leflunomīda, hidroksihlorhinīna, mazas devas kortikosteroīdus (līdzvērtīgi  $\leq 10$  mg prednizona) un/vai NSAID. Pacientiem, kuri nebija sasnieguši vismaz 20% uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa attiecībā uz pietūkušu un jutīgu locītavu skaitu, 16. nedēļā tika pārcelti uz atklātu 125 mg abatacepta subkutāna lietošanu katru nedēļu.

Primārais mērķa kritērijs gan PsA-I, gan PsA-II pētījumā bija pacientu daļa, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. nedēļā (169. dienā).

### Klīniskā atbildes reakcija

#### *Pazīmes un simptomi*

Pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20, 50, vai 70 atbildes reakciju uz ieteicamo abatacepta devu PsA-I (10 mg/kg intravenozi) un PsA-II (125 mg subkutāni) pētījumos, ir atspoguļoti zemāk esošajā 8. tabulā.

**8. tabula. Pacientu īpatsvars (%), kuriem PsA-I un PsA-II pētījumā novēroja ACR atbildes reakcijas 24. nedēļā**

	PsA-I <sup>a</sup>			PsA-II <sup>b,c</sup>		
	Abatacepts 10 mg/kg i/v N = 40	Placebo N = 42	Prognozējamā atšķirība (95% TI)	Abatacepts 125 mg s.c. N = 213	Placebo N = 211	Prognozējamā atšķirība (95% TI)
<b>ACR 20</b>	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4; 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7; 25,6)
<b>ACR 50</b>	25,0%	2,4%	22,7 (8,6; 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1; 13,7)
<b>ACR 70</b>	12,5%	0%	12,5 (2,3; 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5; 8,9)

\* P < 0,05 salīdzinot ar placebo, p vērtības netika vērtētas ACR 50 un ACR 70.

<sup>a</sup> 37% pacientu iepriekš tika ārstēti ar TNF inhibitoru.

<sup>b</sup> 61% pacientu iepriekš tika ārstēti ar TNF inhibitoru.

<sup>c</sup> Pacienti, kuriem bija mazāk nekā 20% uzlabošanās attiecībā uz jutīgu vai pietūkušu locītavu skaitu, 16. nedēļā atbilda izslēgšanas kritērijiem un tika uzskatīts, ka viņiem nav atbildes reakcijas.

Ievērojami lielāks pacientu īpatsvars sasniedza ACR 20 atbildes reakciju pēc ārstēšanas ar abataceptu 10 mg/kg ievadītu intravenozi PsA-I vai 125 mg ievadītu subkutāni PsA-II, salīdzinot ar placebo 24. nedēļā visā pētījuma populācijā. Lielāka ACR 20 atbildes reakcija tika novērota ar abataceptu, salīdzinot ar placebo, neatkarīgi no iepriekšējās TNF inhibitora terapijas abos pētījumos. Mazākajā PsA-I pētījumā ACR 20 atbildes reakcija ar abatacepta 10 mg/kg intravenozi, salīdzinot ar placebo pacientiem, kas iepriekš nebija saņēmuši TNF inhibitoru, bija attiecīgi 55,6%, salīdzinot ar 20,0%, un pacientiem, kas iepriekš bija saņēmuši TNF inhibitoru, bija attiecīgi 30,8%, salīdzinot ar 16,7%. PsA-II pētījumā ACR 20 atbildes reakcija ar abataceptu 125 mg subkutāni, salīdzinot ar placebo pacientiem, kas iepriekš nebija saņēmuši TNF inhibitoru, bija attiecīgi 44,0%, salīdzinot ar 22,2% (21,9 [8,3; 35,6], prognozējamā atšķirība [95% TI]), un pacienti, kas iepriekš bija saņēmuši TNF inhibitoru, bija attiecīgi 36,4%, salīdzinot ar 22,3% (14,0 [3,3; 24,8], prognozējamā atšķirība [95% TI]).

Lielāka ACR 20 atbildes reakcija PsA-II pētījumā tika novērota ar abataceptu 125 mg subkutāni, salīdzinot ar placebo, neatkarīgi no vienlaikus esošas ne-bioloģiskās DMARD ārstēšanas. ACR 20 atbildes reakcija ar abataceptu 125 mg subkutāni, salīdzinot ar placebo pacientiem, kuri nelietoja ne-bioloģiskās DMARD, bija attiecīgi 27,3%, salīdzinot ar 12,1%, (15,15 [1,83; 28,47], prognozējamā atšķirība [95% TI]), un pacientiem, kuri lietoja ne-bioloģisko DMARD, bija attiecīgi 44,9%, salīdzinot ar 26,9%, (18,00 [7,20; 28,81], prognozējamā atšķirība [95% TI]). Klīniskās atbildes reakcijas nemainījās vai turpināja uzlaboties līdz vienam gadam PsA-I un PsA-II pētījumos.

#### Strukturālā atbildes reakcija

24. nedēļā PsA-II pētījumā radiogrāfiski ne-progresējošo īpatsvars ( $\leq 0$  izmaiņas no sākotnējā stāvokļa) kopējā PsA-modificētā SHS uz rentgenstariem bija lielāks, lietojot abataceptu 125 mg subkutāni (42,7%), salīdzinot ar placebo (32,7%), (10,0 [1,0; 19,1] prognozējamā atšķirība [95% TI]).

#### Fizisko funkciju atbildes reakcija

PsA-I pētījumā pacientu īpatsvars ar  $\geq 0,30$  samazinājumu no sākotnējā rādītāja HAQ-DI skalā bija 45,0%, lietojot abataceptu intravenozi, salīdzinot ar 19,0% lietojot placebo (26,1 [6,8; 45,5], prognozējamā atšķirība [95% TI]) 24. nedēļā. PsA-II pētījumā pacientu īpatsvars ar vismaz  $\geq 0,35$  samazinājumu no sākotnējā rādītāja HAQ-DI bija 31,0% abatacepta pacientu, salīdzinot ar 23,7% placebo (7,2 [-1,1; 15,6], prognozējamā atšķirība [95% TI]). Uzlabošanās HAQ-DI skalā tika saglabāta vai uzlabota līdz 1 gadam, turpinot abatacepta terapiju gan PsA-I, gan PsA-II pētījumos.

Vairāk nekā 24 nedēļu dubultmaskētā perioda laikā ar abatacepta terapiju nenovēroja būtiskas izmaiņas attiecībā uz PASI rādītājiem. Pacientiem, kurus iekļāva divos PsA pētījumos, bija viegla vai

vidēji smaga psoriāze ar vidējo PASI rādītāju 8,6 PsA-I pētījumā un 4,5 PsA-II pētījumā. PsA-I pētījumā pacientu īpatsvars, kas sasniedza PASI 50 atbildes reakciju, bija 28,6% ar abataceptu, salīdzinot ar 14,3% placebo (14,3 [-15,3; 43,9], prognozējamā atšķirība [95% TI]), un pacientu īpatsvars, kas sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, bija 14,3% ar abataceptu, salīdzinot ar 4,8% placebo (9,5 [-13,0; 32,0], prognozējamā atšķirība [95% TI]). PsA-II pētījumā pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 50 atbildes reakciju, bija 26,7% ar abataceptu, salīdzinot ar 19,6% placebo (7,3 [-2,2; 16,7], prognozējamā atšķirība [95% TI]), un pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, bija 16,4% ar abataceptu, salīdzinot ar 10,1%, lietojot placebo (6,4 [-1,3; 14,1], prognozējamā atšķirība [95% TI]).

### Bērni ar juvenīlā idiopātiskā artrīta poliartikulāro formu

#### Subkutāni

Abatacepta subkutānas lietošanas efektivitāte bērniem vecumā no 2 līdz 17 gadiem ir balstīta uz farmakokinētisko ekspozīciju un intravenozi ievadīta abatacepta pJIA pacientiem un subkutāni ievadīta abatacepta pieaugušiem pacientiem ar RA pierādītās efektivitātes ekstrapolēšanu, un to papildina dati no notiekošā klīniskā pētījuma. Šajā pētījumā ārstēšanu saņēma 2 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar vidēji smagu līdz smagu aktīvu pJIA (46 pacienti 2 līdz 5 gadu vecuma kohortā un 173 pacienti 6 līdz 17 gadu vecuma kohortā) ar neatbilstošu atbildes reakciju uz vismaz vienu DMARD, kas varēja ietvert bioloģiskās zāles, vai tā nepanesību. Subkutāni ievadīta abatacepta drošumu un efektivitāti vērtēja nemaskētā vienas grupas pētījumā, kura dizainā par primāro vērtēšanas kritēriju bija noteikta zemākā koncentrācija līdzsvara fāzē ( $C_{min}$ ) pēc 4 mēnešiem (īstermiņa periods) 6 līdz 17 gadu vecuma kohortā. Pacienti turpināja saņemt abatacepta terapiju notiekošajā nemaskētajā pagarinājumā, kurā vērtēja ilgtermiņa drošumu un efektivitāti vēl 20 mēnešus.

Pētījuma sākumā 79% no 219 šajā pētījumā iesaistītajiem un ārstēšanu saņēmušajiem pacientiem lietoja metotreksātu (vidējā deva, iestājoties pētījumā, 12,3 mg/m<sup>2</sup> nedēļā), un 21% pacientu saņēma abatacepta monoterapiju. No 219 pacientiem, kuri iestājās šajā pētījumā, 56 (25,6%) iepriekš bija saņēmuši terapiju ar bioloģiskajiem DMARD (arī TNF inhibitorus un tocilizumabu).

Vidējais pētījumā iekļauto pacientu vecums bija 10,6 gadi, bet vidējais slimības ilgums bija 2,4 gadi. Pacientiem slimība bija aktīvā fāzē, vidējais aktīvo locītavu skaits sākuma stāvoklī bija 11,8, un vidēji 10,3 locītavām tika konstatēts kustību zudums; vidējā C reaktīvā proteīna (CRP) koncentrācija pētījuma sākuma bija 1,24 mg/dl.

No 219 ārstēšanu saņēmušajiem pacientiem 205 pabeidza īstermiņa periodu un 200 iesaistījās notiekošajā ilgtermiņa pagarinājuma periodā. 2 līdz 5 gadu vecuma kohortā 39 (84,8%) pacienti pabeidza 2 gadu periodu. 6 līdz 17 gadu vecuma kohortā 132 (76,3%) pacienti pabeidza 2 gadu periodu.

Atbildes reakcijas rādītāji īstermiņa iedarbības beigās ir apkopoti 9. tabulā:

#### **9. tabula. JIA poliartikulārās formas pacientu daļa (%), kam īstermiņa perioda beigās (pēc 4 mēnešiem) bija ACRP atbildes reakcija vai neaktīva slimība**

	Vecumā no 2 līdz 17 gadiem
	n = 219
ACRP30	84,5%
ACRP50	75,3%
ACRP70	57,1%
ACRP90	34,7%
ACRP100	20,1%
Neaktīva slimība*	34,2%

\* Nav aktīvu locītavu, slimības smagums ārsta vispārējā vērtējumā  $\leq 10$  mm un CRP  $\leq 0,6$  mg/dl.

ACRP atbildes reakcijas un neaktīvas slimības rezultāti saglabājās 2 gadu laikā.

#### Intravenozi

Pētījumā tika iekļauti bērni un pusaudži ar vidēji smagu vai smagu aktīvu pJIA vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar nepietiekošu atbildes reakciju pēc vismaz viena DMARD, kas varēja ietvert bioloģiskos medikamentus, lietošanas vai tā nepanesību. Intravenozi ievadīta abatacepta drošums un efektivitāte tika izvērtēta trīsdalīgā pētījumā. A periods bija 4 mēnešus ilgs atklāts ievadperiods, kura dizains bija veidots tā, lai ierosinātu ACR Pedi 30 atbildes reakciju. Pacienti, kuri A perioda beigās sasniedza vismaz ACR Pedi 30 līmeņa atbildes reakciju, tika randomizēti dubultklajā terapijas atcelšanas fāzē (B periods) un 6 mēnešus vai līdz pJIA uzliesmojumam, atbilstoši pētījuma definīcijai, saņēma vai nu abataceptu, vai placebo. Ja vien pacients nepārtrauca piedalīšanos drošuma apsvērumu dēļ, visiem pacientiem, kas pabeidza B periodu vai kuriem šā perioda laikā novēroja uzliesmojumu, vai kuriem nenovēroja atbildes reakciju A periodā, piedāvāja piedalīties C periodā – atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā tika izvērtēts ilgstošas lietošanas drošums un efektivitāte.

A periodā visi pacienti 1., 15., 29., 57. un 85. dienā saņēma 10 mg/kg abatacepta un tika izvērtēti 113. dienā. A perioda laikā 74% lietoja metotreksātu (vidējā deva, uzsākot pētījumu, 13,2 mg/m<sup>2</sup>/nedēļā), tādējādi A periodā 26% pacientu saņēma abatacepta monoterapiju. 57 (30%) no 190 pacientiem, kas tika iekļauti pētījumā, iepriekš ārstēšanā bija saņēmuši TNF inhibitora terapiju.

Pacienti, kuri A perioda beigās sasniedza ACR Pedi 30 līmeņa atbildes reakciju, tika randomizēti B periodā – dubultklājā terapijas atcelšanas fāzē, lai 6 mēnešus vai līdz JIA uzliesmojumam saņemtu vai nu abataceptu, vai placebo.

Uzliesmojums tika definēts šādi:

- vismaz 3 no 6 galveno pJIA rādītāju pasliktināšanās par  $\geq 30\%$ ;
- ne vairāk kā 1 no 6 galveno pJIA rādītāju uzlabošanās par  $\geq 30\%$ ;
- ja uzliesmojuma definēšanai tika izmantots Ārsta vai vecāku vispārējais novērtējums (Physician or Parent Global Assessment), vajadzēja novērot pasliktināšanos par  $\geq 2$  cm (iespējams līdz 10 cm);
- ja uzliesmojuma definēšanai tika izmantots aktīvo locītavu vai locītavu ar ierobežotu kustību amplitūdu skaits, vajadzēja novērot pasliktināšanos  $\geq 2$  locītavās.

Vidējais pētījumā iekļauto pacientu vecums bija 12,4 gadi, vidējais slimības ilgums – 4,4 gadi. Pacientiem slimība bija aktīvā fāzē, vidējais aktīvo locītavu skaits sākuma stāvoklī bija 16 un vidēji 16 locītavām tika konstatēts kustību zudums; novēroja paaugstinātu C reaktīvā proteīna (CRP) koncentrāciju (vidēji 3,2 mg/dl) un palielinātu EGĀ (vidēji 32 mm/h). Slimības sākumā novērotie pJIA apakštipi bija šādi: oligoartikulārais tips (16%), poliartikulārais tips (64%; 20% no visiem gadījumiem konstatēja pozitīvu reimatoīdo faktoru) un sistēmiskais tips (20%).

170 no 190 iekļautajiem pacientiem pabeidza A periodu, 65% (123/190) sasniedza ACR Pedi 30 līmeņa atbildes reakciju un 122 tika randomizēti B periodā. Atbildes reakcijas bija līdzīgas visos pētītajos pJIA apakštipos, kā arī pacientiem, kuri lietoja metotreksātu vai nelietoja to. No 133 (70%) pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši TNF inhibitora terapiju, 101 (76%) sasniedza vismaz ACR Pedi 30 līmeņa atbildes reakciju, no 57 pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši TNF inhibitora terapiju, 22 (39%) sasniedza vismaz ACR Pedi 30 līmeņa atbildes reakciju.

B periodā pacientiem, kas tika randomizēti placebo grupā, laiks līdz slimības uzliesmojumam bija ievērojami īsāks nekā tiem, kas tika randomizēti abatacepta grupā (primārais mērķa kritērijs,  $p = 0,0002$ ; log-rank tests). B periodā uzliesmojumu novēroja daudz vairāk placebo grupas pacientiem (33/62; 53%) nekā tiem, kas turpināja lietot abataceptu (12/60; 20%; Hī kvadrāta  $p < 0,001$ ). Slimības uzliesmojuma risks pacientiem, kuri turpināja lietot abataceptu, bija par vienu trešdaļu mazāks nekā tiem, kuri ārstēšanā saņēma placebo (riskā attiecība = 0,31; 95% TI 0,16, 0,59).

Vairums B periodā randomizēto pacientu tika iekļauti C periodā (58/60 abatacepta lietotāji B periodā; 59/62 placebo lietotāji B periodā), kā arī 36 no 47 A perioda pacientiem, kuriem nenovēroja atbildes reakciju (kopējais pacientu skaits  $n = 153$ ).

Atbildes reakcijas rādītāji A perioda beigās, B perioda beigās un pēc 5 gadu ekspozīcijas C periodā ir apkopots 10. tabulā:

**10. tabula. JIA poliartikulārās formas pacientu īpatsvars (%), kuriem novēroja ACR atbildes reakcijas vai neaktīvu slimību**

	A perioda beigās (113. diena)	B perioda beigās <sup>a</sup> (169. diena)		C periods <sup>b</sup> (1765. diena)		
	Abatacepts	Abatacepts	Placebo	Abatacepta grupa B periodā	Placebo grupa B periodā	Pacienti bez atbildes reakcijas A periodā
	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
Neaktīva slimība	Nav novērtēts	31	10	52	33	31

<sup>a</sup> 169. dienas pēdējais novērtējums attiecināts uz turpmāko periodu (*LOCF – Last Observation Carried Forward*) pacientiem, kas tika ārstēti C periodā.

<sup>b</sup> Kā novērots

C perioda 1765. dienas dalībnieki ietvēra 33 no 58 B perioda abatacepta lietotājiem, 30 no 59 B perioda placebo lietotājiem un 13 no 36 A perioda pacientiem, kuriem nenovēroja atbildes reakciju. Vidējais abatacepta terapijas ilgums C periodā bija 1815 dienas (diapazons no 57–2415 dienām; gandrīz 61 mēnesis). Simts divi (67%) subjekti saņēma vismaz 1080 dienas (~ 36 mēneši) ilgu abatacepta terapiju. Visi pacienti saņēma vismaz 4 mēnešus ilgu ārstēšanu ar abataceptu iepriekšējā atklātā A periodā.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Reimatoīdais artrīts pieaugušajiem

Ģeometriskais vidējais (90% ticamības intervāls) abatacepta biopieejamībai pēc subkutānas ievadīšanas, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir 78,6% (64,7%, 95,6%). Līdzsvara koncentrācijā, kas novērota pēc 85 dienas ilgas terapijas, vidējā (intervāls)  $c_{min}$  un  $c_{max}$  bija attiecīgi 32,5 µg/ml (no 6,6 līdz 113,8 µg/ml) un 48,1 µg/ml (no 9,8 līdz 132,4 µg/ml). Vidējais aplēstais sistēmiskais klīrenss (0,28 ml/h/kg), izkļiendes tilpums (0,11 l/kg) un terminālais eliminācijas pusperiods (14,3 dienas) pēc subkutānas un intravenozas lietošanas bija līdzīgs.

Lai noteiktu abatacepta monoterapijas ietekmi uz imunogenitāti pēc subkutānas lietošanas bez intravenozas piesātinošās devas, tika veikts viens pētījums. Ja intravenozā piesātinošā deva netika ievadīta, vidējā minimālā koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas 12,6 µg/ml tika sasniegta pēc 2 nedēļas ilgas zāļu lietošanas. Efektivitātes atbildes reakcija laika gaitā šajā pētījumā atbilda rezultātiem pētījumos, kuros tika izmantota intravenozā piesātinošā deva, taču intravenozās piesātinošās devas ietekme uz iedarbības sākumu oficiāli nav pētīta.

Atbilstoši informācijai par intravenozu lietošanu subkutāni lietota abatacepta populācijas farmakokinētikas analizē RA pacientiem novēroja abatacepta klīrensa palielināšanās tendenci, palielinoties ķermeņa masai. Vecums un dzimums (koriģēts atkarībā no ķermeņa masas) šķietamo klīrensu neietekmēja. Vienlaicīga MTX, NPL, kortikosteroīdu un TNF inhibitoru lietošana neietekmēja abatacepta šķietamo klīrensu.

## Psoriātiskais artrīts pieaugušajiem

PsA-I pacienti tika randomizēti, lai intravenozi saņemtu placebo vai abataceptu 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) vai divas devas pa 30 mg/kg, kurai seko 10 mg/kg (30/10 mg/kg), 1. 15., 29. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām. Šajā pētījumā abatacepta līdzsvara koncentrācija bija saistīta ar devu. Ģeometriskā vidējā (CV%)  $c_{min}$  169. dienā bija 7,8 µg/ml (56,3%) attiecībā uz 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8%) attiecībā uz 10/10 mg/kg, un 26,6 g/ml (39,0%) attiecībā uz 30/10 mg/kg terapiju.

PsA-II pētījumā, ik nedēļu subkutāni ievadot 125 mg abatacepta, abatacepta līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 57. dienā ar ģeometrisko vidējo (CV%)  $c_{min}$  diapazonā no 22,3 (54,2%) līdz 25,6 (47,7%) mcg/ml attiecīgi no 57 līdz 169. dienai.

Saskaņā ar agrāk novērotiem rezultātiem RA pacientiem populācijas farmakokinētikas analīzes attiecībā uz abataceptu PA pacientiem atklāja abatacepta klīrensa paaugstināšanās tendenci, palielinoties ķermeņa masai (l / h).

## Pediatriskā pJIA populācija

Subkutānu injekciju veidā ievadīta abatacepta farmakokinētika pētīta pacientiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem.

Abatacepta līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 85. dienā pēc abatacepta subkutānas ievadīšanas reizi nedēļā, devu nosakot atbilstoši ķermeņa masai. Lietojot atbilstoši ķermeņa masai noteiktas devas, tika panāktas līdzīgas zemākās koncentrācijas visās ķermeņa masas un vecuma grupās. Vidējā zemākā abatacepta koncentrācija (diapazons) 113. dienā bija 46,2 mcg/ml (13,4 līdz 96,2 mcg/ml), 48,0 mcg/ml (22,4 līdz 122,1 mcg/ml) un 38,5 mcg/ml (9,3 līdz 73,2 mcg/ml) pediatriskajiem pJIA pacientiem, kuru ķermeņa masa bija attiecīgi 10 līdz < 25 kg, 25 līdz < 50 kg vai ≥ 50 kg.

Abatacepta farmakokinētika ir līdzīga pieaugušiem pacientiem ar RA un pediatriskajiem pacientiem ar pJIA, izņemot to, ka pacientiem ar pJIA ir vērojama labāka uzsūkšanās pēc s.c. injekcijas. pJIA pacientiem salīdzinājumā ar RA pacientiem bija par 28% lielāka s.c. biopieejamība (F) un lielāka uzsūkšanās ātruma konstante (KA).

Atbilstoši informācijai par intravenozu lietošanu subkutāni lietota abatacepta populācijas farmakokinētikas analīzē pJIA pacientiem novēroja abatacepta klīrensa palielināšanās tendenci, palielinoties ķermeņa masai. Vecums un dzimums (koriģēts atkarībā no ķermeņa masas) šķietamo klīrensu neietekmēja. Vienlaicīga citu zāļu, piemēram, metotreksāta, kortikosteroīdu vai NPL lietošana neietekmēja abatacepta šķietamo klīrensu.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Virknē *in vitro* pētījumu netika konstatēta abatacepta mutagenitāte vai klastogenitāte. Kancerogenitātes pētījumā pelēm novēroja palielinātu ļaundabīgo limfomu un krūts dziedzera (mātītēm) audzēju gadījumu skaitu. Novērotais limfomu un krūts dziedzera audzēju skaita pieaugums ar abataceptu ārstētajām pelēm varētu būt saistīts attiecīgi ar murīna leukēmijas vīrusa kontroles un peļu krūts audzēja vīrusa kontroles samazināšanos ilgstošas imūnmodulācijas gadījumā. Vienu gadu ilgos toksicitātes pētījumos Makaka sugas pērtiķiem abatacepts neizraisīja nozīmīgu toksicitāti. Novēroja atgriezenisku farmakoloģiskus efektus, kas bija neliela pārejoša seruma IgG samazināšanās un neliels līdz izteikts limfoido šūnu izsīkums dīgļa centros liesā un/vai limfmezglos. Pētījuma laikā netika konstatētas limfomas vai preneoplastiskas morfoloģiskās izmaiņas, neskatoties uz to, ka tika konstatēta limfokriptovīrusa klātbūtne, kas izraisa šāda veida bojājumus mērķiem ar nomāktu imūno sistēmu. Šo datu nozīme attiecībā uz abatacepta klīnisko lietošanu nav zināma.

Abatacepts neizraisīja nevēlamu iedarbību uz žurku tēviņu vai mātīšu auglību. Tika veikti embrija/augļa attīstības pētījumi pelēm, žurkām un trušiem, ievadot abatacepta devas, kas līdz pat 20 un 30 reizēm pārsniedza 10 mg/kg devas cilvēkam, un dzīvnieku pēcnācējiem netika novērota nevēlama iedarbība. Žurkām un trušiem abatacepta iedarbība 29 reizes pārsniedza 10 mg/kg devu

cilvēkam, vērtējot pēc AUC. Abatacepts šķērso placentāro barjeru žurkām un trušiem. Pre- un postnatālās attīstības pētījumos ar abataceptu žurkām, kur žurku mātītēm ievadīja devas līdz 45 mg/kg, kas 3 reizes pārsniedza 10 mg/kg devu cilvēkiem, vērtējot pēc AUC, nevēlamu iedarbību uz žurku mazuļiem nenovēroja. Ievadot 200 mg/kg devas, kas 11 reizes pārsniedza 10 mg/kg devu cilvēkiem, vērtējot pēc AUC, novēroja nelielas izmaiņas imūnās sistēmas funkcijā (sieviešu dzimtes mazuļiem 9 reizes pieauga vidējā no T sūnām atkarīgā antivielu atbildes reakcija, un 1 sieviešu dzimtes mazulim [šīs devas iedarbību vērtēja 10 vīriešu dzimtes un 10 sieviešu dzimtes mazuļiem] bija vairogdziedzera iekaisums).

#### Neklīniskie pētījumi, kas attiecas uz lietošanu bērniem

Pētījumos žurkām, kas saņēma abataceptu, tika konstatētas imūnās sistēmas patoloģijas, tai skaitā neliels letālu infekciju sastopamības biežums (jaunām žurkām). Turklāt, gan jaunām, gan pieaugušām žurkām, kas saņēma abataceptu, bieži novēroja vairogdziedzera un aizkuņģa dziedzera iekaisumu. Jaunās žurkas šķita vairāk uzņēmīgas pret limfocitāru vairogdziedzera iekaisumu. Pētījumos pieaugušām pelēm un pērtiķiem līdzīgi gadījumi netika konstatēti. Iespējams, ka paaugstināta uzņēmība pret oportūnistiskajām infekcijām, ko novēroja jaunām žurkām, ir saistīta ar abatacepta iedarbību pirms imūnās sistēmas atmiņas atbildes reakciju izveidošanās. Nav zināma šo rezultātu nozīme cilvēkiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Saharoze  
Poloksamērs 188  
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts  
Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

#### ORENCIA 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,4 ml pilnšļirce (I klases stikls) ar automātisku adatas aizsargierīci un sānu paplašinājumiem (gaiši zils virzulis).  
Iepakojumos 4 pilnšļirces ar adatas aizsargierīci.

#### ORENCIA 87,5 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,7 ml pilnšļirce (I klases stikls) ar automātisku adatas aizsargierīci un sānu paplašinājumiem (gaiši zils virzulis).  
Iepakojumos 4 pilnšļirces ar adatas aizsargierīci.



## ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Viena ml pilnšļirce (I klases stikls) ar sānu paplašinājumiem vai viena ml pilnšļirce ar automātisku adatas aizsargierīci un sānu paplašinājumiem (oranžs virzulis).

Iepakojumi pa 1 vai 4 pilnšļircēm un vairāku vienību iepakojums ar 12 pilnšļircēm (3 iepakojumi pa 4 pilnšļircēm).

Iepakojumi pa 1, 3 vai 4 pilnšļircēm ar adatas aizsargierīci un vairāku vienību iepakojums, kurā ir 12 pilnšļirces ar adatas aizsargierīci (3 iepakojumi pa 4 pilnšļircēm).

I klases stikla šļircei ir apvalkots brombutila aizbāznis un fiksēta nerūsējošā tērauda adata, kurai uzlikts stingrs adatas uzbāznis.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Pēc pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, pagaidot 30 minūtes. Tikai tad var injicēt ORENCIA. Šļirci nedrīkst kratīt.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2007. gada 21. maijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 21. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 125 mg abatacepta (abatacept) vienā ml.

Abatacept ir konjugēta olbaltumviela, kas iegūta ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē (ClickJect).

Dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums ar pH no 6,8 līdz 7,4.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Reimatoīdais artrīts

ORENCIA kombinācijā ar metotreksātu ir indicēta:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem novērota neatbilstoša atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARDs – *disease-modifying anti-rheumatic drugs*), tai skaitā metotreksātu (MTX) vai audzēja nekrozes faktora (TNF – *tumor necrosis factor*) alfa inhibitoru;
- vidēji vai izteikti aktīvas un progresējošas slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas iepriekš nav ārstēti ar metotreksātu.

Kombinētas terapijas laikā ar abataceptu un metotreksātu ir pierādīta locītavu bojājumu progresēšanas samazināšanās un fiziskās funkcijas uzlabošanās.

#### Psoriātisks artrīts

ORENCIA, lietojot vienu pašu vai kombinācija ar metotreksātu (MTX), indicēta aktīva psoriātiskā artrīta (PsA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad reakcija uz iepriekšējo DMARD terapiju, tostarp MTX, ir bijusi nepietiekama, un pacientiem, kam psoriāzes ādas bojājumu gadījumā nav nepieciešama papildus sistēmiska terapija.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāpārtrauc ārstam ar pieredzi reimatoīdā artrīta diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Ja 6 ārstēšanas mēnešu laikā nenovēro atbildes reakciju uz abataceptu, vēlreiz jāapsver ārstēšanas turpināšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Devas

### *Reimatoīdais artrīts*

#### Pieaugušie

ORENCIA subkutānu (s.c.) lietošanu var sākt, izmantojot vai neizmantojot intravenozi (i.v.) ievadītu piesātinošu devu. Vienu reizi nedēļā subkutāni jāinjicē ORENCIA 125 mg s.c. deva, un tā nav atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja terapijas sākšanai tiek izmantota viena i.v. infūzija (i.v. ievadīta piesātinoša deva pirms s.c. ievadīšanas), pirmā 125 mg s.c. ievadāmā abatacepta deva jāievada vienas dienas laikā pēc i.v. infūzijas, un pēc tam vienu reizi nedēļā s.c. jāinjicē 125 mg abatacepta (informāciju par intravenozo piesātinošo devu skatīt ORENCIA 250 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā).

Pacientiem, kuriem ORENCIA intravenozā terapija tiek aizstāta ar subkutānu ievadīšanu, pirmā subkutānā deva jāievada nākamās ieplānotās intravenozās devas vietā.

Deva nav jāpielāgo, ja tiek lietota kombinācija ar citiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARDs – *disease-modifying anti-rheumatic drugs*), kortikosteroīdiem, salicilātiem, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai pretsāpju līdzekļiem.

### *Psoriātisks artrīts*

#### Pieaugušie

ORENCIA jāinjicē reizi nedēļā ar 125 mg devu subkutānas (s.c.) injekcijas veidā, neizmantojot intravenozi (i.v.) ievadītu piesātinošu devu.

Pacientiem, kuriem ORENCIA intravenozā terapija tiek aizstāta ar subkutānu ievadīšanu, pirmā subkutānā deva jāievada nākamās ieplānotās intravenozās devas vietā.

#### Aizmirsta deva

Ja pacients ir aizmirsis injicēt ORENCIA un pēc plānotā injekcijas datuma nav pagājis vairāk par trīs dienām, viņam jāiesaka nekavējoties ievadīt aizmirsto devu un turpmāk zāles lietot atbilstoši sākotnējam plānam reizi nedēļā. Ja pēc plānotā devas ievadīšanas datuma ir pagājušas vairāk nekā trīs dienas pamatojoties uz medicīnisku vērtējumu (pacienta stāvoklis, slimības aktivitāte u.c.), pacientam jānorāda, kad lietot nākamo devu.

## Īpašas pacientu populācijas

#### *Gados vecāki pacienti*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Nieru un aknu darbības traucējumi*

Šai pacientu populācijai ORENCIA lietošana nav pēfīta. Nav dozēšanas ieteikumu.

#### *Pediātriskā populācija*

ORENCIA šķīduma injekcijām pildspalvveida pilnšļircē, kas paredzēts subkutānai lietošanai, drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Bērniem no 6 gadu vecuma pJIA ārstēšanai ir pieejams ORENCIA pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (skatīt ORENCIA pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai zāļu aprakstu).

Bērniem no 2 gadu vecuma pJIA ārstēšanai ir pieejams ORENCIA šķīdums injekcijām pilnšļircē subkutānai lietošanai (skatīt ORENCIA šķīduma injekcijām pilnšļircē zāļu aprakstu).

## Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

ORENCIA paredzētas lietot veselības aprūpes speciālista vadībā. Pēc atbilstošas apmācības par subkutānas injekcijas veikšanu pacients var injicēt ORENCIA sev pats, ja ārsts/veselības aprūpes speciālists atzīst, ka tas ir piemēroti.

Viss pildspalvveida pilnšļircis saturs (1 ml) jāievada tikai kā subkutāna injekcija. Injekcijas vieta ir regulāri jāmaina un injekcijas nekad nedrīkst ievadīt vietā, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi vai cieta.

Pilnīgi ieteikumi par ORENCIA pildspalvveida pilnšļircē sagatavošanu ievadīšanai un lietošanu sniegti lietošanas instrukcijā un „Svarīgi norādījumi par lietošanu”. Norādījumus par zāļu sagatavošanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagas un nekontrolētas infekcijas, piemēram, sepse un oportūnistiskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Kombinācija ar TNF inhibitoriem

Pieredze abatacepta lietošanai kombinācijā ar TNF inhibitoriem ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, salīdzinot ar TNF inhibitoriem un placebo ārstētos pacientus, pacientiem, kuri saņēma TNF inhibitoru un abatacepta kombināciju, novēroja kopējo infekciju un nopietnu infekciju skaita palielināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu). Abataceptu neiesaka lietot kombinācijā ar TNF inhibitoriem.

Pārejas periodā no TNF inhibitora terapijas uz ORENCIA terapiju jākontrolē, vai pacientam nerodas infekcijas pazīmes (skatīt 5.1. apakšpunktu, VII. pētījums).

#### Alerģiskas reakcijas

Retāk tika ziņots par alerģiskām reakcijām, lietojot abataceptu klīniskajos pētījumos, kur netika prasīts, lai pacienti profilakses nolūkos iepriekš būtu ārstēti pret alerģiskām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc pirmās infūzijas var rasties anafilakse vai anafilaktoīdas reakcijas, kas var apdraudēt dzīvību. Pēc reģistrācijas laikā ziņots par letālu anafilakses gadījumu pēc ORENCIA pirmās infūzijas. Ja novēro jebkādu nopietnu alerģisku vai anafilaktisku reakciju, intravenoza vai subkutāna ORENCIA terapija nekavējoties jāpārtrauc, un jāsāk atbilstoša ārstēšana, kā arī pilnīgi jāpārtrauc ORENCIA lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Ietekme uz imūno sistēmu

Zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, tai skaitā ORENCIA, var ietekmēt pacienta aizsargreakciju pret infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem un ietekmēt atbildes reakciju uz vakcināciju.

ORENCIA lietošana kopā ar bioloģiskiem imūnsupresoriem vai imūnmodulatoriem varētu stimulēt abatacepta iedarbību uz imūno sistēmu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *Infekcijas*

Lietojo abataceptu, ir ziņots par nopietnas infekcijas gadījumiem, ieskaitot sepsi un pneimoniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažas no šīm infekcijām bija ar letālu iznākumu. Vairāki smagu infekciju gadījumi bija pacientiem, kuriem vienlaikus bija nozīmēta imūnsupresīvā terapija, kas papildus pamatslimībai

varēja izraisīt noslieci uz infekcijām. Ārstēšanu ar ORENCIA nedrīkst sākt pacientiem ar aktīvu infekciju, kamēr infekcija netiek kontrolēta. Ārstam jāievēro piesardzība, ja tiek izlemts ORENCIA ordinēt pacientiem ar atkārtotām infekcijām anamnēzē, vai gadījumos, kad pacients varētu kļūt uzņēmīgs pret infekcijām. Pacientus, kuriem jauna infekcija attīstās ORENCIA ārstēšanas laikā, stingri jāuzrauga. Ja pacientam attīstās nopietna infekcija, ORENCIA lietošana jāpārtrauc.

Pivotālos, placebo kontrolētos pētījumos netika novērota tuberkulozes gadījumu skaita palielināšanās; tomēr visiem pacientiem, kuri saņēma ORENCIA, veica tuberkulozes skrīningizmeklēšanu. ORENCIA drošums pacientiem ar latentu tuberkulozi nav zināms. Ziņots, ka pacientiem, kas lieto ORENCIA, radusies tuberkuloze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ORENCIA ordinēšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav latentā tuberkuloze. Jāievēro arī spēkā esošās medicīniskās vadlīnijas.

Pretreimatisma terapija ir saistīta ar B hepatīta atkārtotu aktivizēšanos. Tāpēc, pirms sākt ārstēšanu ar ORENCIA, vadoties pēc vispārējām vadlīnijām, jāveic vīrusu hepatīta skrīnings.

Imūnsupresīvas terapijas, piemēram, ORENCIA, izmantošana ārstēšanā var būt saistīta ar progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) attīstību. Ja ORENCIA terapijas laikā parādās neiroloģiskie simptomi, kas raksturīgi PML, ārstēšana ar ORENCIA jāpārtrauc un jāveic atbilstoši diagnostiskie pasākumi.

#### *Ļaundabīgi audzēji*

Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos ļaundabīgu audzēju sastopamības biežums abatacepta un ar placebo ārstēto pacientu grupā attiecīgi bija 1,2% un 0,9% (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar zināmiem ļaundabīgiem audzējiem šajos klīniskajos pētījumos netika iekļauti. Kancerogenitātes pētījumos pelēm tika konstatēts limfomu un krūts audzēju skaita pieaugums. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamā abatacepta loma ļaundabīgu audzēju, tai skaitā limfomu, attīstībā cilvēkiem nav zināma. Ziņots par nemelanomas ādas vēzi pacientiem, kuri lietoja ORENCIA (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem, īpaši ar ādas vēža riska faktoriem, ieteicamas regulāras ādas pārbaudes.

#### *Vakcinācija*

Pacientus, kurus ārstē ar ORENCIA, var vienlaikus vakcinēt, bet tikai ne ar dzīvām vakcīnām. Dzīvu vīrusu vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaikus ar abataceptu vai 3 mēnešu laikā pēc tās lietošanas pārtraukšanas. Zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, tai skaitā ORENCIA, varētu mazināt dažu vakcināciju efektivitāti (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

#### Gados vecāki pacienti

Kopā 404 pacienti, kuri bija 65 gadus veci un vecāki, tai skaitā 67 pacienti, kuri bija 75 gadus veci un vecāki, placebo kontrolētos pētījumos intravenozi lietoja abataceptu. Kontrolētos klīniskajos pētījumos subkutāni abatacepts tika lietots kopā 270 pacientiem no 65 gadu vecuma, tai skaitā 46 pacientiem no 75 gadu vecuma. Nopietnu infekciju un ļaundabīgu audzēju biežums attiecībā pret placebo grupu intravenoza abatacepta terapijas grupā, kur pacientu vecums bija lielāks par 65 gadiem, bija lielāks nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam. Tāpat arī nopietnas infekcijas un ļaundabīgu audzēju biežums abatacepta grupā pacientiem no 65 gadu vecuma bija lielāks nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam. Tā kā kopumā gados vecākiem pacientiem infekciju un ļaundabīgu audzēju sastopamība ir biežāka, ārstējot gados vecākus pacientus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Autoimūnie procesi

Teorētiski var pieņemt, ka ārstēšana ar abataceptu varētu paaugstināt autoimūno procesu risku pieaugušajiem, piemēram, multiplās sklerozes pasliktināšanos. Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos ārstēšana ar abataceptu neizraisīja pastiprinātu autoantivielu, tādu kā antinukleārās un anti-dubultspirāles DNS (dsDNS) antivielas, veidošanos, salīdzinājumā ar placebo (skatīt 4.8 un 5.3. apakšpunktu).

## Pacienti ar ierobežotu nātrija daudzumu diētā

Šīs zāles satur 0,014 mmol nātrija (0,322 mg) vienā pildspalvveida pilnšļircē, t. i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

## Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Kombinācija ar TNF inhibitoriem

Pieredze, lietojot abataceptu kombinācijā ar TNF inhibitoriem ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lai gan TNF inhibitori neietekmē abatacepta klīrensu, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri vienlaikus lietoja abataceptu un TNF inhibitorus, biežāk novēroja infekcijas un nopietnas infekcijas, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja tikai ar TNF inhibitoriem. Tāpēc vienlaicīga ārstēšana ar abataceptu un TNF inhibitoru nav ieteicama.

### Kombinācija ar citām zālēm

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti neatklāja nekādu metotreksāta, NPL un kortikosteroīdu ietekmi uz abatacepta klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Netika konstatēta nozīmīga ietekme uz drošumu, ja abataceptu lietoja kombinācijā ar sulfasalazīnu, hidroksihlorhinīnu vai leflunomīdu.

### Kombinācija ar citām zālēm, kas ietekmē imūno sistēmu, un vakcinācijām

Abatacepta lietošana kopā ar bioloģiskiem imūnsupresoriem vai imūnmodulatoriem varētu stimulēt abatacepta iedarbību uz imūno sistēmu. Nav pietiekami daudz datu, lai novērtētu abatacepta kombinācijas ar anakinru vai rituksimabu lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Vakcinācija*

Dzīvo vīrusu vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar abataceptu un 3 mēnešu laikā pēc tās lietošanas pārtraukšanas. Nav pieejami dati par sekundāru infekcijas transmisiju no personas, kura saņēmusi dzīvo vīrusu vakcīnu, pacientam, kurš lieto abataceptu. Zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, tai skaitā abatacepts, varētu mazināt dažu vakcināciju efektivitāti (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Zinātniski pētījumi, lai novērtētu abatacepta ietekmi uz antivielu atbildes reakciju pēc vakcinēšanas veseliem cilvēkiem, kā arī antivielu atbildes reakciju uz gripas un pneimokoku vakcīnām reimatoīdā artrīta slimniekiem, liecināja, ka abatacepts var vājināt imūnās atbildes reakcijas efektivitāti, bet nozīmīgi nemazina spēju izveidoties klīniski nozīmīgai vai pozitīvai imūnai atbildes reakcijai.

Abatacepts tika vērtēts atklātā pētījumā, kurā piedalījās reimatoīdā artrīta slimnieki, kam ievadīja 23 serotipu pneimokoku vakcīnu. Pēc vakcinēšanas pret pneimokoku 62 no 112 ar abataceptu ārstēto pacientu varēja sasniegt atbilstošu imūno atbildes reakciju, vismaz 2 reizes palielinot antivielu titru pret pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

Abatacepts tika vērtēts arī atklātā pētījumā, kurā piedalījās reimatoīdā artrīta slimnieki, kam ievadīja sezonālu trīs serotipu gripas vīrusa vakcīnu. Pēc vakcinēšanas pret gripu 73 no 119 ar abataceptu ārstēto pacientu bez sākotnēja aizsargājoša antivielu līmeņa varēja sasniegt atbilstošu imūno atbildes reakciju, vismaz 4 reizes palielinot antivielu titru pret trīs serotipu gripas vakcīnu.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība un sievietes reproduktīvā vecumā

Nav pietiekamu datu par abatacepta lietošanu grūtniecēm. Embrija/augļa attīstības prekliniskajos pētījumos netika novērota nevēlama ietekme, izmantojot devas, kas līdz pat 29 reizēm pārsniedza 10 mg/kg devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC. Pre- un postnatālās attīstības pētījumā žurkām tika novērotas nelielas imūnās funkcijas izmaiņas, izmantojot 11 reizes lielākas devas par 10 mg/kg devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC (skatīt 5.3. apakšpunktu).

ORENCIA nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes veselības stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar abataceptu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un līdz 14 nedēļām pēc pēdējās abatacepta devas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja māte grūtniecības laikā tiek ārstēta ar abataceptu, tas var šķērsot placentu un iekļūt zīdaiņa serumā. Tādēļ šiem zīdaiņiem var būt paaugstināts infekciju risks. Dzīvu vakcīnu ievadīšanas drošums zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti abatacepta iedarbībai, nav zināms. Zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti abatacepta iedarbībai, 14 nedēļas pēc tam, kad māte ir saņēmusi pēdējo abatacepta devu grūtniecības laikā, dzīvu vakcīnu ievadīšana nav ieteicama.

##### Barošana ar krūti

Abatacepts nokļūst žurku mātišu pienā.

Nav zināms, vai abatacepts nokļūst mātes pienā cilvēkam.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem.

Barošana ar krūti ORENCIA lietošanas laikā un līdz 14 nedēļām pēc pēdējās abatacepta devas jāpārtrauc.

##### Fertilitāte

Lai novērtētu abatacepta potenciālo ietekmi uz cilvēku fertilitāti, oficiāli pētījumi nav veikti. Žurku mātītēm un tēviņiem abatacepts neradīja nevēlamu ietekmi uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pamatojoties uz abatacepta darbības mehānismu, paredzams, ka tas neietekmēs vai nedaudz ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kuri ārstēšanā saņēmuši ORENCIA, ziņots par bieži un retāk sastopamām nevēlamām blakusparādībām - attiecīgi reiboni un samazinātu redzes asumu, tādēļ, ja pacientam attīstās šādi simptomi, jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums reimatoīdā artrīta gadījumā

Abatacepts ir pētīts ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (2 653 pacienti saņēma abataceptu, 1 485 – placebo).

Placebo kontrolētos abatacepta klīniskos pētījumos par nevēlamām blakusparādībām (ARs – *adverse reactions*) ziņots 49,4% ar abataceptu ārstēto pacientu un 45,8% ar placebo ārstēto pacientu. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 5\%$ ) ar abataceptu ārstētajiem pacientiem bija galvassāpes,

slikta dūša un augšējo elpceļu infekcijas (tostarp sinusīts). Pacientu īpatsvars, kuri ārstēšanu pārtrauca AR dēļ, bija 3,0% abatacepta grupā un 2,0% placebo grupā.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā uzskaitītas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam, izmantojot sekojošas kategorijas: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### **1. tabula. Nevēlamās blakusparādības**

Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcijas (tai skaitā traheīts, nazofaringīts un sinusīts)
	Bieži	Apakšējo elpceļu infekcijas (tai skaitā bronhīts), urīnceļu infekcijas, herpes vīrusa infekcija (arī <i>herpes simplex</i> , mutes herpes infekcija un <i>herpes zoster</i> ), pneimonija, gripa
	Retāk	Zobu infekcijas, onihomikoze, sepse, kaulu-muskuļu infekcijas, ādas abscess, pielonefīts, rinīts, ausu infekcija
	Reti	Tuberkuloze, bakterēmija, kuņģa-zarnu trakta infekcijas, mazā iegurņa iekaisuma slimība
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk	Bazālo šūnu vēzis, ādas papiloma
	Reti	Limfoma, ļaundabīgs plaušu audzējs, plakanšūnu vēzis
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Trombocitopēnija, leikopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība
Psihiskie traucējumi	Retāk	Depresija, trauksme, miega traucējumi (arī bezmiegs)
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes, reibonis
	Retāk	Migrēna, parestēzija
Acu bojājumi	Retāk	Konjunktivīts, acu sausums, pazemināts redzes asums
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Sirdsklauves, tahikardija, bradikardija



Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži Retāk	Hipertensija, paaugstināts asinsspiediens Hipotensija, karstuma viļņi, pietvīkums, vaskulīts, pazemināts asinsspiediens
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Bieži Retāk	Klepus Hroniskas obstruktīvas plaušu slimības saasināšanās, bronhu spazma, sēkšana, elpas trūkums, spiediena sajūta rīklē
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži Retāk	Sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, dispepsija, čūlas mutē, aftozs stomatīts, vemšana Gastrīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Izmainīti aknu funkcijas testi (tostarp paaugstināts transamināžu līmenis)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Retāk	Izsitumi (ieskaitot dermatītu) Pastiprināta tieksme uz zilumu veidošanos, sausa āda, alopēcija, nieze, nātrene, psoriāze, akne, eritēma, hiperhidroze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Artralģija, sāpes ekstremitātēs
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Amenoreja, menorāģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži Retāk	Nogurums, astēnija, lokālas reakcijas injekcijas vietā, sistēmiskas, ar injekciju saistītas reakcijas* Gripai līdzīgi simptomi, palielināta ķermeņa masa

\*(piemēram, nieze, spiedoša sajūta kaklā, aizdusa)

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Infekcijas*

Placebo kontrolētos abatacepta klīniskajos pētījumos par infekcijām, kas vismaz iespējami bija saistītas ar ārstēšanu, ziņoja 22,7% ar abataceptu ārstēto pacientu un 20,5% ar placebo ārstēto pacientu.

Par nopietnām infekcijām, kas vismaz iespējami bija saistītas ar ārstēšanu, ziņoja 1,5% ar abataceptu ārstēto pacientu un 1,1% ar placebo ārstēto pacientu. Nopietnu infekciju veids starp abatacepta un placebo terapijas grupām bija līdzīgs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nopietnas infekcijas sastopamības biežums (95% CI) bija 3,0 (2,3; 3,8), uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 2,3 (1,5; 3,3) uz 100 pacientgadiem placebo ārstētiem pacientiem dubultaklos pētījumos.

Kumulatīvā perioda klīniskajos pētījumos 7 044 pacienti tika ārstēti ar intravenozu abataceptu 20 510 pacientgadus; nopietnu infekciju sastopamības biežums bija 2,4 gadījumi uz 100 pacientgadiem, un gada laikā novērotais sastopamības rādītājs nemainījās.

### *Ļaundabīgi audzēji*

Ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos par ļaundabīgiem audzējiem ziņots 1,2% (31/2 653) ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 0,9% (14/1 485) ar placebo ārstētiem pacientiem. Ļaundabīgo audzēju sastopamības biežums bija 1,3 (0,9; 1,9) uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 1,1 (0,6; 1,9) uz 100 pacientgadiem ar placebo ārstētiem pacientiem.

Kumulatīvajā periodā 7 044 ar abataceptu ārstētiem pacientiem 21 011 pacientgados (no kuriem vairāk nekā 1 000 tika ārstēti ar abataceptu vairāk nekā 5 gadus) ļaundabīgo audzēju sastopamības biežums bija 1,2 (1,1; 1,4) uz 100 pacientgadiem, un gada laikā novērotie sastopamības rādītāji nemainījās.

Visbiežāk ziņotais ļaundabīgais audzējs placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija ne-melanomas ādas vēzis; 0,6 (0,3; 1,0), uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 0,4 (0,1; 0,9) uz 100 pacientgadiem placebo ārstētiem pacientiem, un 0,5 (0,4; 0,6) uz 100 pacientgadiem kumulatīvajā periodā.

Visbiežāk ziņotais orgānu audzējs placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija plaušu vēzis 0,17 (0,05; 0,43) uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem un 0 ar placebo ārstētiem pacientiem, un 0,12 (0,08; 0,17) uz 100 pacientgadiem kumulatīvajā periodā. Visizplatītākais hematoloģiskais audzējs bija limfoma 0,04 (0; 0,24) uz 100 pacientgadiem ar abataceptu ārstētiem pacientiem, 0 ar placebo ārstētiem pacientiem un 0,06 (0,03; 0,1) uz 100 pacientgadiem kumulatīvajā periodā.

### *Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar hronisku obstruktīvo plaušu slimību (COPD – chronic obstructive pulmonary disease)*

IV pētījumā 37 pacienti ar COPD tika ārstēti ar intravenozu abataceptu un 17 – ar placebo. Ar abataceptu ārstētajiem COPD pacientiem nevēlamās blakusparādības novēroja daudz biežāk nekā tiem, kuri saņēma placebo (attiecīgi 51,4% un 47,1%). Elpceļu slimības daudz biežāk novēroja ar abataceptu ārstētajiem pacientiem nekā ar placebo ārstētajiem pacientiem (attiecīgi 10,8% un 5,9%), tai skaitā COPD saasināšanos un aizdusu. Procentuāli vairāk nopietnas blakusparādības novēroja COPD pacientiem, kurus ārstēja ar abataceptu, salīdzinot ar placebo (5,4% un 0%), tai skaitā COPD saasināšanos (1 no 37 pacientiem [2,7%] un bronhītu (1 no 37 pacientiem [2,7%])).

### *Autoimūnie procesi*

Abatacepta terapija, salīdzinot ar placebo, neizraisīja pastiprinātu autoantivielu, t.i., antinukleāro un anti-dsDNS antivielu, veidošanos.

Autoimūno traucējumu sastopamības biežums dubultaklā perioda laikā ar abataceptu ārstētiem pacientiem bija 8,8 (7,6; 10,1) uz 100 iedarbības pacientgadiem un ar placebo ārstētiem pacientiem bija 9,6 (7,9; 11,5) uz 100 pacientgadiem iedarbības. Sastopamības biežums ar abataceptu ārstētiem pacientiem bija 3,8 uz 100 pacientgadiem kumulatīvajā periodā. Kumulatīvā perioda laikā ziņojumus visbiežāk saņēma par šādiem autoimūniem traucējumiem, izņemot indikācijas, kas tika pētītas, -psoriāze, reimatoīdais mezgliņš un Šegrēna sindroms.

### *Imunogenitāte pieaugušajiem, kuri saņēma intravenozu abatacepta terapiju*

Autoantivielas tieši pret abatacepta molekulu noteica ar ELISA metodi 3 985 reimatoīdā artrīta pacientiem, kurus ar abataceptu ārstēja līdz pat 8 gadus. Simts astoņdesmit septiņiem no 3 877 (4,8%) pacientiem ārstēšanas laikā izveidojās antivielas pret abataceptu. No 1 888 pacientiem, kuriem antivielas pret abataceptu noteica pēc abatacepta terapijas pārtraukšanas (> 42 dienas pēc pēdējās devas), 103 (5,5%) bija seropozitīvi.

Neitralizējošo antivielu klātbūtne tika vērtēta paraugos ar apstiprinātu saistīšanās aktivitāti ar CTLA-4. Divdesmit diviem no 48 novērtētajiem pacientiem atklāja būtisku neitralizējošo aktivitāti. Neitralizējošo antivielu veidošanās iespējamā klīniskā nozīme nav zināma.

Kopumā nenovēroja neapšaubāmu antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisku atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām. Tomēr, lai izdarītu galīgo secinājumu, pacientu skaits, kuriem veidojās

antivielas, bija par mazu. Tā kā imunogenitātes analīzes ir specifiskas katrām zālēm, salīdzināt antivielu rādītāju ar citu zāļu antivielu rādītājiem nevar.

#### *Imunogenitāte pieaugušajiem, kas saņēma subkutānu abatacepta terapiju*

SC-I pētījumā ar ELISA metodes palīdzību tika salīdzināta abatacepta imunogenitāte pēc subkutānas vai pēc intravenozas lietošanas. Sākotnējā dubultmaskētā 6 mēnešu posma laikā (īstermiņa posmā) abatacepta imunogenitātes kopējais biežums subkutānas un intravenozas lietošanas grupā bija attiecīgi 1,1% (8/725) un 2,3% (16/710). Šāds rādītājs atbilst iepriekšējai pieredzei, un imunogenitāte neietekmēja farmakokinētiku, drošumu un efektivitāti.

Abatacepta imunogenitāte pēc ilgstošas subkutānas ievadīšanas tika vērtēta ar jaunu elektrohemiluminescences (ECL) testa metodi. Sastopamības rādītājus nevar salīdzināt, ja izmantotas dažādas metodes un ECL metode ir daudz jutīgāka un tolerantāka pret zālēm nekā iepriekš lietotā ELISA metode. Kumulatīvais abatacepta imunogenitātes biežums, nosakot ar ECL metodi, kombinējot ar vismaz vienu pozitīvu paraugu īstermiņa un ilgtermiņa posmā, bija 15,7% (215/1369) abatacepta lietošanas laikā, kuras vidējais darbības ilgums bija 48,8 mēneši, un 17,3% (194/1121) pēc abatacepta lietošanas pārtraukšanas (> 21 dienu līdz pat 168 dienām pēc pēdējās devas). Iedarbības korigētais sastopamības rādītājs (kas izteikts uz 100 pacientgadiem) terapijas laikā nemainījās.

Atbilstoši iepriekšējiem novērojumiem antivielu titrs un antivielu reakcijas nemainīgums bija mazs un, turpinot zāļu ievadīšanu, nepalielinājās (divu secīgu apmeklējumu laikā seropozitīvi bija 6,8% pētījuma dalībnieku), turklāt antivielu rašanās nekorelēja ar klīnisko atbildes reakciju, nevēlamām blakusparādībām vai farmakokinētiku.

Pētījumā SC-III 12 mēnešus ilgajā dubultmaskētajā periodā pacientiem abatacepta+MTX un abatacepta monoterapijas grupā novēroja līdžīgu imunogenitātes biežumu (2,9% (3/103) un 5,0% (5/101)). Tāpat kā pētījumā SC-I, imunogenitāte neietekmēja drošumu vai efektivitāti.

#### *Abatacepta imunogenitāte un drošums, pārtraucot tā lietošanu un terapiju atsākot*

Subkutānās lietošanas programmā tika veikts pētījums par abatacepta subkutānas lietošanas pārtraukšanas (trīs mēnešus) un atsākšanas ietekmi uz imunogenitāti. Pārtraucot abatacepta subkutānu lietošanu, imunogenitātes rādītāja palielināšanās atbilda novērojumiem pēc intravenozi lietota abatacepta lietošanas pārtraukšanas. Atsākot terapiju, neatkarīgi no tā, vai terapija tika atsākta ar intravenozu piesātinošo devu vai bez tās, pacientiem, kas uz 3 mēnešiem bija pārtraukuši zāļu lietošanu, neradās ar injekciju saistītas reakcijas vai cita veida drošuma apdraudējums, salīdzinot ar pacientiem, kas turpināja subkutānu zāļu lietošanu. Drošums terapijas grupā, kurā terapija tika atsākta bez intravenozas piesātinošās devas, atbilda citos pētījumos novērotajam drošumam.

Pētījumā SC-III personām no abatacepta+MTX grupas un abatacepta monoterapijas grupas, ko pārbaudīja 6 mēnešu laikā pēc pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas, bija konstatējams palielināts imunogenitātes biežums (attiecīgi 37,7% [29/77] un 44,1% [27/59]) ar kopumā zemu antivielu reakcijas titru. Šīm antivielu reakcijām nekonstatēja klīnisku ietekmi, un, atsākot abatacepta terapiju, drošuma apdraudējumu nekonstatēja.

#### *Ar injekciju saistītas reakcijas pieaugušajiem pacientiem, kas saņēma subkutānu abatacepta terapiju*

SC-I pētījumā tika salīdzināts abatacepta drošums, tai skaitā reakcijas injekcijas vietā, pēc subkutānas vai pēc intravenozas lietošanas. Kopējais reakciju injekcijas vietā biežums subkutānā abatacepta grupā un subkutānā placebo (intravenozā abatacepta) grupā bija attiecīgi 2,6% (19/736) un 2,5% (18/721). Visas reakcijas injekcijas vietā tika raksturotas kā vieglas vai vidēji smagas (hematoma, nieze un eritēma), un parasti to dēļ nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana. Kumulatīvā pētījuma perioda laikā, kad visi ar abataceptu ārstēti pacienti tika iekļauti 7 SC pētījumā, reakciju injekcijas vietā biežums bija 4,6% (116/2 538), ar biežuma rādītāju 1,32 uz 100 pacientgadiem. Pēc subkutānas ORENCIA ievadīšanas pēcreģistrācijas periodā ziņots par sistēmiskām, ar injekciju saistītām reakcijām (piemēram, niezi, spiedošu sajūtu kaklā, aizdusu).

### *Drošuma informācija saistībā ar farmakoloģisko grupu*

Abatacepts ir pirmais selektīvais ko-stimulācijas modulators. Informācija par drošumu klīniskajos pētījumos, salīdzinot ar infliksimabu, apkopota 5.1. apakšpunktā.

### Kopsavilkums par drošuma profilu psoriātiskā artrīta gadījumā

Abatacepts pacientiem ar aktīvu psoriātisko artrītu ir pētīts divos placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (341 pacients saņēma abataceptu, 253 pacienti placebo) (skatīt 5.1. apakšpunktu). 24 nedēļu placebo kontrolētā perioda laikā apjomīgākajā PsA-II pētījumā pacientu skaits, kuriem bija blakusparādības, bija līdzīgs abatacepta un placebo terapijas grupās (attiecīgi 15,5% un 11,4%). Nevienā no ārstēšanas grupām netika novērotas blakusparādības, kas radās  $\geq 2\%$  24 nedēļu placebo kontrolētā perioda laikā. Kopējais drošuma profils bija salīdzināms starp PsA-I un PsA-II pētījumiem un atbilstošs drošuma profilam reimatoīdā artrīta gadījumā (1. tabula).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Ordinējot intravenozas devas pat līdz 50 mg/kg, toksiska iedarbība netika novērota. Pārdozēšanas gadījumā iesaka pacientu novērot, vai nerodas kādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un attiecīgi veikt simptomātisko ārstēšanu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATKĶ kods: L04AA24

Abatacepts ir konjugēta olbaltumviela, kas sastāv no cilvēka citotoksiskā T-limfocītu saistītā antigēna 4 (CTLA-4) ekstracelulāriem domēniem, kas saistīti pie cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) modificētā Fc fragmenta. Abatacepts ir iegūts ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

### Darbības mehānisms

Abatacepts selektīvi modulē galveno komplementu stimulējošo faktoru, kas nepieciešams T limfocītus ekspresējošo CD28 pilnīgai aktivācijai. Pilnīgai T limfocītu aktivācijai nepieciešami divi faktori, ko nodrošina antigēnu pārstāvošas šūnas: T šūnas receptors atpazīst specifisko antigēnu (1 faktors) un otrs – komplementu stimulējošais faktors. Galvenais komplementu stimulācijas process ietver CD80 un CD86 molekulu saistīšanu uz antigēnu pārstāvošās šūnas virsmas pie receptora CD28 uz T limfocīta (2 faktors). Abatacepts selektīvi inhibē šo komplementu stimulācijas procesu, specifiski saistoties pie CD80 un CD86. Pētījumi liecina, ka abatacepts vairāk ietekmē naīva T limfocīta atbildes reakciju nekā atmiņas T limfocīta atbildes reakciju.

Pētījumi *in vitro* un dzīvnieku modeļos pierādīja, ka abatacepts modulē no T limfocītiem atkarīgo antivielu atbildes reakcijas un iekaisumu. *In vitro* abatacepts pavājināja T limfocītu aktivāciju, ko pierādīja samazinātā proliferācija un citokīnu veidošanās. Abatacepts samazināja antigēnam specifiskā TNF $\alpha$ ,  $\gamma$ -interferona un interleikīna-2 veidošanos ar T limfocītu palīdzību.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Abataceptam tika novērota no devas atkarīga šķīstošā interleikīna-2 receptoru, T limfocītu aktivizācijas rādītāja; seruma interleikīna-6, aktivizētu sinovija makrofāgu produkta un fibroblastam līdzīga sinoviciāta reimatoīdā artrīta gadījumā; reimatoīdā faktora, plazmas šūnu radītas autoantivielas; un C-reaktīvās olbaltumvielas, iekaisuma akūtās fāzes reaģenta, līmeņa samazināšanās serumā. Pie tam, samazinājās metaloproteināzes-3 matricas, kas izraisa skrimšļa bojājumus, līmenis serumā. Tika novērota arī TNF $\alpha$  samazināšanās serumā.

## Klīniskā efektivitāte un drošums pieaugušiem reimatoīdā artrīta pacientiem

Intravenoza abatacepta efektivitāte un drošums tika vērtēts randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas diagnosticēts pēc Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR – *American College of Rheumatology*) kritērijiem. I, II, III, V un VI pētījumā iekļāva pacientus, kuriem randomizācijas brīdī bija vismaz 12 jutīgas un 10 pietūkušas locītavas. IV pētījuma iekļaušanas kritērijos netika prasīts noteikts jutīgu un pietūkušu locītavu skaits. SC-I pētījums bija randomizēts, dubultmaskēts, dubultslēpts līdzvērtīguma pētījums ar iedalīšanu apakšgrupās pēc ķermeņa masas (< 60 kg, no 60 līdz 100 kg, > 100 kg), kurā tika salīdzināta subkutāni un intravenozi lietota abatacepta efektivitāte un drošums pacientiem ar reimatoīdo artrītu (RA), kas pamatterapijā saņēma metotreksātu (MTX) un kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX (MTX-IR).

I, II un V pētījumā tika vērtēta abatacepta efektivitāte un drošums, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar neatbilstošu atbildes reakciju uz metotreksātu un kuri turpināja lietot stabilu metotreksāta devu. Turklāt V pētījumā tika pētīta abatacepta vai infliksimaba drošums un efektivitāte, salīdzinājumā ar placebo. III pētījumā abatacepta efektivitāte un drošums tika vērtēts pacientiem ar neatbilstošu reakciju uz TNF inhibitoru, TNF inhibitora lietošanu pārtrauca pirms randomizācijas; tika atļauta citu DMARDs lietošana. IV pētījumā galvenokārt vērtēja drošumu pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kuriem par spīti esošajai ārstēšanai ar ne-bioloģiskiem un/vai bioloģiskiem DMARDs bija nepieciešama iejaukšanās; visu DMARDs, ko lietoja iekļaušanas brīdī, lietošana tika turpināta. VI pētījumā abatacepta efektivitāte un drošums tika novērtēts pacientiem ar agrīnu, erozīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums  $\leq$  2 gadi) un pozitīvu reimatoīdo faktoru (RF) un/vai anticiklisko citrulinēto peptīdu 2 (anti-CCP2), kuri iepriekš nav saņēmuši metotreksāta terapiju; šie pacienti tika randomizēti vai nu abatacepta plus metotreksāta grupā, vai arī metotreksāta plus placebo grupā. SC-I pētījuma mērķis bija pierādīt subkutāna abatacepta efektivitātes līdzvērtību un drošuma līdzvērtību ar intravenozu tā lietošanu pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu RA, kuriem ir neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX. Pētījumā SC-II tika salīdzināta abatacepta un adalimumaba relatīvā efektivitāte un drošums pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kuri nepietiekami reaģējuši uz agrāk izmantoto terapiju ar MTX. Abas zāles ievadīja subkutāni, neizmantojot intravenozo piesātinošo devu, bet lietojot pamatterapiju ar MTX. SC-III pētījumā subkutānu abataceptu vērtēja kombinācijā ar metotreksātu vai abatacepta monoterapijas veidā, salīdzinot ar MTX monoterapiju remisijas indukcijā pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas, kā arī iespējamā remisijas saglabāšanā bez zālēm pēc zāļu pilnīgas atcelšanas, pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši MTX, ar izteikti aktīvu agrīnu reimatoīdo artrītu (vidējā DAS28-CRP vērtība 5,4; vidējais simptomu ilgums mazāks par 6,7 mēnešiem) un ar sliktiem prognostiskajiem rādītājiem attiecībā uz strauji progresējošu slimību (piem., antivielām pret citrulinēto proteīnu [ACPA+], nosakot ar anti-CCP2 testu, un/vai RF+, sākotnēja locītavu erozija).

I pētījuma pacientus randomizēja grupās, ordinējot 2 vai 10 mg/kg abatacepta vai placebo 12 mēnešus. II, III, IV un VI pētījuma pacientus randomizēja grupās, ordinējot aptuveni 10 mg/kg abatacepta nemainīgās devās vai placebo 12 (II, IV un VI pētījumā) vai 6 mēnešus (III pētījumā). Abatacepta deva pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 60 kg, bija 500 mg, pacientiem ar ķermeņa masu no 60 līdz 100 kg – 750 mg, un pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedza 100 kg, - 1 000 mg. SC-I pētījumā abatacepts pacientiem pēc intravenozas piesātinošās devas lietoja subkutāni reizi nedēļā. Pēc randomizācijas pētījuma dalībnieki turpināja lietot MTX iepriekšējā devā. V pētījuma pacientus randomizēja grupās, ordinējot to pašu noteikto abatacepta devu vai 3 mg/kg infliksimaba,

vai placebo 6 mēnešus. V pētījumu turpināja vēl papildus 6 mēnešus tikai abatacepta un infliksimaba grupas pacientiem.

I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II un SC-III pētījumā attiecīgi tika novērtēti 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 un 351 pieaudzis pacients.

### Klīniskā atbildes reakcija

#### *ACR atbildes reakcija*

2. tabulā norādīts ar abataceptu ārstēto pacientu īpatsvars, kuri II pētījumā (pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju uz metotreksātu), III pētījumā (pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju uz TNF inhibitoru), VI pētījumā (pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši metotreksātu) un SC-I pētījumā (subkutāns abatacepts) sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakcijas līmeni.

Ar abataceptu ārstētajiem pacientiem II un III pētījumā statistiski ticamu ACR 20 atbildes reakcijas uzlabošanās, salīdzinot ar placebo, novēroja pēc pirmās devas ordinēšanas (15. diena), un šī uzlabošanās saglabājās nozīmīga visu pētījumu laiku. Ar abataceptu plus metotreksātu ārstētajiem pacientiem VI pētījumā statistiski ticamu ACR 20 atbildes reakcijas uzlabošanās, salīdzinot ar metotreksāta plus placebo grupu, novēroja pēc 29 dienām, un šī uzlabošanās saglabājās visu pētījumu laiku. II pētījumā 43% pacientu, kuri ACR 20 atbildes reakciju nerasniedza pēc 6 mēnešiem, ACR 20 atbildes reakciju sasniedza pēc 12 mēnešiem.

SC-I pētījumā, vērtējot pēc ACR 20 reakcijas līmeņa līdz 6 mēnešus ilgas terapijas laikā, subkutāni (s.c.) lietots abatacepts bija līdzvērtīgs, salīdzinot ar intravenozām (i.v.) abatacepta infūzijām. Pēc 6 mēnešiem pacientiem subkutānā abatacepta un intravenozā abatacepta grupā bija arī līdzīga ACR 50 un 70 atbildes reakcija.

Visās trīs ķermeņa masas apakšgrupās netika novērota klīniskās reakcijas atšķirība subkutāna abatacepta un intravenoza abatacepta grupā. SC-I pētījumā ACR 20 atbildes reakcija 169. dienā pacientiem < 65 gadiem subkutānas un intravenozas abatacepta ievadīšanas gadījumā bija attiecīgi 78,3% (472/603 s.c.) un 76,0% (456/600 i.v.), salīdzinot ar 61,1% (55/90 s.c.) un 74,4% (58/78 i.v.) pacientiem ≥ 65 gadiem.

**2. tabula. Klīniskās atbildes reakcijas kontrolētos pētījumos**

	Pacientu īpatsvars							
	Intravenoza lietošana						Subkutāna lietošana	
	Iepriekš nav saņēmuši metotreksātu (MTX)		Neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX		Neatbilstoša atbildes reakcija pret TNF inhibitoru		Neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX	
	VI pētījums		II pētījums		III pētījums		SC-I pētījums	
Atbildes reakcijas rādītājs	Abatacepts <sup>a</sup> +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacepts <sup>a</sup> n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacepts <sup>a</sup> +DMARD <sup>b</sup> n = 256	Placebo +DMARD <sup>b</sup> n = 133	Abatacepts <sup>f</sup> SC + MTX n = 693	Abatacepts <sup>f</sup> IV + MTX n = 678
<b>ACR 20</b>								
15. diena	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
3. mēnesis	64% <sup>††</sup>	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
6. mēnesis	75% <sup>†</sup>	62%	68%***	40%	50%***	20%	76% <sup>§</sup>	76%
12. mēnesis	76% <sup>‡</sup>	62%	73%***	40%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA

Pacientu īpatsvars									
	Intravenoza lietošana						Subkutāna lietošana		
	Iepriekš nav saņēmuši metotreksātu (MTX)		Neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX		Neatbilstoša atbildes reakcija pret TNF inhibitoru		Neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX		
	VI pētījums		II pētījums		III pētījums		SC-I pētījums		
<b>ACR 50</b>									
3. mēnesis	40% <sup>‡</sup>	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%	
6. mēnesis	53% <sup>‡</sup>	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%	
12. mēnesis	57% <sup>‡</sup>	42%	48%***	18%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA	
<b>ACR 70</b>									
3. mēnesis	19% <sup>†</sup>	10%	13%***	3%	6% <sup>††</sup>	1%	13%	16%	
6. mēnesis	32% <sup>†</sup>	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%	
12. mēnesis	43% <sup>‡</sup>	27%	29%***	6%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA	
<b>Nozīmīga klīniskā atbildes reakcija<sup>c</sup></b>									
	27% <sup>‡</sup>	12%	14%***	2%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA	
<b>DAS28-CRP remisija<sup>c</sup></b>									
6. mēnesis	28% <sup>‡</sup>	15%	NA	NA	NA	NA	24% <sup>§§</sup>	25%	
12. mēnesis	41% <sup>‡</sup>	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

\* p < 0,05, abatacepts, salīdzinot ar placebo.

\*\* p < 0,01, abatacepts, salīdzinot ar placebo.

\*\*\* p < 0,001, abatacepts, salīdzinot ar placebo.

† p < 0,01, abatacepts plus MTX, salīdzinot ar MTX plus placebo.

‡ p < 0,001, abatacepts plus MTX, salīdzinot ar MTX plus placebo.

†† p < 0,05, abatacepts plus MTX, salīdzinot ar MTX plus placebo.

§ 95% TI: -4,2, 4,8 (pamatojoties uz pirms pētījuma noteikto līdzvērtīguma robežu, kas ir 7,5%).

§§ Tabulā attēloti dati par analīzi pēc ārstēt paredzēto pacientu skaita (ITT).

<sup>a</sup> Nemainīgas devas aptuveni 10 mg/kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

<sup>b</sup> Vienlaikus lietotie DMARDs ir viens vai vairāki no šādiem: metotreksāts, hlorhinīns/hidroksihlorhinīns, sulfasalazīns, lefūnomīds, azatioprīns, zelta preparāti un anakinra.

<sup>c</sup> Nozīmīga klīniskā atbildes reakcija tiek definēta kā pastāvīga ACR 70 atbildes reakcija 6 mēnešu periodā.

<sup>d</sup> Pēc 6 mēnešiem pacientam tika dota iespēja piedalīties atklātā pētījumā.

<sup>e</sup> DAS28-CRP remisija ir definēta kā DAS28-CRP punktu skaits < 2,6.

<sup>f</sup> Tabulā attēloti dati par analīzi atbilstoši protokolam. ITT analīzi; n = 736, 721 attiecīgi subkutāna (s.c.) un intravenoza (i.v.) abatacepta grupā

Atklātos I, II, III, VI un SCI pētījuma pagarinājumos tika novērota stabila un ilgstoša ACR 20, 50 un 70 atbildes reakcija attiecīgi pēc 7 gadiem, 5 gadiem, 5 gadiem, 2 gadiem un 5 gadiem. I pētījumā pēc 7 gadiem ACR atbildes reakciju novērtēja 43 pacientiem – ACR 20 atbildes reakciju novēroja 72%, ACR 50 atbildes reakciju – 58% un ACR 70 atbildes reakciju – 44%. II pētījumā pēc 5 gadiem ACR atbildes reakciju novērtēja 270 pacientiem – ACR 20 atbildes reakciju novēroja 84%, ACR 50 atbildes reakciju – 61% un ACR 70 atbildes reakciju – 40%. III pētījumā pēc 5 gadiem ACR atbildes reakciju novērtēja 91 pacientam – ACR 20 atbildes reakciju novēroja 74%, ACR 50 atbildes reakciju – 51% un ACR 70 atbildes reakciju – 23%. VI pētījumā pēc 2 gadiem ACR atbildes reakciju novērtēja 232 pacientiem – ACR 20 atbildes reakciju novēroja 85%, ACR 50 atbildes reakciju – 74% un ACR 70 atbildes reakciju – 54%. SC-I pētījumā pēc 5 gadiem ACR atbildes reakcijas novērtēja ar 85% (356/421) ACR 20 atbildes reakcijas, 66% (277/423) ACR 50 atbildes reakcijas un 45% (191/425) ACR 70 atbildes reakcijas.

Lielāku uzlabošanu ar abataceptu nekā ar placebo novēroja citos reimatoīdās slimības aktivitātes rādītājos, kas nav iekļauti ACR atbildes reakcijas kritērijos, tādus kā rīta stīvums.

#### *DAS28 atbildes reakcija*

Slimības aktivitāti vērtēja arī pēc slimības aktivitātes skalas 28 (DAS28 ESR – *Disease Activity Score 28*). II, III, V un VI pētījumā bija ievērojami lielāki uzlabojumi DAS salīdzinājumā ar placebo vai salīdzinošām zālēm.

VI pētījumā, kurā piedalījās tikai pieaugušie, abatacepta plus metotreksāta grupā DAS28 (CRP) definētu remisiju (punktu skaits < 2,6) pēc 1 gada sasniedza būtiski lielāks pacientu skaits (41%), salīdzinot ar metotreksāta plus placebo grupu (23%). 1. gada atbildes reakcija abatacepta grupā saglabājās visu 2. gadu.

#### *V pētījums: abatacepta vai infliksimaba, salīdzinot ar placebo*

Lai novērtētu intravenoza abatacepta vai infliksimaba drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar placebo pacientiem ar neatbilstošu atbildes reakciju uz metotreksātu tika veikts randomizēts, dubultakls pētījums (V pētījums). Primārais rezultāts bija slimības aktivitātes vidējās izmaiņas 6 mēnešu laikā ar abataceptu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, ar sekojošu dubultaklu, 12 mēnešu ilgu abatacepta un infliksimaba drošuma un efektivitātes vērtējumu. Lielāku DAS28 uzlabošanu ( $p < 0,001$ ) ar abataceptu un infliksimabu, salīdzinot ar placebo, pēc 6 mēnešiem novēroja placebo kontrolētajā pētījumu daļā; rezultāti abatacepta un infliksimaba grupās bija līdzīgi. ACR atbildes reakcija V pētījumā atbilda DAS28 skalai. Turpmāku uzlabojumu novēroja pēc 12 mēnešu ārstēšanas ar abataceptu. Pēc 6 mēnešiem infekciju izraisītu nevēlamo notikumu biežums bija 48,1% (75), 52,1% (86), un 51,8% (57), bet infekciju izraisītu nopietnu nevēlamo notikumu biežums bija attiecīgi 1,3% (2), 4,2% (7), un 2,7% (3) abatacepta, infliksimaba un placebo grupās. Pēc 12 mēnešiem infekciju izraisītu nevēlamo notikumu biežums bija 59,6% (93), 68,5% (113), bet infekciju izraisītu nopietnu nevēlamo notikumu biežums bija attiecīgi 1,9% (3) un 8,5% (14) abatacepta un infliksimaba grupās. Pētījuma atklātajā periodā tika novērtēta abatacepta spēja saglabāt efektivitāti tām personām, kuras sākotnēji tika randomizētas abatacepta grupā un tām personām, kurām ārstēšana ar infliksimabu tika nomainīta uz abataceptu. Pacientiem, kuri turpināja lietot abataceptu, vidējais DAS28 punktu skaita samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo punktu skaitu, 365. dienā (-3,06) saglabājās līdz 729. dienai (-3,34). Pacientiem, kuri sākotnēji saņēma infliksimabu un pēc tam – abataceptu, vidējais DAS28 punktu skaita samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo punktu skaitu, bija 3,29 729. dienā un 2,48 365. dienā.

#### *Pētījums SC-II – abatacepta salīdzinājumā ar adalimumabu*

Tika veikts randomizēts, vienkārši (pētniekam) maskēts līdzvērtības pētījums SC-II, lai pacientiem, kuri nepietiekami reaģē uz metotreksātu, novērtētu vienu reizi nedēļā subkutāni (s.c.), bez intravenozas (i.v.) piesātinošas devas ievadīta abatacepta drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar katru otro nedēļu subkutāni ievadīta adalimumaba drošumu un efektivitāti (abas zāles lietoja kopā ar MTX pamatterapiju). Primārais vērtēšanas kritērijs liecināja, ka attiecībā uz ACR 20 atbildes reakciju pēc 12 mēnešu ilgas ārstēšanas abas zāles ir līdzvērtīgas (definētā robežvērtība bija 12%) – s.c. abatacepta un s.c. adalimumaba grupā atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 64,8% (206/318) un 63,4% (208/328). Terapeitiskā atšķirība bija 1,8% [95% ticamības intervālā (TI) – 5,6 līdz 9,2], un 24 mēnešu garumā tika novērots līdzīgs atbildes reakcijas biežums. Pēc 24 mēnešiem ACR 20 atbildes reakcijas biežums s.c. abatacepta un s.c. adalimumaba grupā bija attiecīgi 69,7% (190/318) un 60,1% (197/328). ACR 50 un ACR 70 atbildes reakcijas biežums abatacepta un adalimumaba grupās bija saskanīgs un līdzīgs. Koriģētās vidējās pārmaiņas (standartnovirze jeb SN) salīdzinājumā ar sākotnējo DAS28-CRP pēc 24 mēnešiem bija -2,35 (SN = 0,08) [95% TI – 2,51 līdz -2,19] un -2,33 (SN = 0,08) [95% TI – 2,50 līdz -2,17] attiecīgi s.c. abatacepta un adalimumaba grupā, turklāt laika gaitā šīs pārmaiņas bija līdzīgas. Pēc 24 mēnešiem 50,6% (127/251) [95% TI 44,4 – 56,8] pacientu abatacepta grupā un 53,3% (130/244) [95% TI 47,0 – 59,5] pacientu adalimumaba grupā sasniedza DAS 28 < 2,6. Pēc 24 mēnešiem novērotā stāvokļa uzlabošanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli tika vērtēta, izmantojot HAQ-DI, un s.c. abatacepta un s.c. adalimumaba grupā tā laika gaitā bija līdzīga.



Pēc viena un diviem gadiem tika vērtēts drošums un struktūru bojājumi. 24 mēnešu garumā kopējais ar nevēlamajām blakusparādībām saistītais drošuma profils abās grupās bija līdzīgs. Pēc 24 mēnešiem nevēlamas blakusparādības tika aprakstītas 41,5% (132/318) ar abataceptu un 50% (164/328) ar adalimumabu ārstēto pacientu. Nopietnas nevēlamas blakusparādības attiecīgajās grupās tika aprakstītas 3,5% (11/318) un 6,1% (20/328) pacientu. Pēc 24 mēnešiem abatacepta lietošana bija pārtraukta 20,8% (66/318) pacientu, bet adalimumaba lietošana tika pārtraukta 25,3% (83/328) pacientu.

SC-II pētījumā tika ziņots, ka nopietnas infekcijas radās 3,8% (12/318) pacientu, kuri tika ārstēti ar abatacepta s.c. injekcijām vienu reizi nedēļā, tomēr zāļu lietošana nebija jāpārtrauc nevienam pacientam, savukārt pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumaba s.c. injekcijām katru otro nedēļu, nopietnas infekcijas radās 5,8% (19/328) gadījumu, un 24 mēnešu laikā zāļu lietošana tika pārtraukta deviņiem pacientiem.

Lokālu injekcijas vietas reakciju sastopamība s.c. abatacepta un s.c. adalimumaba grupā pēc 12 mēnešiem bija attiecīgi 3,8% (12/318) un 9,1% (30/328) ( $p = 0,006$ ), bet pēc 24 mēnešiem – attiecīgi 4,1% (13/318) un 10,4% (34/328). Divus gadus ilgā pētījuma laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar s.c. abataceptu vai s.c. adalimumabu, attiecīgi 3,8% (12/318) un 1,5% (5/328) gadījumu tika aprakstīti viegli vai vidēji smagi autoimūni traucējumi (piemēram, psoriāze, Reino sindroms vai *erythema nodosum*).

*Pētījums SC-III: remisijas inducēšana pacientiem ar RA, kas nav lietojuši metotreksātu*

Randomizētā un dubultmaskētā pētījumā vērtēja s.c. abataceptu kombinācijā ar metotreksātu (abatacepts + MTX), s.c. abatacepta monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju (MTX grupa) remisijas inducēšanā pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas un remisijas saglabāšanas bez zāļu lietošanas pēc pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas MTX iepriekš nelietojušiem pieaugušiem pacientiem ar vidēji vai izteikti aktīvu agrīnu reimatoīdo artrītu ar sliktiem prognostisko faktoru rādītājiem. Pilnīga zāļu lietošanas pārtraukšana lielākajai daļai pacientu visās trīs grupās (abatacepts ar metotreksātu, tikai abatacepts vai tikai metotreksāts) izraisīja remisijas izzušanu (slimības aktivitātes atjaunošanos; 3. tabula).

**3. tabula. Remisijas biežums pētījuma SC-III zāļu lietošanas perioda beigās un laikā, kad zāles nelieta**

Pacientu skaits	Abatacepts s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacepts s.c. n = 116
<b>Randomizēto pacientu, kam bija inducēta remisija, īpatsvars pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas</b>			
DAS28 remisija <sup>a</sup>	60,9%	45,2%	42,5%
Izredžu attiecība (95% TI), salīdzinot ar MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/P	0,92 (0,55, 1,57)
P vērtība	0,010	N/P	N/P
SDAI klīniska remisija <sup>b</sup>	42,0%	25,0%	29,3%
Prognozējamā atšķirība (95% TI), salīdzinot ar MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/P	4,31 (-7,98, 16,61)
Buleana klīniskā remisija	37,0%	22,4%	26,7%
Prognozējamā atšķirība (95% TI), salīdzinot ar MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/P	4,31 (-7,62, 16,24)

**Remisijas fāzē esošo randomizēto pacientu īpatsvars pēc 12 mēnešiem un pēc 18 mēnešiem  
(6 mēnešus pēc pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas)**

DAS28 remisija <sup>a</sup>	14,8%	7,8%	12,4%
Izredžu attiecība (95% TI), salīdzinot ar MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/P	2,04 (0,81, 5,14)
P vērtība	0,045	N/P	N/P

<sup>a</sup> DAS28-definēta remisija (DAS28-CRP < 2,6)

<sup>b</sup> SDAI kritērijs (SDAI ≤ 3.3)

Pētījumā SC-III drošuma rādītāji visās trīs ārstēšanas grupās (abatacepta + MTX, abatacepta monoterapijas, MTX grupā) bija kopumā līdzīgi. 12 mēnešus ilgajā ārstēšanas periodā blakusparādības novēroja attiecīgi 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) un 44,0% (51/116) pacientu, bet būtiskas blakusparādības novēroja 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) un 0,9% (1/116) pacientu. Būtiskas infekcijas novēroja 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) un 0% (0/116) pacientu.

Rentgenogrāfiskā atbildes reakcija

Divu gadu garumā II, VI un SC-II pētījumā rentgenogrāfiski tika vērtēti strukturālie locītavu bojājumi. Rezultāti tika noteikti, izmantojot *Genant* modificēto kopējo Šarpa skalu (TSS - *total Sharp score*) un tās sastāvdaļas - erozijas un locītavas spraugas sašaurināšanās (JSN - *joint space narrowing*) skalas.

II pētījumā sākuma vidējais TSS bija 31,7 ar abataceptu ārstēto pacientu grupā un 33,4 ar placebo ārstēto pacientu grupā. Pēc 12 ārstēšanas mēnešiem abatacepts/metotreksāts samazināja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar placebo/metotreksātu, kā tas parādīts 4. tabulā. Pacientiem, kuri bija randomizēti abatacepta grupā, strukturālo bojājumu progresēšana otrajā gadā bija ievērojami lēnāka nekā pirmajā gadā ( $p < 0,0001$ ). Visas personas, kas piedalījās ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā pēc 1 gadu ilgās dubultaklās ārstēšanas, saņēma abatacepta terapiju, un rentgenogrāfiskā progresēšana tika pētīta līdz 5. gadam. Datu analīzei tika izmantota novērojošā analīze, izmantojot vidējās kopējā punktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar iepriekšējo ikgadējo vizīti. Pacientiem, kuri sākotnēji tika randomizēti abatacepta plus MTX grupā un placebo plus MTX grupā, vidējās izmaiņas bija attiecīgi 0,41 un 0,74, salīdzinot 1. gadu ar 2. gadu ( $n = 290, 130$ ), 0,37 un 0,68, salīdzinot 2. gadu ar 3. gadu ( $n = 293, 130$ ), 0,34 un 0,43, salīdzinot 3. gadu ar 4. gadu ( $n = 290, 128$ ), un 0,26 un 0,29 ( $n = 233, 114$ ), salīdzinot 4. gadu ar 5. gadu.

**4. tabula. Vidējās rentgenogrāfiskās izmaiņas II pētījumā 12 mēnešos**

Rādītājs	Abatacepts/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P vērtība <sup>a</sup>
Kopējā Šarpa skala	1,21	2,32	0,012
Eroziju skala	0,63	1,14	0,029
JSN skala	0,58	1,18	0,009

<sup>a</sup> Pamatojoties uz neparametriskām analīzes metodēm.

VI pētījumā vidējās TSS izmaiņas pēc 12 mēnešiem bija būtiski mazākas pacientiem, kuri saņēma abataceptu plus metotreksātu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma metotreksātu plus placebo. Pēc 12 mēnešiem progresēšanu nenovēroja (TSS ≤ 0) 61% (148/242) pacientu, kuri ārstēšanā saņēma abataceptu plus metotreksātu, un 53% (128/242) pacientu, kuri ārstēšanā saņēma metotreksātu plus placebo. Strukturālo bojājumu progresēšana bija mazāka pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu abatacepta plus metotreksāta terapiju (24 mēnešus), salīdzinot ar pacientiem, kuri sākotnēji bija saņēmuši metotreksātu plus placebo (12 mēnešus) un pēc tam nākamajos 12 mēnešos – abataceptu plus metotreksātu. No pacientiem, kuri tika iekļauti atklātajā 12 mēnešu pētījumā, progresiju nenovēroja 59% (125/213) pacientu, kuri saņēma nepārtrauktu abatacepta plus metotreksāta terapiju, un 48% (92/192) pacientu, kuri sākotnēji bija saņēmuši metotreksātu, kas pēc tam tika nomainīts uz kombināciju ar abataceptu.

Pētījumā SC-II locītavu struktūras bojājumi tika vērtēti rentgenogrāfiski un raksturoti kā pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, izmantojot van der Heides modificēto kopējo Šarpa skalu (mTSS) un tās komponentus. Līdzīga inhibīcija abās terapijas grupās tika novērota līdz 24 mēnešiem (mTSS (vidēji ± standartnovirze [SN] = 0,89 ± 4,13, salīdzinot ar 1,13 ± 8,66), erozijas rādītājs (0,41 ± 2,57, salīdzinot ar 0,41 ± 5,04) un JSN rādītājs (0,48 ± 2,18, salīdzinot ar 0,72 ± 3,81)) attiecīgi abatacepta (n = 257) un adalimumaba (n = 260) grupām.

Pētījumā SC-III ar MR metodi vērtēja strukturālus locītavu bojājumus. Abatacepta + MTX grupā strukturālie bojājumi progresēja mazāk nekā MTX grupā; par to liecina vidējās ārstēšanas atšķirības, salīdzinot abatacepta + MTX grupu un MTX grupu (5. tabula).

### 5. tabula. Strukturāls un iekaisuma stāvokļa MR novērtējums pētījumā SC-III

Vidējās ārstēšanas atšķirības starp s.c. abatacepta + MTX grupu un MTX grupu pēc 12 mēnešiem (95% TI)*	
MR eroziju vērtība	-1,22 (-2,20, -0,25)
MR osteīta/kaulu tūskas indeksa vērtība	-1,43 (-2,68, -0,18)
MRI sinovīta indeksa vērtība	-1,60 (-2,42, -0,78)

\* n = 119 s.c. abatacepts + MTX; n = 116 MTX

### Fizisko funkciju atbildes reakcija

Fizisko funkciju uzlabošanās noteica, izmantojot veselības stāvokļa novērtējuma aptaujas invaliditātes indeksu (HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index) II, III, IV, V un VI pētījumā un modificēto HAQ-DI – I pētījumā. SC-I pētījumā uzlabojums pēc 6 mēnešiem un pētījuma gaitā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, kā noteikts ar HAQ-DI, subkutānas un intravenozas lietošanas grupās bija līdzīgs. Rezultāti no II, III un VI pētījuma atainoti 6. tabulā.

### 6. tabula. Fizisko funkciju uzlabošanās kontrolētos pētījumos

	Iepriekš nav saņēmuši metotreksātu (MTX)		Neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX		Neatbilstoša atbildes reakcija pret TNF inhibitoru	
	VI pētījums	II pētījums	III pētījums			
HAQ <sup>c</sup> invaliditātes indekss	Abatacepts <sup>a</sup> +MTX	Placebo +MTX	Abatacepts <sup>a</sup> +MTX	Placebo +MTX	Abatacepts <sup>a</sup> +DMARDs <sup>b</sup>	Placebo +DMARDs <sup>b</sup>
Sākuma rādītājs (vidējais)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Vidējā uzlabošanās, salīdzinot ar sākuma rādītāju						
6. mēnesis	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. mēnesis	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>

	Iepriekš nav saņēmuši metotreksātu (MTX)		Neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX		Neatbilstoša atbildes reakcija pret TNF inhibitoru	
	VI pētījums		II pētījums		III pētījums	
HAQ <sup>c</sup> invaliditātes indekss	Abatacepts <sup>a</sup> +MTX	Placebo +MTX	Abatacepts <sup>a</sup> +MTX	Placebo +MTX	Abatacepts <sup>a</sup> +DMARDs <sup>b</sup>	Placebo +DMARDs <sup>b</sup>
Pacientu īpatsvars ar klīniski nozīmīgu uzlabošanu <sup>d</sup>						
6. mēnesis	72% <sup>†</sup>	63%	61%***	45%	47%***	23%
12. mēnesis	72% <sup>†</sup>	62%	64%***	39%	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>

\*\*\* p < 0,001, abatacepts, salīdzinot ar placebo.

<sup>†</sup> p < 0,05, abatacepts plus MTX, salīdzinot ar MTX plus placebo.

<sup>a</sup> Nemainīgas devas aptuveni 10 mg/kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

<sup>b</sup> Vienlaikus lietotie DMARDs ir viens vai vairāki no šādiem: metotreksāts, hlorhinīns/hidroksihlorhinīns, sulfasalazīns, lefūnomīds, azatiopīns, zelta preparāti un anakinra.

<sup>c</sup> Health Assessment Questionnaire; 0 = vislabākais, 3 = vissliktākais; 20 jautājumi; 8 kategorijas: gērbšanās un ar to saistītās aktivitātes, piecelšanās, ēšana, pastaigas, higiēna, stiepšanās, satvēriens un citas aktivitātes.

<sup>d</sup> HAQ-DI samazināšanās par ≥ 0,3 vienībām no sākuma rādītāja.

<sup>e</sup> Pēc 6 mēnešiem pacientiem tika dota iespēja piedalīties atklātajā pētījumā.

II. pētījumā pacientiem ar klīniski nozīmīgu uzlabošanu pēc 12 mēnešiem, 88% atbildes reakcija saglabājās pēc 18 mēnešiem un 85% atbildes reakcija saglabājās pēc 24 mēnešiem. I, II, III un VI pētījuma atklātajā daļā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās attiecīgi 7 gadus, 5 gadus, 5 gadus un 2 gadus.

Pētījumā SC-III abatacepta+ MTX grupā, salīdzinot ar MTX grupu, pēc 12 mēnešiem bija lielāks tādu pacientu īpatsvars, kam bija atbildes reakcija pēc HAQ, kas liecina par klīniski nozīmīgu fizisko funkciju uzlabojumu (sākotnējās HAQ-D1 indeksa vērtības samazinājums par ≥ 0,3; attiecīgi 65,5% salīdzinot ar 44,0%; ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar MTX grupu, bija 21,6% [95% TI: 8,3, 34,9]).

#### Ar veselību saistīti iznākumi un dzīves kvalitāte

Ar veselību saistītu dzīves kvalitāti vērtēja ar SF-36 aptaujas palīdzību pēc 6 mēnešiem I, II un III pētījumā un pēc 12 mēnešiem I un II pētījumā. Šajos pētījumos klīniski un statistiski nozīmīgu uzlabošanu novēroja abatacepta grupā, salīdzinot ar placebo grupu, visās 8 SF-36 sfērās (4 fiziskās sfēras: fiziskās funkcijas, fiziskās funkcijas nozīme, sāpes organismā, vispārējā veselība; un 4 garīgās sfēras: vitalitāte, sociālā funkcija, emocionālais stāvoklis, garīgā veselība), kā arī fizisko elementu summā (FES) un garīgo elementu summā (GES). VI pētījumā pēc 12 mēnešiem novēroja gan FES, gan GES uzlabošanu abatacepta plus metotreksāta grupā, salīdzinot ar metotreksāta plus placebo grupu, un tā saglabājās 2 gadus.

#### VII pētījums: abatacepta drošums pacientiem, kuriem abatacepts nozīmēts pēc TNF inhibitora izdalīšanās no organisma vai, nesagaidot to

Pacientiem ar aktīvu RA, kuriem novēroja neatbilstošu atbildes reakciju pret iepriekšēju (izdalīšanās periods vismaz 2 mēneši; n = 449) vai pašreizēju (bez izdalīšanās perioda; n = 597) TNF inhibitora terapiju, tika veikts atklāts intravenoza abatacepta pētījums uz ne-bioloģiska DMARD terapijas fona (VII pētījums). Galvenais rezultāts, nevēlamu blakusparādību, nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības biežums un terapijas pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ 6 terapijas mēnešos bija līdzīga pacientiem, kuri iekļaušanas brīdī lietoja TNF inhibitoru un pacientiem, kuri to bija lietojuši pirms iekļaušanas, līdzīgs bija arī nopietno infekciju sastopamības biežums.

## Pētījums SC-I: pildspalvveida pilnšļirces apakšpētījums

Pacienti atklātā pētījuma SC-I pagarinājuma apakšpētījumā (n = 117) saņēma 125 mg abatacepta, ievadīta subkutāni reizi nedēļā ar pilnšļirci, vismaz 4 mēnešus, pēc tam pārejot uz 125 mg abatacepta lietošanu, ievadot reizi nedēļā ar pildspalvveida pilnšļirci, 12 nedēļas. Koriģētā vidējā minimālā abatacepta koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas (C<sub>minss</sub>) līdzsvara koncentrācijā bija 25,3 µg/ml, ievadot subkutāni ar pildspalvveida pilnšļirci, un 27,8 µg/m, ievadot subkutāni ar pilnšļirci, attiecībai esot 0,91 [90% TI: 0,83, 1,00]. Apakšpētījuma 12 nedēļu pildspalvveida pilnšļirces lietošanas periodā nebija neviena nāves vai saistītu būtisku BP gadījumu. Trim pacientiem bija būtiskas BP (pēcoperācijas brūces infekcija, H1N1 gripa un miokarda išēmija — katra no šīm slimībām radās vienam pacientam), ko neuzskatīja par saistītām ar pētāmām zālēm. Šajā periodā zāļu lietošanu kopumā pārtrauca seši pacienti, no kuriem tikai vienā gadījumā tas tika darīts BP dēļ (būtiska BP – pēcoperācijas brūces infekcija). Diviem pacientiem (2/117, 1,7%), kas lietoja s.c. pildspalvveida pilnšļirci, bija vietējas reakcijas injekcijas vietā.

## Klīniskā efektivitāte un drošums pieaugušajiem psoriātiskā artrīta gadījumā

Abatacepta efektivitāte un drošums tika novērtēts divos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos (PsA-I un PsA-II pētījumi) pieaugušiem pacientiem, vecumā no 18 gadiem un vecākiem. Pacientiem bija aktīvs PsA ( $\geq 3$  pietūkušas locītavas un  $\geq 3$  jutīgas locītavas), neraugoties uz iepriekšēju ārstēšanu ar DMARD terapiju, un bija viens apstiprināts psoriātisks ādas bojājums vismaz 2 cm diametrā.

PsA-I pētījumā 170 pacienti saņēma placebo vai abataceptu intravenozi 1., 15., 29. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām, pēc tam dubultaklā veidā 24 nedēļas, kam sekoja atklāta abatacepta 10 mg/kg intravenoza saņemšana ik pēc 28 dienām. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai abatacepta 3 mg/kg, 10 mg/kg vai divas devas pa 30 mg/kg, kam sekoja 10 mg/kg bez pārtraukuma 24 nedēļas, kam sekoja atklātā abatacepta 10 mg/kg ikmēneša saņemšana intravenozi katru mēnesi. Pētījuma laikā pacientiem tika atļauts vienlaicīgi saņemt stabilu devu metotreksāta, zemas devas kortikosteroīdus (ekvivalents līdz  $\leq 10$  mg prednizona) un/vai nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus.

PsA-II pētījumā 424 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai dubultaklā veidā 24 nedēļas saņemtu iknedēļas placebo subkutāni vai 125 mg abatacepta devu bez piesātinošās devas, kam sekoja atklāta abatacepta 125 mg subkutāna saņemšana katru nedēļu. Pētījuma laikā pacientiem tika atļauts vienlaicīgi saņemt stabilu devu metotreksāta, sulfasalazīna, leflunomīda, hidroksihlorhinīna, mazas devas kortikosteroīdus (līdzvērtīgi  $\leq 10$  mg prednizona) un/vai NSAID. Pacientiem, kuri nebija sasnieguši vismaz 20% uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa attiecībā uz pietūkušu un jutīgu locītavu skaitu, 16. nedēļā tika pārcelti uz atklātu 125 mg abatacepta saņemšanu subkutāni katru nedēļu.

Primārais mērķa kritērijs gan PsA-I, gan PsA-II pētījumā bija pacientu daļa, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. nedēļā (169. dienā).

## Klīniskā atbildes reakcija

### *Pazīmes un simptomi*

Pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20, 50, vai 70 atbildes reakciju uz ieteicamo abatacepta devu PsA-I (10 mg/kg intravenozi) un PsA-II (125 mg subkutāni) pētījumos, ir atspoguļoti zemāk esošajā 7. tabulā.

**7. tabula. Pacientu īpatsvars (%), kuriem PsA-I un PsA-II pētījumā novēroja ACR atbildes reakcijas 24. nedēļā**

	PsA-I <sup>a</sup>			PsA-II <sup>b,c</sup>		
	Abatacept 10 mg/kg i/v N = 40	Placebo N = 42	Prognozējamā atšķirība (95% TI)	Abatacept s 125 mg s.c. N = 213	Placebo N = 211	Prognozējamā atšķirība (95% TI)
<b>ACR 20</b>	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4; 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7; 25,6)
<b>ACR 50</b>	25,0%	2,4%	22,7 (8,6; 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1; 13,7)
<b>ACR 70</b>	12,5%	0%	12,5 (2,3; 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5; 8,9)

\* P < 0,05 salīdzinot ar placebo, p vērtības netika vērtētas ACR 50 un ACR 70.

<sup>a</sup> 37% pacientu iepriekš tika ārstēti ar TNF inhibitoru.

<sup>b</sup> 61% pacientu iepriekš tika ārstēti ar TNF inhibitoru.

<sup>c</sup> Pacienti, kuriem bija mazāk nekā 20% uzlabošanās attiecībā uz jutīgu vai pietūkušu locītavu skaitu, 16. nedēļā atbilda izslēgšanas kritērijiem un tika uzskatīts, ka viņiem nav atbildes reakcijas.

Ievērojami lielāks pacientu īpatsvars sasniedza ACR 20 atbildes reakciju pēc ārstēšanas ar abataceptu 10 mg/kg intravenozi PsA-I vai 125 mg subkutāni. PsA-II, salīdzinot ar placebo 24. nedēļā visā pētījuma populācijā. Lielāka ACR 20 atbildes reakcija tika novērota ar abataceptu, salīdzinot ar placebo, neatkarīgi no iepriekšējās TNF inhibitora terapijas abos pētījumos. Mazākajā PsA-I pētījumā ACR 20 atbildes reakcija ar abatacepta 10 mg/kg intravenozi, salīdzinot ar placebo pacientiem, kas iepriekš nebija saņēmuši TNF inhibitoru, bija attiecīgi 55,6%, salīdzinot ar 20,0%, un pacientiem, kas iepriekš bija saņēmuši TNF inhibitoru, bija attiecīgi 30,8%, salīdzinot ar 16,7%. PsA-II pētījumā ACR 20 atbildes reakcija ar abataceptu 125 mg subkutāni, salīdzinot ar placebo pacientiem, kas iepriekš nebija saņēmuši TNF inhibitoru, bija attiecīgi 44,0%, salīdzinot ar 22,2% (21,9 [8,3; 35,6], prognozējamā atšķirība [95% TI]), un pacienti, kas iepriekš bija saņēmuši TNF inhibitoru, bija attiecīgi 36,4%, salīdzinot ar 22,3% (14,0 [3,3; 24,8], prognozējamā atšķirība [95% TI]).

Lielāka ACR 20 atbildes reakcija PsA-II pētījumā tika novērota ar abataceptu 125 mg subkutāni, salīdzinot ar placebo, neatkarīgi no vienlaikus esošas ne-bioloģiskās DMARD ārstēšanas. ACR 20 atbildes reakcija ar abataceptu 125 mg subkutāni, salīdzinot ar placebo pacientiem, kuri nelietoja ne-bioloģiskās DMARD bija attiecīgi 27,3%, salīdzinot ar 12,1%, (15,15 [1,83; 28,47], prognozējamā atšķirība [95% TI]), un pacientiem, kuri lietoja ne-bioloģisko DMARD, bija attiecīgi 44,9%, salīdzinot ar 26,9%, (18,00 [7,20; 28,81], prognozējamā atšķirība [95% TI]). Klīniskās atbildes reakcijas nemainījās vai turpināja uzlaboties līdz vienam gadam PsA-I un PsA-II pētījumos.

#### Strukturālā atbildes reakcija

24. nedēļā PsA-II pētījumā radiogrāfiski ne-progresējošo īpatsvars ( $\leq 0$  izmaiņas no sākotnējā stāvokļa) kopējā PsA-modificētā SHS uz rentgenstariem bija lielāks, lietojot abataceptu 125 mg subkutāni (42,7%), salīdzinot ar placebo (32,7%), (10,0 [1,0; 19,1] prognozējamā atšķirība [95% TI]).

#### Fizisko funkciju atbildes reakcija

PsA-I pētījumā pacientu īpatsvars ar  $\geq 0,30$  samazinājumu no sākotnējā rādītāja HAQ-DI skalā bija 45,0%, lietojot abataceptu intravenozi, salīdzinot ar 19,0% lietojot placebo (26,1 [6,8; 45,5], prognozējamā atšķirība [95% TI]) 24. nedēļā. PsA-II pētījumā pacientu īpatsvars ar vismaz  $\geq 0,35$  samazinājumu no sākotnējā rādītāja HAQ-DI bija 31,0% abatacepta pacientu, salīdzinot ar 23,7% placebo (7,2 [-1,1; 15,6], prognozējamā atšķirība [95% TI]). Uzlabošanās HAQ-DI skalā tika saglabāta vai uzlabota līdz 1 gadam, turpinot abatacepta terapiju gan PsA-I, gan PsA-II pētījumos.

Vairāk nekā 24 nedēļu dubultmaskētā perioda laikā ar abatacepta terapiju nenovēroja būtiskas izmaiņas attiecībā uz PASI rādītājiem. Pacientiem, kurus iekļāva divos PsA pētījumos, bija viegla vai vidēji smaga psoriāze ar vidējo PASI rādītāju 8,6 PsA-I pētījumā un 4,5 PsA-II pētījumā.

PsA-I pētījumā pacientu īpatsvars, kas sasniedza PASI 50 atbildes reakciju, bija 28,6% ar abataceptu, salīdzinot ar 14,3% placebo (14,3 [-15,3; 43,9], prognozējamā atšķirība [95% TI]), un pacientu īpatsvars, kas sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, bija 14,3% ar abataceptu, salīdzinot ar 4,8% placebo (9,5 [-13,0; 32,0], prognozējamā atšķirība [95% TI]). PsA-II pētījumā pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 50 atbildes reakciju, bija 26,7% ar abataceptu, salīdzinot ar 19,6% placebo (7,3 [-2,2; 16,7], prognozējamā atšķirība [95% TI]), un pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, bija 16,4% ar abataceptu, salīdzinot ar 10,1%, lietojot placebo (6,4 [-1,3; 14,1], prognozējamā atšķirība [95% TI]).

### Pediātriskā populācija

Pediātriskajiem pacientiem ar pJIA ir apstiprināts ORENCIA pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai un ORENCIA šķīdums injekcijām pilnšļircē. Lūdzam skatīt ORENCIA pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai un ORENCIA 125 mg, 87,5 mg un 50 mg šķīduma injekcijām pilnšļircē zāļu aprakstus,

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Reimatoīdais artrīts pieaugušajiem

Ģeometriskais vidējais (90% ticamības intervāls) abatacepta biopieejamībai pēc subkutānas ievadīšanas, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir 78,6% (64,7%, 95,6%). Līdzsvara koncentrācijā, kas novērota pēc 85 dienas ilgas terapijas, vidējā (intervāls)  $c_{min}$  un  $c_{max}$  bija attiecīgi 32,5 µg/ml (no 6,6 līdz 113,8 µg/ml) un 48,1 µg/ml (no 9,8 līdz 132,4 µg/ml). Vidējais aplēstais sistēmiskais klīrenss (0,28 ml/h/kg), izkliedes tilpums (0,11 l/kg) un terminālais eliminācijas pusperiods (14,3 dienas) pēc subkutānas un intravenozas lietošanas bija līdzīgs.

Lai noteiktu abatacepta monoterapijas ietekmi uz imunogenitāti pēc subkutānas lietošanas bez intravenozas piesātinošās devas, tika veikts viens pētījums. Ja intravenozā piesātinošā deva netika ievadīta, vidējā minimālā koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas 12,6 µg/ml tika sasniegta pēc 2 nedēļas ilgas zāļu lietošanas. Efektivitātes atbildes reakcija laika gaitā šajā pētījumā atbilda rezultātiem pētījumos, kuros tika izmantota intravenozā piesātinošā deva, taču intravenozās piesātinošās devas ietekme uz iedarbības sākumu oficiāli nav pētīta.

Atbilstoši informācijai par intravenozu lietošanu subkutāni lietota abatacepta populācijas farmakokinētikas analizē RA pacientiem novēroja abatacepta klīrensa palielināšanās tendenci, palielinoties ķermeņa masai. Vecums un dzimums (korigēts atkarībā no ķermeņa masas) šķietamo klīrensu neietekmēja. Vienlaicīga MTX, NPL, kortikosteroīdu un TNF inhibitoru lietošana neietekmēja abatacepta šķietamo klīrensu.

### Psoriātiskais artrīts pieaugušajiem

PsA-I pacienti tika randomizēti, lai intravenozi saņemtu placebo vai abataceptu 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) vai divas devas pa 30 mg/kg, kurai seko 10 mg/kg (30/10 mg/kg), 1. 15., 29. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām. Šajā pētījumā abatacepta līdzsvara koncentrācija bija saistīta ar devu. Ģeometriskā vidējā (CV%)  $c_{min}$  169. dienā bija 7,8 µg/ml (56,3%) attiecībā uz 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8%) attiecībā uz 10/10 mg/kg, un 26,6 µg/ml (39,0%) attiecībā uz 30/10 mg/kg terapiju.

PsA-II pētījumā, ik nedēļu subkutāni ievadot 125 mg abatacepta, abatacepta līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 57. dienā ar ģeometrisko vidējo (CV%)  $c_{min}$  diapazonā no 22,3 (54,2%) līdz 25,6 (47,7%) mcg/ml attiecīgi no 57 līdz 169. dienai.

Saskaņā ar agrāk novērotiem rezultātiem RA pacientiem populācijas farmakokinētikas analīzes attiecībā uz abataceptu PA pacientiem atklāja abatacepta klīrensa paaugstināšanās tendenci, palielinoties ķermeņa masai (l / h).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Virknē *in vitro* pētījumu netika konstatēta abatacepta mutagenitāte vai klastogenitāte. Kancerogenitātes pētījumā pelēm novēroja palielinātu ļaundabīgo limfomu un krūts dziedera (mātītēm) audzēju gadījumu skaitu. Novērotais limfomu un krūts dziedera audzēju skaita pieaugums ar abataceptu ārstētajām pelēm varētu būt saistīts attiecīgi ar murīna leukēmijas vīrusa kontroles un peļu krūts audzēja vīrusa kontroles samazināšanos ilgstošas imūnmodulācijas gadījumā. Vienu gadu ilgos toksicitātes pētījumos Makaka sugas pērtiķiem abatacepts neizraisīja nozīmīgu toksicitāti. Novēroja atgriezenisku farmakoloģiskus efektus, kas bija neliela pārejoša seruma IgG samazināšanās un neliels līdz izteikts limfocītu šūnu izsīkums dīgļa centros liesā un/vai limfmezglos. Pētījuma laikā netika konstatētas limfomas vai preneoplastiskas morfoloģiskās izmaiņas, neskatoties uz to, ka tika konstatēta limfokriptovīrusa klātbūtne, kas izraisa šāda veida bojājumus mērķaķiem ar nomāktu imūno sistēmu. Šo datu nozīme attiecībā uz abatacepta klīnisko lietošanu nav zināma.

Abatacepts neizraisīja nevēlamu iedarbību uz žurku tēviņu vai mātīšu auglību. Tika veikti embrija/augļa attīstības pētījumi pelēm, žurkām un trušiem, ievadot abatacepta devas, kas līdz pat 20 un 30 reizēm pārsniedza 10 mg/kg devas cilvēkam, un dzīvnieku pēcnācējiem netika novērota nevēlama iedarbība. Žurkām un trušiem abatacepta iedarbība 29 reizes pārsniedza 10 mg/kg devu cilvēkam, vērtējot pēc AUC. Abatacepts šķērso placentāro barjeru žurkām un trušiem. Pre- un postnatālās attīstības pētījumos ar abataceptu žurkām, kur žurku mātītēm ievadīja devas līdz 45 mg/kg, kas 3 reizes pārsniedza 10 mg/kg devu cilvēkiem, vērtējot pēc AUC, nevēlamu iedarbību uz žurku mazuļiem nenovēroja. Ievadot 200 mg/kg devas, kas 11 reizes pārsniedza 10 mg/kg devu cilvēkiem, vērtējot pēc AUC, novēroja nelielas izmaiņas imūnās sistēmas funkcijā (sieviešu dzimtes mazuļiem 9 reizes pieauga vidējā no T šūnām atkarīgā antivielu atbildes reakcija, un 1 sieviešu dzimtes mazulim [šīs devas iedarbību vērtēja 10 vīriešu dzimtes un 10 sieviešu dzimtes mazuļiem] bija vairogdziedzera iekaisums).

#### Neklīniskie pētījumi, kas attiecas uz lietošanu bērniem

Pētījumos žurkām, kas saņēma abataceptu, tika konstatētas imūnās sistēmas patoloģijas, tai skaitā neliels letālu infekciju sastopamības biežums (jaunām žurkām). Turklāt, gan jaunām, gan pieaugušām žurkām, kas saņēma abataceptu, bieži novēroja vairogdziedzera un aizkuņģa dziedzera iekaisumu. Jaunās žurkas šķita vairāk uzņēmīgas pret limfocitāru vairogdziedzera iekaisumu. Pētījumos pieaugušām pelēm un pērtiķiem līdzīgi gadījumi netika konstatēti. Iespējams, ka paaugstināta uzņēmība pret oportūnistiskajām infekcijām, ko novēroja jaunām žurkām, ir saistīta ar abatacepta iedarbību pirms imūnās sistēmas atmiņas atbildes reakciju izveidošanās. Nav zināma šo rezultātu nozīme cilvēkiem.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze  
Poloksamērs 188  
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts  
Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts  
Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi



#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Viena ml pilnšļirce (1. klases stikls) pildspalvveida pilnšļircē. 1. klases stikla šļircei ir apvalkots aizbāznis un fiksēta nerūsējošā tērauda adata, kurai uzlikts stingrs adatas uzbāznis.

Iepakojums pa 4 pildspalvveida pilnšļircēm un vairāku vienību iepakojums ar 12 pildspalvveida pilnšļircēm (3 iepakojumi pa 4).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, pagaidot 30 minūtes. Tikai tad var injicēt ORENCIA. Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst kratīt.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/011-012

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2007. gada 21. maijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 21. maijs

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā ORENCIA ir reģistrēts, visiem pacientiem, kuriem paredzēts lietot ORENCIA, ir pieeja Pacientu brīdinājuma kartītei (atrodas katrā zāļu iepakojumā).

- **Pacienta brīdinājuma kartīte:**

- Brīdinājuma ziņojums veselības aprūpes speciālistiem, kas ārstē pacientu jebkurā laikā, tai skaitā neatliekamajos apstākļos, ka pacients lieto ORENCIA.
- Ārstēšana ar ORENCIA var palielināt infekciju un alerģisku reakciju risku.
- Pazīmes vai simptomi, kas saistīti ar bažām par drošumu un kad jāvērsas pie veselības aprūpes speciālista.
- ORENCIA izrakstītāja kontaktinformācija.
- Brīdinājuma ziņojums pacientiem, kuri saņēmuši ORENCIA grūtniecības laikā, informēt veselības aprūpes personālu pirms jebkādas vakcinācijas bērnam, jo iespējams smagas infekcijas risks, ko izraisa imunizācija ar dzīvām vakcīnām.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **Ārējais iepakojums (pa 1 flakonam)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORENCIA 250 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
abatacept

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons satur 250 mg abatacepta.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: maltoze, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts un nātrijs hlorīds.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons

1 šļirce, kas nesatur silikonu

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavošanai izmantojiet iepakojumā pievienoto vienreizējas lietošanas šļirci, kas nesatur silikonu.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

Par uzglabāšanas laiku pēc zāļu sagatavošanas lasīt lietošanas instrukcijā.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizmantoto šķīdumu izliet.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/001 1 flakons un 1 silikonu nesaturoša šļirce

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU VIENĪBU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORENCIA 250 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
abatacept

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons satur 250 mg abatacepta.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: maltoze, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts un nātrijs hlorīds.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Vairāku vienību iepakojums: 2 flakoni un 2 silikonu nesaturošas šļirces (2 iepakojumi pa 1 gab.)

Vairāku vienību iepakojums: 3 flakoni un 3 silikonu nesaturošas šļirces (3 iepakojumi pa 1 gab.)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Tikai vienreizējai lietošanai.  
Sagatavošanai izmantojiet iepakojumā pievienoto vienreizējas lietošanas šļirci, kas nesatur silikonu.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

Par uzglabāšanas laiku pēc zāļu sagatavošanas lasīt lietošanas instrukcijā.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizmantoto šķīdumu izliet.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/002 2 flakoni un 2 silikonu nesaturošas šļirces (2 iepakojumi pa 1 gab.)  
EU/1/07/389/003 3 flakoni un 3 silikonu nesaturošas šļirces (3 iepakojumi pa 1 gab.)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kastīte kā tiešais iepakojums (bez blue box)**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORENCIA 250 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
abatacept

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons satur 250 mg abatacepta.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: maltoze, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts un nātrijs hlorīds.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

**Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai**

1 flakons

1 silikonu nesaturoša šļirce

Vairāku vienību iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavošanai izmantojiet iepakojumā pievienoto vienreizējas lietošanas šļirci, kas nesatur silikonu.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

Par uzglabāšanas laiku pēc zāļu sagatavošanas lasīt lietošanas instrukcijā.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizmantoto šķīdumu izliet.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/002 2 flakoni un 2 silikonu nesaturošas šļirces (2 iepakojumi pa 1 gab.)

EU/1/07/389/003 3 flakoni un 3 silikonu nesaturošas šļirces (3 iepakojumi pa 1 gab.)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ORENCIA 250 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
abatacept  
Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

Sagatavošanai izmantojiet iepakojumā pievienoto vienreizējas lietošanas šļirci, kas nesatur silikonu.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE IEPAKOJUMAM PA 4 PILNŠĻIRCĒM AR ADATAS SARGIERĪCI**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORENCIA 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
abatacept

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pilnšļirce satur 50 mg abatacepta 0,4 ml.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: saharoze, poloksamērs 188, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

4 pilnšļirces ar adatas aizsargierīci

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/013 4 pilnšīrces ar adatas aizsargierīci

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ORENCIA 50 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ŠĻIRCES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ORENCIA 50 mg injekcija  
abatacept  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE IEPAKOJUMAM PA 4 PILNŠĻIRCĒM AR ADATAS SARGIERĪCI**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORENCIA 87,5 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
abatacept

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pilnšļirce satur 87,5 mg abatacepta 0,7 ml.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: saharoze, poloksamērs 188, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

4 pilnšļirces ar adatas aizsargierīci

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/014 4 pilnšīrces ar adatas aizsargierīci

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ORENCIA 87,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ŠĻIRCES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ORENCIA 87,5 mg injekcija  
abatacept  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Ārējā kastīte iepakojumam pa 1, 3 un 4 pilnšļircēm ar adatas sargierīci**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
abatacept

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pilnšļirce satur 125 mg abatacepta vienā ml.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: saharoze, poloksamērs 188, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, ūdens injekcijām.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 pilnšļirce ar adatas aizsargierīci

3 pilnšļirces ar adatas aizsargierīci

4 pilnšļirces ar adatas aizsargierīci

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/007 1 pilnšļirce ar adatas aizsargierīci  
EU/1/07/389/008 4 pilnšļirces ar adatas aizsargierīci  
EU/1/07/389/010 3 pilnšļirces ar adatas aizsargierīci

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ORENCIA 125 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU VIENĪBU IEPAKOJUMAM (TAI SKAITĀ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
abatacept

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pilnšļirce satur 125 mg abatacepta vienā ml.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: saharoze, poloksamērs 188, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

Vairāku vienību iepakojums: 12 pilnšļirces ar adatas aizsargierīci (3 iepakojumi pa 4 pilnšļircēm)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/009 12 pilnšļirces ar adatas aizsargierīci (3 iepakojumi pa 4 pilnšļircēm)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ORENCIA 125 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE KĀ STARPIEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
abatacept

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pilnšļirce satur 125 mg abatacepta vienā ml.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: saharoze, poloksamērs 188, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

4 pilnšļirces ar adatas aizsargierīci

Vairāku vienību iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/009 12 pilnšļirces ar adatas aizsargierīci (3 iepakojumi pa 4 pilnšļircēm)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ORENCIA 125 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ŠĻIRCES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ORENCIA 125 mg injekcija  
abatacept  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte iepakojumam pa 1 un 4 pilnšļircēm

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
abatacept

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce satur 125 mg abatacepta vienā ml.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, poloksamērs 188, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, ūdens injekcijām.

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 pilnšļirce

4 pilnšļirces

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/004 1 pilnšļirce  
EU/1/07/389/005 4 pilnšļirces

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ORENCIA 125 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ Kastīte VAIRĀKU VIENĪBU IEPAKOJUMam (tai skaitā BLUE BOX)**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē  
abatacept

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pilnšīrce satur 125 mg abatacepta vienā ml.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: saharoze, poloksamērs 188, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts un ūdens injekcijām.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

Vairāku vienību iepakojums: 12 pilnšīrces (3 iepakojumi pa 4 pilnšīrcēm)

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublīn 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/006 12 pilnšļircēs (3 iepakojumi pa 4 pilnšļircēm)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ORENCIA 125 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kastīte kā starpiepakojums (bez blue box)**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
abatacept

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pilnšļirce satur 125 mg abatacepta vienā ml.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: saharoze, poloksamērs 188, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts un ūdens injekcijām.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

4 pilnšļirces

Vairāku vienību iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublīn 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/006 12 pilnšļircēs (3 iepakojumi pa 4 pilnšļircēm)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ORENCIA 125 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE IEPAKOJUMAM PA 4 PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCĒM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē  
abatacept

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 125 mg abatacepta vienā ml.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: saharoze, poloksamērs 188, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (ClickJect)

4 ClickJect pildspalvveida pilnšļircēs

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublīn 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/011 4 pildspalvveida pilnšļirces

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ORENCIA 125 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **Ārējais iepakojums (pa 1 flakonam) ar Blue Box**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē abatacept

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 125 mg abatacepta vienā ml.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: saharoze, poloksamērs 188, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (ClickJect)

Vairāku vienību iepakojums: 12 ClickJect pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi pa 4)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/012 12 pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi pa 4)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ORENCIA 125 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kastīte kā starpiepakojums (bez blue box)**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē abatacept

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 125 mg abatacepta vienā ml.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: saharoze, poloksamērs 188, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, ūdens injekcijām.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (ClickJect)

4 ClickJect pildspalvveida pilnšļircēs

Vairāku vienību iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/389/012 12 pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi pa 4)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ORENCIA 125 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILDSPALVVEIDA PILNŠLIRCES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ORENCIA 125 mg injekcija  
abatacept  
Subkutānai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**



## ORENCIA I.V. PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTES TEKSTS

<p><b>ORENCIA pacienta brīdinājuma kartīte</b></p> <p>Šī brīdinājuma kartīte satur svarīgu drošuma informāciju, kuru Jums jāzina pirms Jums ievada ORENCIA vai ārstēšanas ar ORENCIA laikā.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Parādiet šo kartīti ikvienam Jūs ārstējošam ārstam.</li></ul> <p><b>Infekcijas</b></p> <p>ORENCIA palielina risku iegūt infekcijas.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Jūs nedrīkstat ārstēties ar ORENCIA, ja Jums ir smagas pakāpes infekcija.</li><li>- Pirms ārstēšanas ar ORENCIA uzsākšanas, Jūs būtu jāizmeklē uz noteiktām infekcijām.</li></ul> <p><b>Tuberkuloze (TBC):</b> pirms ārstēšanas ar ORENCIA uzsākšanas, Jūs būtu jāizmeklē uz TBC. Ir ļoti svarīgi, lai Jūs izstāstītu savam ārstam, vai Jums jebkad ir bijusi TBC vai arī Jūs kādreiz esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir bijusi TBC.</p> <p><b>Hepatīts:</b> antireimatisks terapijas tiek saistīts ar B hepatīta reaktivāciju. Saskaņā ar publicētajām vadlīnijām Jūs būtu jāizmeklē uz vīrusu hepatītu.</p>	<p><b>Infekcijas</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ja Jums attīstās simptomi, tādi kā drudzis, pastāvīgs klepus, svara zudums vai apātija, kas norāda uz infekcijas slimību, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.</li></ul> <p><b>Alerģiskas reakcijas</b></p> <p>Pēc ORENCIA lietošanas var rasties alerģiskas reakcijas. Ja Jums rodas tādi simptomi kā, piemēram, spiedoša sajūta krūtīs, sēkšana, stiprs reibonis vai neskaidra sajūta galvā, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.</p> <p><b>Ārstēšanas ar ORENCIA kurss:</b></p> <p>Sākums: _____</p> <p>Pēdējā deva: _____</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lai iegūtu vairāk informācijas, skatieties ORENCIA lietošanas instrukciju.</li><li>• Dodoties pie veselības aprūpes speciālistiem, vienmēr ņemiet līdzi sarakstu ar visām zālēm, ko Jūs lietojat.</li></ul> <p>Pacienta vārds, uzvārds: _____</p> <p>Ārsta vārds, uzvārds: _____</p> <p>Ārsta tālrunis: _____</p> <p>Paturiet šo kartīti pie sevis vēl 3 mēnešus pēc pēdējās ORENCIA devas, jo blakusparādības var izpausties ilgu laiku pēc pēdējās ORENCIA devas.</p> <p>Grūtniecības laikā nedrīkst lietot ORENCIA, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi ORENCIA, pirms jebkuras vakcīnas ievadīšanas Jūsu bērnam ir svarīgi par to informēt bērna veselības aprūpes speciālistus. 14 nedēļas pēc Jūsu pēdējās ORENCIA lietošanas Jūsu bērnam ir iespējams “dzīvo vakcīnu” izraisīts nopietnu infekciju risks.</p> <p>[Mmm GGGG]</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## ORENCIA s.c. PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTES TEKSTS

<p><b>ORENCIA pacienta brīdinājuma kartīte</b></p> <p>Šī brīdinājuma kartīte satur svarīgu drošuma informāciju, kuru Jums jāzina pirms Jums ievada ORENCIA vai ārstēšanas ar ORENCIA laikā.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Parādiet šo kartīti ikvienam Jūs ārstējošam ārstam.</li></ul> <p><b>Infekcijas</b></p> <p>ORENCIA palielina risku iegūt infekcijas.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Jūs nedrīkstat ārstēties ar ORENCIA, ja Jums ir smagas pakāpes infekcija.</li><li>- Pirms ārstēšanas ar ORENCIA uzsākšanas, Jūs būtu jāizmeklē uz noteiktām infekcijām.</li></ul> <p><b>Tuberkuloze (TBC):</b> pirms ārstēšanas ar ORENCIA uzsākšanas, Jūs būtu jāizmeklē uz TBC. Ir ļoti svarīgi, lai Jūs izstāstītu savam ārstam, vai Jums jebkad ir bijusi TBC vai arī Jūs kādreiz esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir bijusi TBC.</p> <p><b>Hepatīts:</b> antireimātiskās terapijas tiek saistītas ar B hepatīta reaktivāciju. Saskaņā ar publicētajām vadlīnijām Jūs būtu jāizmeklē uz vīrusu hepatītu.</p>	<p><b>Infekcijas</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Ja Jums attīstās simptomi, tādi kā drudzis, pastāvīgs klepus, svāra zudums vai apātija, kas norāda uz infekcijas slimību, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.</li></ul> <p><b>Alerģiskas reakcijas</b></p> <p>Pēc ORENCIA lietošanas var rasties alerģiskas reakcijas. Ja Jums rodas tādi simptomi kā, piemēram, spiedoša sajūta krūtīs, sēkšana, stiprs reibonis vai neskaidra sajūta galvā, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.</p> <p><b>ORENCIA terapijas sākums:</b></p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lai iegūtu vairāk informācijas, skatieties ORENCIA lietošanas instrukciju.</li><li>• Dodoties pie veselības aprūpes speciālistiem, vienmēr ņemiet līdzi sarakstu ar visām zālēm, ko Jūs lietojat.</li></ul> <p>Pacienta vārds, uzvārds: _____</p> <p>Ārsta vārds, uzvārds: _____</p> <p>Ārsta tālrunis: _____</p> <p>Paturiet šo kartīti pie sevis vēl 3 mēnešus pēc pēdējās ORENCIA devas, jo blakusparādības var izpausties ilgu laiku pēc pēdējās ORENCIA devas.</p> <p>Grūtniecības laikā nedrīkst lietot ORENCIA, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi ORENCIA, pirms jebkuras vakcīnas ievadīšanas Jūsu bērnam ir svarīgi par to informēt bērna veselības aprūpes speciālistus. 14 nedēļas pēc Jūsu pēdējās ORENCIA lietošanas Jūsu bērnam ir iespējams “dzīvo vakcīnu” izraisīts nopietnu infekciju risks.</p> <p>[Mmm GGGG]</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**  
**ORENCIA 250 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai**  
abatacept

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir ORENCIA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ORENCIA ievadīšanas
3. Kā lietot ORENCIA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ORENCIA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## **1. Kas ir ORENCIA un kādam nolūkam tās lieto**

ORENCIA satur aktīvo vielu abataceptu – olbaltumvielu, kas iegūta šūnu kultūrās. ORENCIA samazina imūnās sistēmas negatīvo ietekmi uz normāliem audiem, kavējot imūnās sistēmas šūnas (ko sauc par T limfocītiem), kas veicina reimatoīdā artrīta attīstību. ORENCIA selektīvi maina imūnās sistēmas iekaisuma reakcijā iesaistīto T šūnu aktivizēšanu.

ORENCIA lieto reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kā arī poliartikulāra juvenīlā idiopātiskā artrīta ārstēšanai bērniem vecumā no 6 gadiem.

### Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir ilgstoša, progresējoša sistēmiskā slimība, kas, ja to neārstē, var izraisīt tādas nopietnas sekas kā locītavu bojājumus, pastiprināt invaliditāti un traucēt ikdienas aktivitātes. Cilvēkiem ar reimatoīdo artrītu paša organisma imūnsistēma negatīvi iedarbojas uz normāliem organisma audiem, izraisot locītavu sāpes un pietūkumu. Tas var radīt locītavu bojājumus. Reimatoīdais artrīts (RA) katru cilvēku ietekmē atšķirīgi. Vairumam cilvēku locītavu simptomi rodas pakāpeniski vairāku gadu laikā. Taču dažiem cilvēkiem RA var progresēt strauji, savukārt citiem cilvēkiem RA var būt ierobežotu laika posmu, bet pēc tam sākties remisijas periods. RA parasti ir hroniska (ilglaika), progresējoša slimība. Tas nozīmē, ka, neraugoties uz ārstēšanu un neatkarīgi no simptomu esamības vai neesamības, RA var turpināt bojāt locītavas. Izvēloties Jums piemērotāko terapijas plānu, slimības progresēšanu ir iespējams palēnināt, un tas var mazināt locītavu bojājumu ilglaikā, kā arī sāpes un nespēku un uzlabot vispārējo dzīves kvalitāti.

ORENCIA lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu, ja nenovēro pietiekami labu atbildes reakciju uz ārstēšanu ar citām slimību modificējošām zālēm vai citu medikamentu grupu, ko sauc par audzēja nekrozes faktora (TNF) blokatoriem. Tās lieto kombinācijā ar zālēm, ko sauc par metotreksātu.

ORENCIA var lietot arī kopā ar metotreksātu, lai ārstētu vidēji vai izteikti aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, kas iepriekš nav ārstēts ar metotreksātu.

### Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, ko parasti pavada psoriāze, ādas iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, Jums vispirms jālieto citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums var ievadīt ORENCIA, lai:

- samazinātu slimības pazīmes un simptomus;

- palēninātu kaulu un locītavu bojājumu attīstību;
  - uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas un spēju veikt normālas ikdienas aktivitātes.
- Psoriātiskā artrīta ārstēšanai ORENCIA lieto vienu pašu vai kombinācijā ar metotreksātu.

#### Juvenīlā idiopātiskā artrīta poliarikulārā forma

Juvenīlā idiopātiskā artrīta poliarikulārā forma ir ilgstoša iekaisuma slimība, kas skar vienu vai vairākas locītavas bērniem vai pusaudžiem.

ORENCIA pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai lieto bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem, ja iepriekš lietotās slimību modificējošās zāles viņiem nav darbojušās pietiekami labi vai nav bijušas piemērotas. ORENCIA parasti lieto kombinācijā ar metotreksātu, lai gan ORENCIA var lietot arī vienu pašu, ja ir metotreksāta nepanesamība vai ja ārstēšana ar metotreksātu nav piemērota.

ORENCIA lieto, lai:

- palēninātu locītavu bojājumu attīstību;
- uzlabotu fiziskās funkcijas.
- mazinātu citas juvenīlā idiopātiskā artrīta poliarikulārās formas pazīmes un simptomus.

## 2. Kas Jums jāzina pirms ORENCIA ievadīšanas

### ORENCIA nedrīkst ievadīt šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija** pret abataceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- **ja Jums ir smaga vai nekontrolēta infekcija**, nesāciet ārstēšanu ar ORENCIA. Ja Jums ir infekcija, tā varētu Jūs pakļaut nopietnam ORENCIA izraisīto nevēlamo blakusparādību riskam.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- **ja Jūs novērojat tādas alerģiskas reakcijas** kā spiedoša sajūta krūtīs, sēkšana, smags reibonis vai viegla galvas reibšana, pietūkums vai ādas izsitumi, **nekavējoties par tām informējiet ārstu**;
- **ja Jums ir jebkāda veida infekcija**, tai skaitā ilgstoša vai lokalizēta infekcija, ja Jūs bieži inficējaties vai **ja Jums ir infekcijas simptomi (piemēram, drudzis, savārgums, problēmas ar zobiem), ir svarīgi par to pastāstīt ārstam**. ORENCIA var samazināt Jūsu organisma pretošanās spēju infekcijām, un ārstēšana var padarīt Jūs uzņēmīgāku pret infekcijām vai paasināt jau esošu infekciju;
- **ja Jums ir bijusi tuberkuloze** vai ir tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdenums, viegls drudzis), **pastāstiet to ārstam**. Pirms Jums tiks ievadīta ORENCIA ārsts pārbaudīs, vai Jums ir tuberkuloze, vai veiks pārbaudi uz ādas;
- **ja Jums ir vīrusu hepatīts**, pastāstiet to ārstam. Pirms Jums tiks ievadīta ORENCIA ārsts var pārbaudīt, vai Jums ir hepatīts;
- **ja Jums ir vēzis**, ārsts izlems, vai Jums var ievadīt ORENCIA;
- **ja Jūs nesen esat vakcinējies** vai plānojat to darīt, **pastāstiet to savam ārstam**. Dažas vakcīnas nedrīkst ievadīt ORENCIA lietošanas laikā. **Pirms jebkuras vakcīnas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu**. Ja iespējams, pacientiem ar juvenīlā idiopātiskā artrīta poliarikulāro formu pirms ORENCIA terapijas uzsākšanas ieteicams veikt visas paredzētās vakcinācijas atbilstoši spēkā esošajām vakcinācijas vadlīnijām. Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi ORENCIA, aptuveni 14 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas Jūsu bērnam var būt lielāks šādu infekciju risks. Ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka grūtniecības laikā esat saņēmusi ORENCIA, lai viņi var izlemt, kad Jūsu bērnam ir atļauts ievadīt kādu vakcīnu.
- **ja Jūs lietojiet glikometru**, lai kontrolētu glikozes līmeni asinīs. ORENCIA satur maltozi, cukura veidu, kas var uzrādīt nepareizu, paaugstinātu glikozes līmeni asinīs, ja izmanto dažus glikometru veidus. Jūsu ārsts var ieteikt citu metodi, ar kuru kontrolēt glikozes līmeni asinīs.

Ārsts var veikt arī analīzes, lai noteiktu asins rādītājus.

### **Bērni un pusaudži**

ORENCIA pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai nav pētīts bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 6 gadiem, tādēļ ORENCIA pulveri infūziju šķīduma pagatavošanai neiesaka lietot šai pacientu populācijai.

Lietošanai bērniem vecumā no 2 gadiem ir pieejams ORENCIA šķīdums injekcijām pilnšīrē subkutānai ievadīšanai.

### **Citas zāles un ORENCIA**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

**ORENCIA nedrīkst lietot kopā** ar bioloģiskas izcelsmes zālēm reimatoīdā artrīta ārstēšanai, tai skaitā ar TNF blokatoriem, piemēram, adalimumabu, etanerceptu un infliksimabu; nav pietiekamas informācijas, lai to ieteiktu lietot kopā ar anakinru un rituksimabu.

**ORENCIA var ievadīt kopā** ar citām zālēm, ko parasti lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai, tādām kā steroidi vai pretsāpju līdzekļi, ieskaitot tādus nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus kā ibuprofēns vai diklofenaks.

ORENCIA lietošanas laikā pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

ORENCIA ietekme uz grūtniecēm nav zināma, tāpēc, ja Jūs esat grūtniece, Jums nevajadzētu ievadīt ORENCIA, ja vien ārsts nav ieteicis to darīt.

- ORENCIA lietošanas laikā no grūtniecības jāizsargājas, ja esat sieviete, kam var iestāties grūtniecība, Jums jālieto droša kontracepcija (izsargāšanās metode), kamēr lietojat ORENCIA un vēl 14 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas. Jūsu ārsts ieteiks Jums piemērotas metodes;
- ja Jums ORENCIA lietošanas laikā iestājas grūtniecība, pastāstiet to ārstam.

Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi ORENCIA, Jūsu bērnam ir iespējams lielāks infekcijas attīstības risks. Pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta jebkura vakcīna, ir svarīgi informēt sava bērna ārstus vai citus veselības aprūpes speciālistus, ka grūtniecības laikā esat lietojusi ORENCIA (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā par vakcināciju).

Nav zināms, vai ORENCIA nokļūst mātes pienā. **Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti**, ja Jūs sākat ārstēšanu ar ORENCIA un vēl 14 nedēļas pēc pēdējās devas ievadīšanas.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav paredzams, ka ORENCIA ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus vai velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Tomēr nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu un nelietojiet ierīces vai mehānismus, ja pēc ORENCIA lietošanas esat noguris vai nejūtaties labi.

### **ORENCIA satur nātriju**

Šīs zāles satur 34,5 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās vārāmās sāls sastāvdaļa) maksimālajā 4 flakonu devā (8,625 mg nātrija flakonā). Tas ir līdzvērtīgs 1,7% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

## **3. Kā lietot ORENCIA**

ORENCIA Jums ievadīs pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

### **Ieteicamā deva pieaugušajiem**

Ieteicamā abatacepta deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu vai psoriātisko artrītu ir atkarīga no ķermeņa masas:

<b>Jūsu ķermeņa masa</b>	<b>Deva</b>	<b>Flakoni</b>
Mazāk par 60 kg	500 mg	2
60 kg – 100 kg	750 mg	3
Vairāk par 100 kg	1 000 mg	4

Ārsts ieteiks Jums piemērotāko ārstēšanas ilgumu un norādīs, kādas zāles, tostarp citas slimību modificējošas zāles, ja tādas ir, Jūs varēsiet turpināt lietot ORENCIA ārstēšanas laikā.

Par 65 gadiem vecāki cilvēki var lietot ORENCIA, nemainot devu.

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Ieteicamā intravenozi ievadāmā abatacepta deva bērniem un pusaudžiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri ir vecumā no 6 līdz 17 gadiem un kuru svars nepārsniedz 75 kg, ir 10 mg/kg. Bērniem, kuru svars ir 75 kg vai lielāks, jālieto ORENCIA pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, ievērojot pieaugušo dozēšanas shēmu.

### **Kā Jums ievadīs ORENCIA**

ORENCIA Jums ievadīs vēnā, parasti rokas vēnā, 30 minūšu laikā. Šī procedūra tiek saukta par infūziju. Kamēr Jums tiks ievadīta ORENCIA infūzija, Jūs uzraudzīs veselības aprūpes speciālists. ORENCIA tiek piegādāta kā pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai. Tas nozīmē, ka pirms Jums ievadīs ORENCIA, tās vispirms izšķīdinās injekciju ūdenī un pēc tam atšķaidīs ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

### **Cik bieži Jums ievadīs ORENCIA**

ORENCIA jāievada vairākas reizes, 2 un tad 4 nedēļas pēc pirmās infūzijas. Pēc tam Jūs saņemsiet devu ik pēc 4 nedēļām. Ārsts ieteiks Jums piemērotāko ārstēšanas ilgumu un norādīs, kādas zāles Jūs varēsiet turpināt lietot ORENCIA ārstēšanas laikā.

### **Ja Jums ievada ORENCIA vairāk nekā noteikts**

Ja tā notiks, ārsts Jūs novēros, vai neparādās kādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nepieciešamības gadījumā tos ārstēs.

### **Ja esat aizmirsis ievadīt ORENCIA**

Ja Jūs nesaņemat ORENCIA, kad paredzēts, par nākamās devas ievadīšanas laiku jautājiet ārstam.

### **Ja pārtraucat lietot ORENCIA**

Lēmums pārtraukt ORENCIA lietošanu Jums jāapspriež ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medicīnas māsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Visbiežāk novērotās blakusparādības, lietojot ORENCIA, ir augšējo elpceļu infekcijas (to vidū arī deguna un rīkles infekcijas), galvassāpes un slikta dūša, kā norādīts turpmāk. ORENCIA var izraisīt nopietnas blakusparādības, kurām nepieciešama ārstēšana.

**Iespējamās nopietnās blakusparādības** ir nopietnas infekcijas, ļaundabīgi audzēji (vēzis) un alerģiskas reakcijas, kā norādīts turpmāk.

**Nekavējoties informējiet ārstu,** ja novērojat jebko no zemāk uzskaitītā:

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas vai pēdas;
- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- drudzis, ilgstošs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, apātija.

**Informējiet ārstu cik ātri vien iespējams,** ja novērojat jebko no zemāk uzskaitītā:

- vispārēji slikta pašsajūta, zobu problēmas, dedzinoša sajūta urinācijas laikā, sāpīgi izsitumi uz ādas, sāpīgas čūlas uz ādas, klepošana.

Iepriekš minētie simptomi var būt turpmāk norādīto blakusparādību pazīmes. Visas šīs blakusparādības novērotas ORENCIA klīniskos pētījumos pieaugušajiem.

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas (tostarp deguna, rīkles infekcijas un sinusīts).

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcijas, urīnceļu infekcijas, sāpīgas čūlas uz ādas (herpes), gripa;
- galvassāpes, reibonis;
- paaugstināts asinsspiediens;
- klepus;
- sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, kuņģa darbības traucējumi, čūlas mutē, vemšana;
- izsitumi;
- nogurums, nespēks;
- izmaiņas aknu funkcijas testos.

**Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- zobu infekcijas, nagu sēnīšu infekcijas, muskuļu infekcija, asinsrites infekcija, strutu uzkrāšanās zem ādas, nieru infekcija, ausu infekcija;
- mazs leukocītu skaits;
- ādas vēzis, ādas sabiezējumi;
- mazs trombocītu skaits;
- alerģiskas reakcijas;
- depresija, trauksme, miega traucējumi;
- migrēna;
- nejutīgums;
- acu sausums, redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- palpīcijas, paātrināta sirdsdarbība, palēnināta sirdsdarbība;
- pazemināts asinsspiediens, karstuma viļņi, asinsvadu iekaisums, pietvīkums;
- apgrūtināta elpošana, sēkšana, elpas trūkums, plaušu slimības akūta pasliktināšanās, ko dēvē par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS);
- rīkles spazmas;
- rinīts;
- tieksme uz pastiprinātu zilumu veidošanos, ādas sausums, psoriāze, ādas apsārtums, pārmērīga svīšana, akne,
- matu izkrišana, nieze, nātrene;
- sāpes locītavās;
- sāpes ekstremitātēs;
- menstruāciju trūkums, pārmērīga menstruālā asiņošana;
- gripai līdzīga slimība, ķermeņa masas palielināšanās, ar infūziju saistītas reakcijas.

**Reti** (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- tuberkuloze;
- dzemdes, olvadu un/vai olnīcu iekaisums;
- kuņģa-zarnu trakta infekcija;
- balto asins šūnu vēzis, plaušu vēzis.



## Bērni un pusaudži ar juvenīlā idiopātiskā artrīta poliartikulāro formu

Bērniem un pusaudžiem, kuri slimo ar poliartikulāro juvenīlā idiopātiskā reimatoīdā artrīta formu, novēro līdzīgas blakusparādības kā pieaugušajiem, kā aprakstīts iepriekš, izņemot turpmāk minēto.

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcija (arī deguna, deguna blakusdobumu un rīkles infekcijas);
- drudzis.

**Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asinis urīnā;
- ausu infekcija.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt ORENCIA**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc "Derīgs līdz/EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas infūziju šķīdums ir stabils 24 stundas, ja tas uzglabāts ledusskapī, bet no bakterioloģiskā viedokļa tas jāizlieto nekavējoties.

Nelietojiet šīs zāles, ja infūzijas šķīdumā pamanāt neizšķīdušas daļiņas, krāsas maiņu vai svešķermeņus.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko ORENCIA satur**

- Aktīvā viela ir abatacepta. Katrs flakons satur 250 mg abatacepta.
- Pēc sagatavošanas katrs ml satur 25 mg abatacepta.
- Citas sastāvdaļas ir maltoze, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts un nātrijs hlorīds (skatīt 2. punktu „ORENCIA satur nātriju”).

### **ORENCIA ārējais izskats un iepakojums**

ORENCIA pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir balts vai dzeltenbalts pulveris, kas var izskatīties kā cieta masa vai būt gabalu veidā.

ORENCIA ir pieejams iepakojumos pa 1 flakonam un 1 silikonu nesaturošai šļircei un vairāku vienību iepakojumos pa 2 vai 3 flakoniem un attiecīgi 2 vai 3 silikonu nesaturošām šļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

#### **Ražotājs**

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

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

#### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

#### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

#### **Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:**

Sagatavošana un atšķaidīšana jāveic, ievērojot labas prakses noteikumus, īpaši attiecībā uz aseptiskiem apstākļiem.

**Devas izvēle:** skatieties lietošanas instrukcijas 3. punktu “Kā lietot ORENCIA”.

**Flakonu satura sagatavošana:** aseptiskos apstākļos izšķīdināt katra flakona saturu ar 10 ml injekciju ūdens, izmantojot katram **flakonam pievienoto šļirci, kas nesatur silikonu**, un 18.-21. izmēra adatu. No flakona noņemt vāciņu un flakona kakliņu noslaucīt ar spirta salveti. Caur gumijas aizbāžņa centru iedurt šļirces adatu flakonā un injekciju ūdens strūklu vērst gar stikla flakona sienu. Nelietot flakonu, ja tajā nav vakuuma. Pēc tam, kad flakonā injicēti 10 ml injekciju ūdens, šļirce un adatu no flakona jāizvelk. Lai samazinātu putu veidošanos ORENCIA šķīdumā, flakonu uzmanīgi jāpagroza, līdz viss tā saturs pilnībā izšķīst. **Nedrīkst sakratīt. Jāizvairās no ilgstošas vai spēcīgas kratīšanas.** Līdz pilnīgai pulvera izšķīdināšanai flakona ventilācijai jāizmanto adatu, lai izkļiedētu putas, kas varētu būt izveidojušās. Pēc izšķīdināšanas šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam. Nedrīkst lietot, ja šķīdumā ir neizšķīdušas daļiņas, tas ir mainījis krāsu vai satur citus svešķermeņus.

**Infūzijas šķīduma pagatavošana:** tūlīt pēc sagatavošanas koncentrāts jāatšķaida līdz 100 ml ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. No 100 ml infūzijas maisa vai pudeles jāatvelk tāds 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām daudzums, kas atbilst sagatavoto ORENCIA flakonu tilpumam. Lēnām no katra flakona infūzijas maisā vai pudelē jāpievieno sagatavotais ORENCIA šķīdums, izmantojot to pašu **katram flakonam pievienoto šļirci, kas nesatur silikonu**. Uzmanīgi jāsamaisa. Abatacepta galīgā koncentrācija maisā vai pudelē būs atkarīga no pievienotā aktīvās vielas daudzuma, bet tā nepārsniegs 10 mg/ml.

**Ievadīšana:** pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas, kas veikta aseptiskos apstākļos, ORENCIA infūziju šķīdumu var izlietot nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tas uzglabāts ledusskapī 2°C - 8°C. Tomēr no mikrobioloģiskā viedokļa tas jāizlieto nekavējoties. Pirms ievadīšanas ORENCIA šķīdums jāpaskata,

vai tas nesatur neizšķīdušas daļiņas un nav mainījies krāsu. Šķīdums jāiznīcina, ja tas satur neizšķīdušas daļiņas vai mainījies krāsu. Viss pilnībā atšķaidītais ORENCIA šķīdums jāievada 30 minūšu laikā un ievadīšanai jāizmanto infūzijas sistēma un sterils, nepirogēns, mazas molekulas olbaltumvielas aizturošs filtrs (poru izmērs 0,2 līdz 1,2  $\mu\text{m}$ ). Neizlietoto infūzijas šķīdumu atkārtotai lietošanai uzglabāt nedrīkst.

**Citu zāļu lietošana:** ORENCIA nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm vai infūziju nedrīkst ievadīt kopā ar citām zālēm caur vienu infūzijas sistēmu. Nav veikti fizikālās vai bioķīmiskās saderības pētījumi, lai novērtētu ORENCIA lietošanu kopā ar citām zālēm.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**  
**ORENCIA 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē**  
**ORENCIA 87,5 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē**  
**ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē**  
abatacept

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir ORENCIA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ORENCIA lietošanas
3. Kā lietot ORENCIA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ORENCIA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## **1. Kas ir ORENCIA un kādam nolūkam tās lieto**

ORENCIA satur aktīvo vielu abataceptu – olbaltumvielu, kas iegūta šūnu kultūrās. ORENCIA samazina imūnās sistēmas negatīvo ietekmi uz normāliem audiem, kavējot imūnās sistēmas šūnas (ko sauc par T limfocītiem), kas veicina reimatoīdā artrīta attīstību. ORENCIA selektīvi maina imūnās sistēmas iekaisuma reakcijā iesaistīto T šūnu aktivizēšanu.

ORENCIA lieto reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kā arī poliartikulāra juvenīlā idiopātiskā artrīta ārstēšanai bērniem vecumā no 2 gadiem.

### Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir ilgstoša, progresējoša sistēmiskā slimība, kas, ja to neārstē, var izraisīt tādas nopietnas sekas kā locītavu bojājumus, pastiprināt invaliditāti un traucēt ikdienas aktivitātes. Cilvēkiem ar reimatoīdo artrītu paša organisma imūnsistēma negatīvi iedarbojas uz normāliem organisma audiem, izraisot locītavu sāpes un pietūkumu. Tas var radīt locītavu bojājumus. Reimatoīdais artrīts (RA) katru pacientu ietekmē dažādi. Vairumam cilvēku locītavu simptomi rodas pakāpeniski vairāku gadu laikā. Taču dažiem pacientiem RA var progresēt ļoti strauji, savukārt citiem pacientiem RA var būt ierobežotu laika posmu, bet pēc tam sākties remisijas periods. RA parasti ir hroniska (ilglaika), progresējoša slimība. Tas nozīmē, ka, neraugoties uz ārstēšanu un neatkarīgi no simptomu esamības vai neesamības, RA turpinās bojāt locītavas. Izvēloties Jums piemērotāko terapijas plānu, slimības progresēšanu ir iespējams aizkavēt, un tas var mazināt locītavu bojājumu ilglaikā, kā arī sāpes un nespēku un uzlabot vispārējo dzīves kvalitāti.

ORENCIA lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu, ja nenovēro pietiekami labu atbildes reakciju uz ārstēšanu ar citām slimību modificējošām zālēm vai citu medikamentu grupu, ko sauc par audzēja nekrozes faktora (TNF) blokatoriem. Tās lieto kombinācijā ar zālēm, ko sauc par metotreksātu.

ORENCIA var lietot arī kopā ar metotreksātu, lai ārstētu vidēji vai izteikti aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, kas iepriekš nav ārstēts ar metotreksātu.

ORENCIA lieto, lai:

- palēninātu Jūsu locītavu bojājumu attīstību;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas;

## Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, ko parasti pavada psoriāze, ādas iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, Jums vispirms jālieto citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums var ievadīt ORENCIA, lai:

- samazinātu slimības pazīmes un simptomus;
- palēninātu kaulus un locītavu bojājumu attīstību;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas un spēju veikt normālas ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta ārstēšanai ORENCIA lieto vienu pašu vai kombinācijā ar metotreksātu.

## Juvenīlā idiopātiskā artrīta poliartikulārā forma

Juvenīlā idiopātiskā artrīta poliartikulārā forma ir ilgstoša iekaisuma slimība, kas skar vienu vai vairākas locītavas bērniem vai pusaudžiem.

ORENCIA šķīdumu injekcijām pilnšļircē lieto bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem, ja iepriekšējās slimību modificējošās zāles nav darbojušās labi vai ja tās nav bijušas piemērotas. ORENCIA parasti lieto kombinācijā ar metotreksātu, lai gan ORENCIA var lietot arī vienu pašu, ja ārstēšana ar metotreksātu nav piemērota.

ORENCIA lieto, lai:

- palēninātu locītavu bojājumu attīstību;
- uzlabotu fiziskās funkcijas;
- mazinātu citas juvenīlā idiopātiskā artrīta poliartikulārās formas pazīmes un simptomus.

## **2. Kas Jums jāzina pirms ORENCIA lietošanas**

### **Nelietojiet ORENCIA šādos gadījumos**

- **ja Jums ir alerģija** pret abataceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- **ja Jums ir smaga vai nekontrolēta infekcija**, nesāciet ārstēšanu ar ORENCIA. Ja Jums ir infekcija, tā var Jūs pakļaut nopietnam ORENCIA izraisīto nevēlamo blakusparādību riskam.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- **ja Jūs novērojat tādas alerģiskas reakcijas** kā spiedoša sajūta krūtīs, sēkšana, smags reibonis vai viegla galvas reibšana, pietūkums vai ādas izsitumi, **nekavējoties par tām informējiet ārstu**;
- **ja Jums ir jebkāda veida infekcija**, tai skaitā ilgstoša vai lokalizēta infekcija, ja Jūs bieži inficējaties vai **ja Jums ir infekcijas simptomi (piemēram, drudzis, savārgums, problēmas ar zobiem), ir svarīgi par to pastāstīt ārstam**. ORENCIA var samazināt Jūsu organisma pretošanās spēju infekcijām, un ārstēšana var padarīt Jūs uzņēmīgāku pret infekcijām vai paasināt jau esošu infekciju;
- **ja Jums ir bijusi tuberkuloze** vai ir tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdenums, viegls drudzis), **pastāstiet to ārstam**. Pirms ORENCIA lietošanas ārsts pārbaudīs, vai Jums ir tuberkuloze, vai veiks pārbaudi uz ādas;
- **ja Jums ir vīrusu hepatīts**, pastāstiet to ārstam. Pirms ORENCIA lietošanas ārsts var pārbaudīt, vai Jums ir hepatīts;
- **ja Jums ir vēzis**, ārsts izlems, vai Jums var ievadīt ORENCIA;
- **ja Jūs nesen esat vakcinējies** vai plānojat to darīt, **pastāstiet to savam ārstam**. Dažas vakcīnas nedrīkst ievadīt ORENCIA lietošanas laikā. **Pirms jebkuras vakcīnas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu**. Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi ORENCIA, aptuveni 14 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas Jūsu bērnam var būt lielāks šādu infekciju risks. Ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes

speciālistus par to, ka grūtniecības laikā esat saņēmusi ORENCIA, lai viņi var izlemt, kad Jūsu bērnam ir atļauts ievadīt kādu vakcīnu.

Ārsts var veikt arī analīzes, lai noteiktu asins rādītājus.

### **Bērni un pusaudži**

ORENCIA šķīdums injekcijām pilnšļircē nav pētīts bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 2 gadiem. Tādēļ ORENCIA šķīdumu injekcijām pilnšļircē neiesaka lietot šai pacientu populācijai.

### **Citas zāles un ORENCIA**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

**ORENCIA nedrīkst lietot kopā** ar bioloģiskas izcelsmes zālēm reimatoīdā artrīta ārstēšanai, tai skaitā ar TNF blokatoriem, piemēram, adalimumabu, etanerceptu un infliksimabu; nav pietiekamas informācijas, lai to ieteiktu lietot kopā ar anakinru un rituksimabu.

**ORENCIA var lietot kopā** ar citām zālēm, ko parasti lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai, tādām kā steroīdi vai pretsāpju līdzekļi, ieskaitot tādus nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus kā ibuprofēns vai diklofenaks.

ORENCIA lietošanas laikā pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

ORENCIA ietekme uz grūtniecēm nav zināma, tāpēc, ja esat grūtniece, nelietojiet ORENCIA, ja vien ārsts nav ieteicis to darīt.

- ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, ORENCIA lietošanas laikā un vēl 14 nedēļas pēc pēdējās devas Jums jālieto droša pretapaugļošanās (kontracepcijas) metode. Ārsts ieteiks Jums piemērotāko kontracepcijas metodi.
- ja ORENCIA lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, pastāstiet par to ārstam.

Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi ORENCIA, Jūsu bērnam ir iespējams lielāks infekcijas attīstības risks. Pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta jebkura vakcīna, ir svarīgi informēt sava bēma ārstus vai citus veselības aprūpes speciālistus, ka grūtniecības laikā esat lietojusi ORENCIA (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā par vakcināciju).

Nav zināms, vai ORENCIA nokļūst mātes pienā. **Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti**, ja Jūs sākat ārstēšanu ar ORENCIA un vēl 14 nedēļas pēc pēdējās devas ievadīšanas.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav paredzams, ka ORENCIA ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus vai velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Tomēr nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu un nelietojiet ierīces vai mehānismus, ja pēc ORENCIA lietošanas esat noguris vai nejūtaties labi.

### **ORENCIA satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

## **3. Kā lietot ORENCIA**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

ORENCIA šķīdums injekcijām tiek ievadīts zem ādas (subkutāna lietošana).

### **Ieteicamā deva pieaugušajiem**

Ieteicamā ORENCIA deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu vai psoriātisko artrītu ir 125 mg reizi nedēļā neatkarīgi no ķermeņa masas.

Ārsts Jums var sākt ORENCIA terapiju, vienu reizi izmantojot (vai neizmantojot) pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (to ievadīs vēnā, parasti rokas vēnā, 30 minūšu laikā). Ja pirms ārstēšanas sākuma intravenozi ir ievadīta viena ORENCIA deva, pirmā subkutānā injekcija jāizdara intravenozās infūzijas dienā, un pēc tam vienu reizi nedēļā subkutāni jāinjicē 125 mg.

Par 65 gadiem vecāki cilvēki var lietot ORENCIA, nemainot devu.

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

2 līdz 17 gadus veciem pacientiem ar poliartikulāru juvenīlo idiopātisko artītu reizi nedēļā lietojamā ORENCIA šķīduma injekcijām pilnšļircē ieteicamā deva ir balstīta uz ķermeņa masu.

<b>ORENCIA iknedēļas deva</b>	
<b>Pacienta ķermeņa masa</b>	<b>Deva</b>
10 kg līdz mazāk nekā 25 kg	50 mg
25 kg līdz mazāk nekā 50 kg	87,5 mg
50 kg vai vairāk	125 mg

Ja jau lietojat intravenozo ORENCIA un vēlaties to aizstāt ar subkutānu ORENCIA lietošanu, nākamās intravenozās infūzijas vietā Jums jāveic subkutāna injekcija, bet turpmāk subkutāna ORENCIA injekcija reizi nedēļā.

Ārsts ieteiks Jums piemērotāko ārstēšanas ilgumu un norādīs, kādas zāles, tostarp citas slimību modificējošas zāles, ja tādas ir, Jūs varēsiet turpināt lietot ORENCIA ārstēšanas laikā.

Sākumā ORENCIA injekciju var veikt ārsts vai medicīnas māsa. Taču Jūs un ārsts varat nolemt, ka varat ORENCIA ievadīt sev pats. Šādā gadījumā Jūs tiksiet pamācīts, kā sev veikt ORENCIA injekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev, pārrunājiet tos ar savu ārstu. Detalizētus norādījumus par ORENCIA sagatavošanu un ievadīšanu Jūs atradīsiet šīs lietošanas instrukcijas beigās (skatīt "**Svarīgi norādījumi par lietošanu**").

### **Ja esat lietojis ORENCIA vairāk, nekā noteikts**

Ja tā notiks, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, kurš Jūs novēros, vai neparādās kādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nepieciešamības gadījumā tos ārstēs.

### **Ja esat aizmirsis lietot ORENCIA**

Sekojiet nākamās devas ievadīšanas laikam. Ir ļoti svarīgi lietot ORENCIA atbilstoši ārsta norādījumiem. Ja esat aizmirsis lietot savu devu un pagājušas mazāk nekā trīs dienas no paredzētās lietošanas reizes, ievadiet devu, tiklīdz par to atcerieties un turpmāk ievērojiet parasto devas ievadīšanas shēmu izvēlētajā dienā. Ja esat aizmirsis ievadīt devu ilgāk nekā trīs dienas, par nākamās devas lietošanas laiku jautājiet ārstam.

### **Ja pārtraucat lietot ORENCIA**

Lēmums pārtraukt ORENCIA lietošanu Jums jāapspiež ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, **jautājiet ārstam, farmaceitam vai medicīnas mātai.**

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Visbiežāk novērotās blakusparādības, lietojot ORENCIA, ir augšējo elpceļu infekcijas (tai skaitā deguna un kakla infekcijas), galvassāpes un slikta dūša, kā norādīts turpmāk. ORENCIA var izraisīt nopietnas blakusparādības, kurām nepieciešama ārstēšana.

**Iespējamās nopietnās blakusparādības** ir nopietnas infekcijas, ļaundabīgi audzēji (vēzis) un alerģiskas reakcijas, kā norādīts turpmāk.

**Nekavējoties informējiet ārstu**, ja novērojat jebko no zemāk uzskaitītā:

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas vai pēdas;
- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- drudzis, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, apātija.

**Informējiet ārstu cik ātri vien iespējams**, ja novērojat jebko no zemāk uzskaitītā:

- drudzis, vispārējs savārgums, zobu problēmas, dedzinoša sajūta urinācijas laikā, sāpīgi izsitumi uz ādas, sāpīgas čūlas uz ādas, klepošana.

Iepriekš aprakstītie simptomi var būt tālāk norādīto blakusparādību izpausmes, un visas no tām novērotas ORENCIA lietotājiem ar pieaugušajiem veikto klīniskajos pētījumos.

### Blakusparādību uzskaitījums

**Ļoti bieži** (var skatīt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas (tostarp deguna, rīkles infekcijas un sinusīts).

**Bieži** (var skatīt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcijas, urīnceļu infekcijas, sāpīgas čūlas uz ādas (herpes), gripa;
- galvassāpes, reibonis;
- paaugstināts asinsspiediens;
- klepus;
- sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, kuņģa darbības traucējumi, čūlas mutē, vemšana;
- izsitumi;
- nogurums, nespēks, reakcijas injekcijas vietā;
- izmaiņas aknu funkcijas testos.

**Retāk** (var skatīt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- zobu infekcijas, nagu sēnīšu infekcijas, muskuļu infekcija, asinsrites infekcija, strutu uzkrāšanās zem ādas, nieru infekcija ausu iekaisums;
- mazs leukocītu skaits;
- ādas vēzis, ādas kārpas;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- alerģiskas reakcijas;
- depresija, trauksme, miega traucējumi;
- migrēna;
- nejutīgums;
- acu sausums, redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- sirdsklauves, paātrināta sirdsdarbība, palēnināta sirdsdarbība;
- pazemināts asinsspiediens, karstuma viļņi, asinsvadu iekaisums, pietvīkums;
- apgrūtināta elpošana, sēkšana, elpas trūkums, plaušu slimības akūta pasliktināšanās, ko dēvē par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS);
- rīkles spazmas;
- rinīts;
- tieksme uz pastiprinātu zilumu veidošanos, sausa āda, psoriāze, ādas apsārtums, pārmērīga svīšana, akne,
- matu izkrišana, nieze, nātrene;
- sāpes locītavās;
- sāpes ekstremitātēs;
- menstruāciju trūkums, pārmērīga menstruālā asiņošana;
- gripai līdzīga slimība, ķermeņa masas palielināšanās.



**Reti** (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- tuberkuloze;
- dzemdes, olvadu un/vai olnīcu iekaisums;
- kuņģa-zarnu trakta infekcija;
- balto asins šūnu vēzis, plaušu vēzis.

#### Bērni un pusaudži ar juvenīlā idiopātiskā artrīta poliartikulāro formu

Bērniem un pusaudžiem, kuri slimo ar poliartikulāro juvenīlā idiopātiskā reimatoīdā artrīta formu, novēro līdzīgas blakusparādības kā pieaugušajiem, kā aprakstīts iepriekš, izņemot turpmāk minēto.

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcija (arī deguna, deguna blakusdobumu un rīkles infekcijas);
- drudzis.

**Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asinis urīnā;
- ausu infekcija.

#### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt ORENCIA**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc "Derīgs līdz/EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C līdz 8°C). Nesasaldēt

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums ir duļķains vai mainījies tā krāsa, vai redzamas lielas daļiņas. Šķīdumam jābūt dzidram vai gaiši dzeltenam.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko ORENCIA satur**

#### ORENCIA 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

- Aktīvā viela ir abatacepts.
- Viena pilnšļirce satur 50 mg abatacepta 0,4 ml.

#### ORENCIA 87,5 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

- Aktīvā viela ir abatacepts.
- Viena pilnšļirce satur 87,5 mg abatacepta 0,7 ml.

#### ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

- Aktīvā viela ir abatacepts.
- Viena pilnšļirce satur 125 mg abatacepta vienā ml.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, poloksamērs 188, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens dinātrija fosfāts un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktā „ORENCIA satur nātriju”).

#### **ORENCIA ārējais izskats un iepakojums**

ORENCIA šķīdums injekcijām (injekcija) ir dzidrs, bezkrāsains līdz bāldzeltens šķīdums.

ORENCIA pieejams šādos iepakojumos:

#### ORENCIA 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ar baltu virzuli

- Iepakojums ar 4 pilnšļircēm ar adatas aizsargierīci.

#### ORENCIA 87,5 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ar gaiši zilu virzuli

- Iepakojums ar 4 pilnšļircēm ar adatas aizsargierīci.

#### ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ar oranžu virzuli

- iepakojumos pa 1 vai 4 pilnšļircēm un vairāku vienību iepakojumā ar 12 pilnšļircēm (3 iepakojumi pa 4 pilnšļircēm).
- iepakojumos pa 1, 3 vai 4 pilnšļircēm ar adatas aizsargierīci un vairāku vienību iepakojumā ar 12 pilnšļircēm ar adatas aizsargierīci (3 iepakojumi pa 4 pilnšļircēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

#### **Ražotājs**

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

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

**Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību: Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

#### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Svarīgi norādījumi par lietošanu. Izlasiet uzmanīgi.**

**KĀ LIETOT**

ORENCIA 50 mg

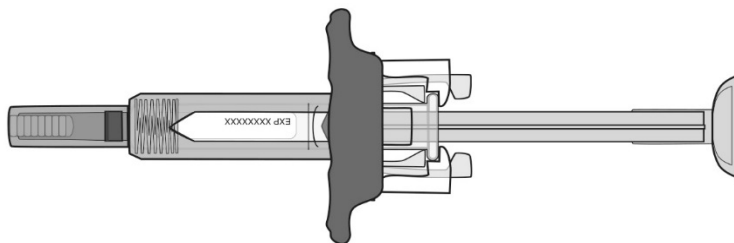
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

Šķīdums injekcijām pilnšļircē ar adatas aizsargierīci

Abatacepts

Subkutānai lietošanai



**Pirms ClickJect pildspalvveida pilnšļirces lietošanas izlasiet šos norādījumus.**

Pirms Jūs lietojat pilnšļirci pirmoreiz, raugieties, lai Jūsu ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits parādītu Jums, kā to pareizi lietot.

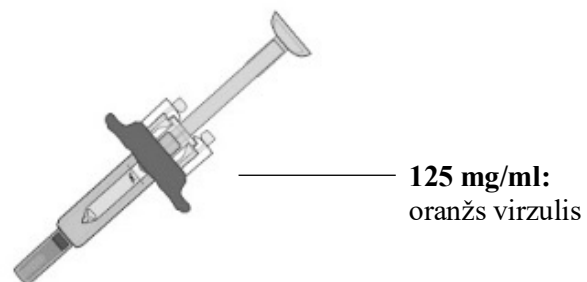
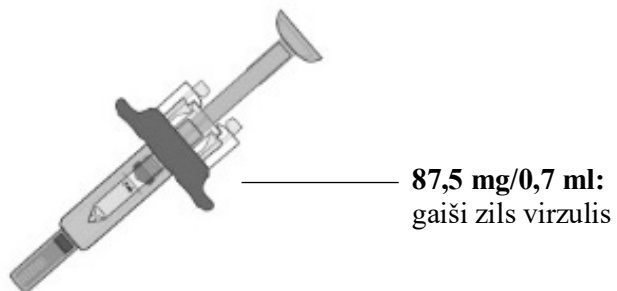
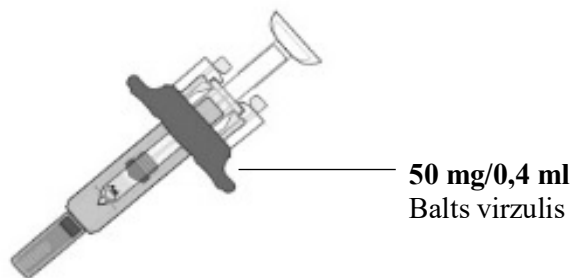
**Līdz pirmajai lietošanas reizei glabājiet pildspalvveida pilnšļirci ledusskapī. NESASALDĒT.**

**Ja Jums ir jautājumi par šīm zālēm, izlasiet lietošanas instrukciju.**

**PIRMS SĀKAT:**

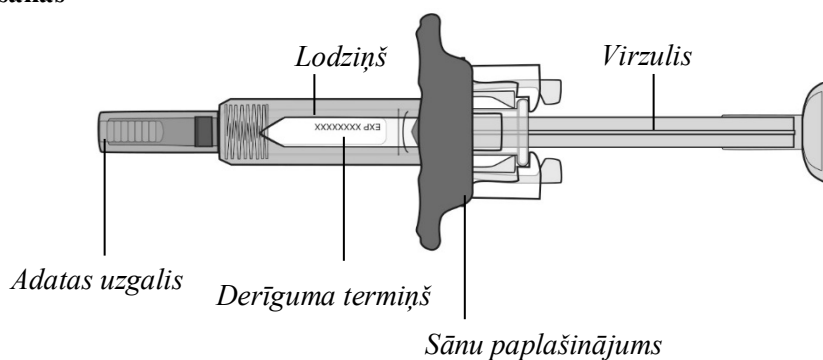
**Iepazīstieties ar pilnšļirci**

**Ir 3 veidu pilnšļirces:**

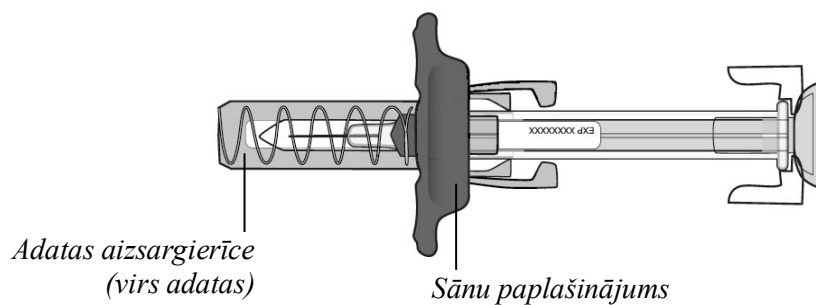


**Jūsu saņemtās pilnšļirces veids ir atkarīgs no devas, kādu ārsts Jums parakstījis. Tālāk ir parādīta 125 mg/ml pilnšļirce.**

**Pirms lietošanas**



## Pēc lietošanas



Pilnšļircei ir **sānu paplašinājums**, kas padara ērtāku tās turēšanu un zāļu injicēšanu, kā arī **adatas aizsargierīce**, kas automātiski nosedz adatu pēc injekcijas beigām.



**NENŪNĒMIET** adatas uzgali, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.

**NEKAD NEVELCIET** atpakaļ virzuli.

**NEKAD NELIECIET ATPAKAĻ** pilnšļirces uzgali, jo tas var bojāt, nolocīt vai nolauzt adatu.

Vienmēr turiet šļirci aiz tās korpusa.

Turpiniet ar 1. soli

### 1. SOLIS: Sagatavošanās ORENCIA injekcijai

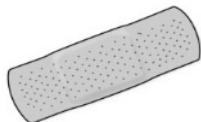
**Novietojiet visus injekcijai nepieciešamos piederumus uz tīras, līdzenas virsmas**

Iepakojumā ir tikai pilnšļirce:

- Spirta salvete



- Plāksteris



- Vates tampons vai marles saite



- Pilnšļirce ar UltraSafe pasīvo adatas aizsargierīci



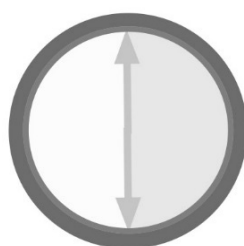
- Tvertne asu priekšmetu izmešanai

### Ļaujiet pilnšļircei uzsilt.

Izņemiet pilnšļirci no ledusskapja un nogaidiet **30 minūtes**, lai tā sasniegtu istabas temperatūru.

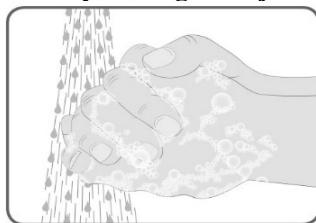
- Nekādā veidā **nepaātriniet** sasilšanu, piemēram, mikroviļņu krāsnī vai ievietojot šļirci siltā ūdenī.
- **Nenoņemiet** no pilnšļirces adatas uzgali, kamēr tā sasilst līdz istabas temperatūrai.

**Nogaidiet**



**30 minūtes**

**Kārtīgi nomazgājiet rokas ar ūdeni un ziepēm, sagatavojoties injekcijai.**

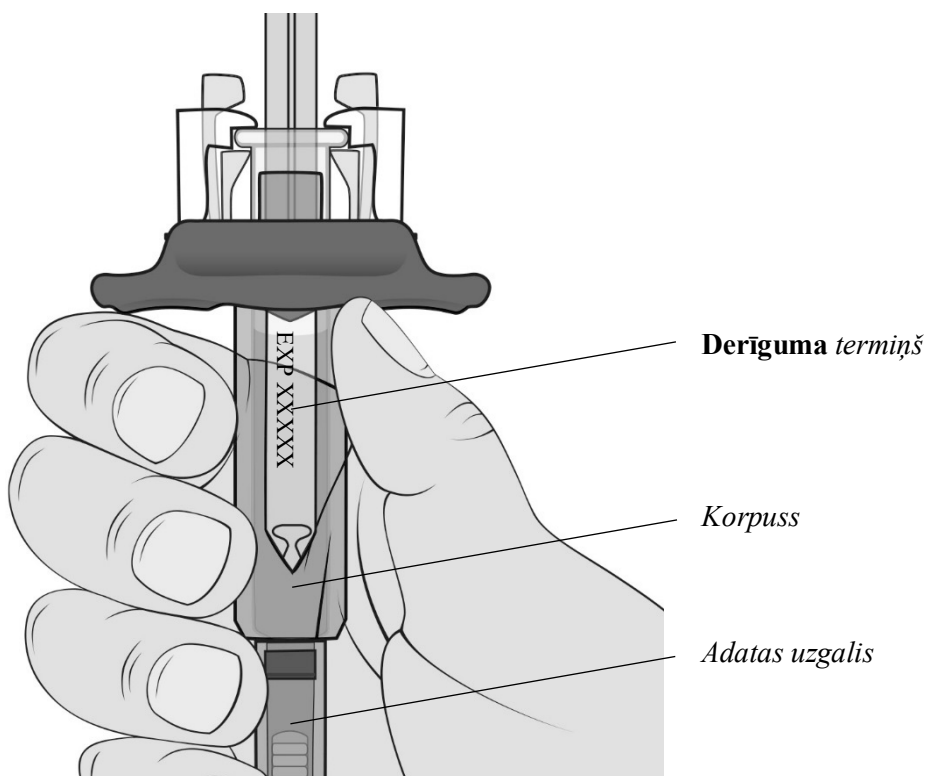


Turpiniet ar 2. soli

### 2. SOLIS: Pārbaudiet pilnšļirci:

Turiet pilnšļirci aiz korpusa ar adatas uzgali uz leju, kā parādīts.

- Pārbaudiet uz etiķetes nodrukāto derīguma termiņu.  
**Nelietojiet**, ja beidzies derīguma termiņš.
- Pārbaudiet, vai pilnšļirce nav bojāta.  
**Nelietojiet**, ja tā ir iepļūsusi vai salauzta.

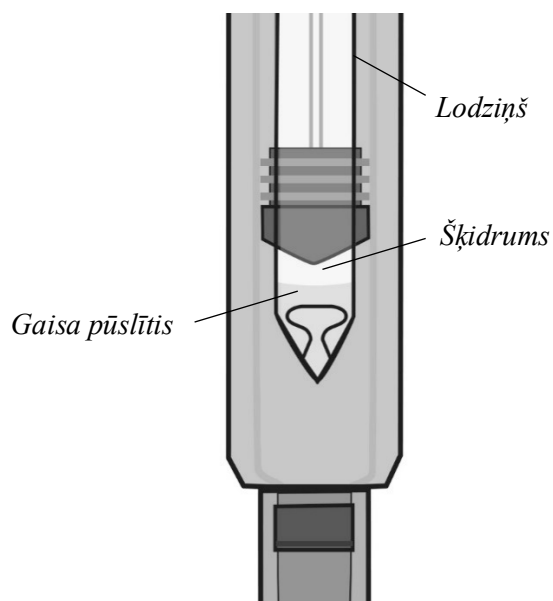


### **Pārbaudiet šķidrumu**

**Pārbaudiet šķidrumu** pilnšļircē caur lodziņu. Tam jābūt dzidram vai bezkrāsainam līdz viegli iedzeltenam.

Var būt redzami mazi gaisa pūslīši. **Nemēģiniet** atbrīvoties no tiem.

**NEVEICIET** injekciju, ja šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai tajā redzamas daļiņas.

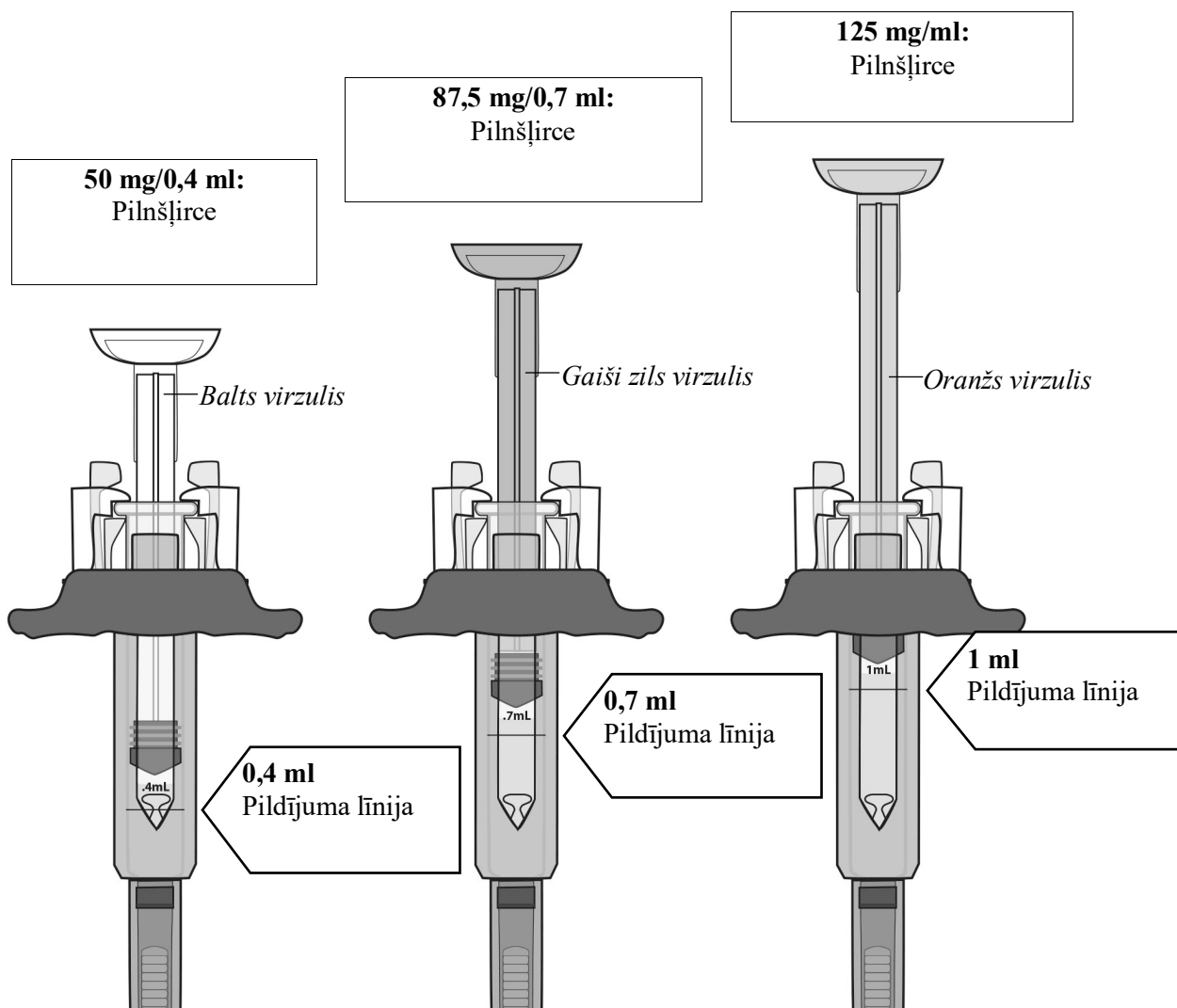


Piezīme: attēlā parādīta 50 mg pilnšļirce

Turpiniet ar 3. soli

### 3. SOLIS: Pārbaudiet devu uz pilnšļirces

Turiet šļirci acu līmenī. Skatieties tuvu, lai pārlicinātos, ka šķidruma daudzums pilnšļircē ir **tieši pretī pildījuma līnijai**, kas atbilst Jums parakstītajai devai, vai nedaudz virs tās:



**Nelietojiet** pilnšļirci, ja tajā nav pareizais šķidruma daudzums. Sazinieties ar savu ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Turpiniet ar 4. soli



#### 4. SOLIS: izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu uz vēdera, augšstilbu **priekšējā daļā** vai augšdelma **ārējā daļā** (tikai tad, ja zāles ievada aprūpētājs).

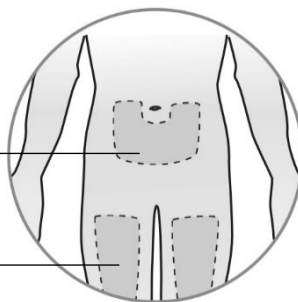
##### Mainiet injekcijas vietu

- Katru nedēļu varat izmantot to pašu apvidu, taču injicējiet citā vietā šajā apvidū.
- **Neveiciet** injekciju apvidū, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, zvīņojas vai ir cieta.
- **Neveiciet** injekciju apvidū, kur ir rētas vai strijas.
- Pierakstiet datumu, laiku un vietu, kur injicējat.

##### Injekcijas vietas Patstāvīga un aprūpētāja veikta injekcija

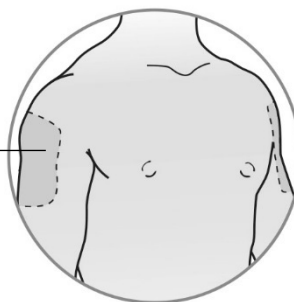
Vēderā, izņemot 5 cm zonu ap nabu

Augšstilbu virspuse



##### TIKAI aprūpētājs

Augšdelmu ārējā daļa



##### Uzmanīgi notīriet injekcijas vietu

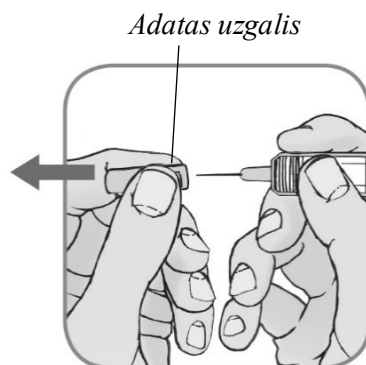
- Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti un ļaujiet ādai nožūt.
- Pirms injekcijas atkārtoti injekcijas vietai **nepieskarieties**.
- Tīro ādas laukumu **nedrīkst** apvēdināt vai uz to pūst.

**Noņemiet no adatas uzgali**, ar vienu roku turot pilnšļirces korpusu un ar otru roku taisnā kustībā noņemot uzgali.

**Pēc tam, kad uzgali no adatas ir noņemts, to nedrīkst likt atpakaļ.** Pēc injekcijas Jūs varat izmest uzgali sadzīves atkritumos.

- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā pēc adatas uzgala noņemšanas ir nokritusi.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja adata ir bojāta vai saliekta.

Piezīme: Tas ir normāli, ja adatas gala parādās šķidruma piliens.

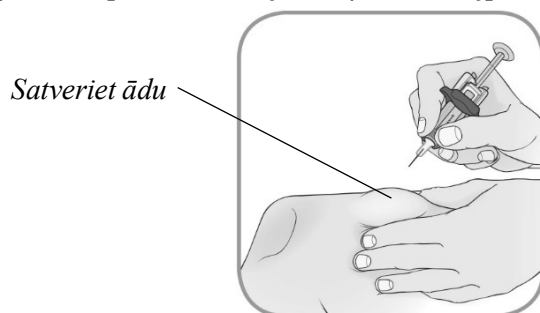


**NELIECIET ATPAKAĻ** pilnšīrces uzgali, jo tas var bojāt, nolocīt vai nolauzt adatu.

Turpiniet ar 5. soli

### 5. SOLIS: Injicējiet savu ORENCIA devu

**Turiet rokā** pilnšīrces korpusu, izmantojot īkšķi un rādītājpirkstu. Ar otru roku **satveriet tīro ādu**.

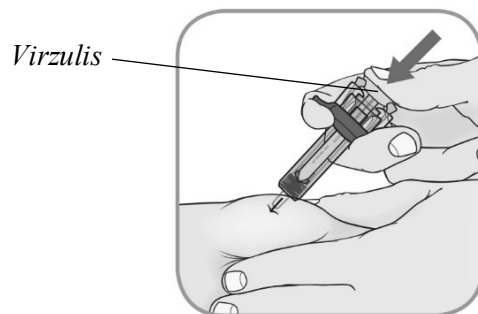


### Ievadiet adatu

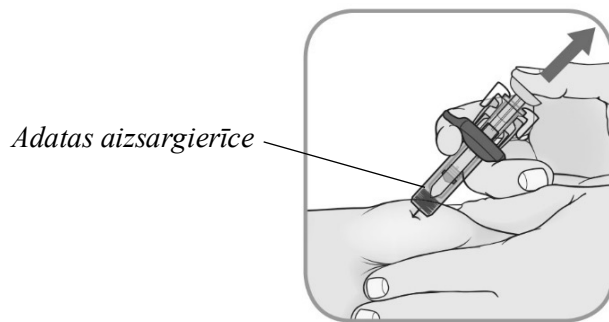
**Uzmanīgi ievadiet** adatu satvertajā ādā 45° leņķī.



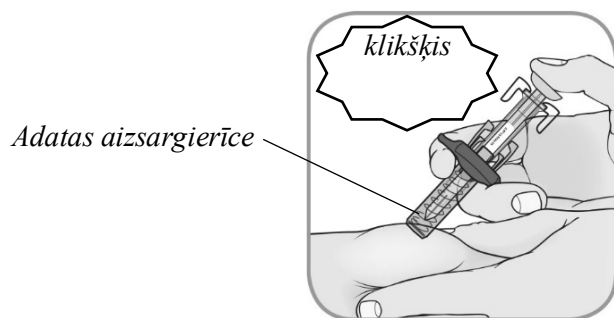
**Lai ievadītu pilnu zāļu devu, izpildiet VISUS soļus**



**Injicējiet: ar īkšķi stumiet virzuli līdz galam.**



**Atbrīvojiet adata aizsargierīci: lēni noceliet iekšā no virzūļa, lai aktivizētu adata aizsargierīci.**



**Pārliecinieties:** pēc injekcijas pabeigšanas **adata aizsargierīce nosegs adatu**, un Jūs varat dzirdēt klikšķi.

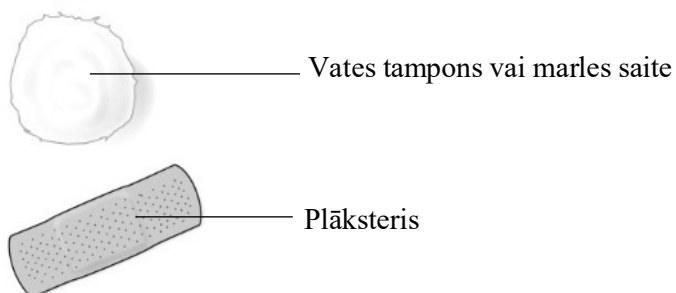
**Neņemiet pilnšļirci** no injekcijas vietas un atlaidiet satverto ādu.

Turpiniet ar 6. soli

## 6. SOLIS: PĒC INJEKCIJAS

### Apkopiet injekcijas vietu

- Injekcijas vietā var būt neliela asiņošana. Jūs varat injekcijas vietai piespiest vates tamponu vai marles saiti.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.
- Nepieciešamības gadījumā varat nosegt injekcijas vietu ar plāksteri.



**Izmetiet izlietoto ClickJect šļirce pilnšļirci** tvertnē asiem priekšmetiem uzreiz pēc lietošanas. Ja Jums ir kādi jautājumi, vaicājiet farmaceitam.

Papildu informāciju par iznīcināšanu skatiet **lietošanas instrukcijā**.

Ja injekciju Jums veic aprūpētājs, arī šai personai jārīkojas ar pilnšļirci uzmanīgi, lai nepieļautu nejaušu sadursanos ar adatu un iespējamu infekcijas izplatīšanos.

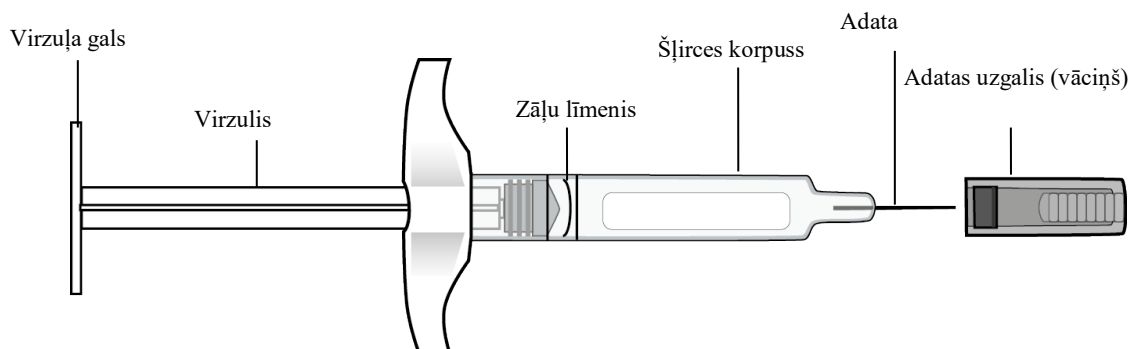
**Glabājiet šīs zāles un atkritumu tvertni bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.**

## Svarīgi norādījumi par lietošanu

Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos soli pa solim.

Ārsts vai medicīnas māsa apmācīs Jūs, kā ar pilnšļirci sev veikt ORENCIA injekciju.

Nemēģiniet sev veikt injekciju, ja neesat pārliecināts, kā to sagatavot un veikt. Pēc atbilstošas apmācības varat veikt injekciju sev pats vai Jums to var veikt cits cilvēks, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.



1. attēls

## Pirms sākt injekciju – daži norādījumi, kā jārikojas, un padomi, kā nedrīkst rīkoties

### Kā jārikojas?

- ✓ Vienmēr rīkojieties ar ORENCIA šļirci piesardzīgi, īpaši tad, ja ap Jums ir citi cilvēki un bērni.
- ✓ Vienmēr turiet šļirci aiz tās korpusa.
- ✓ Neizlietotās šļirces uzglabāiet ledusskapī oriģinālā kastītē.
- ✓ Pirms injekcijas veikšanas sagatavojiet visus papildu piederumus injekcijas veikšanai.
  - ☑ **Piederumu saraksts pārbaudei:** spirta tamponi, vate vai marle, adhezīvs plāksteris, asu priekšmetu konteiners.Asu priekšmetu konteineri ir īpašas, pret caurduršanu izturīgas atkritumu tvertnes, ko var iegādāties daudzos lielveikalos.

### Kā nedrīkst rīkoties?

- ✗ **Nekad** nenoņemiet uzgali (vāciņu) no adatas, ja neesat sagatavojies injekcijas veikšanai.
- ✗ **Nekad** neatvelciet šļirces virzuli.
- ✗ **Nekad** nesaskalojiet šļirci, jo tas var kaitēt ORENCIA zālēm.
- ✗ **NEKAD** neuzlieciet vāciņu adatai.

## 1. SOLIS: sagatavojiet šļirci

### A. Pārbaudiet uz kastītes norādīto derīguma termiņu un sērijas numuru

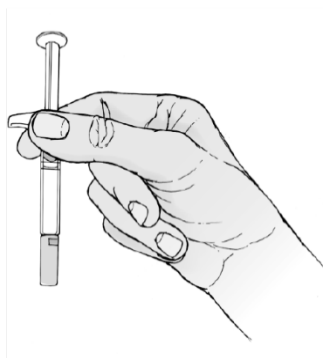
- Derīguma termiņš norādīts uz ORENCIA kastītes un uz katras šļirces.
- Ja derīguma termiņš ir beidzies, nelietojiet šļirces. Lūdziet palīdzību ārstam vai farmaceitam.

### B. Ļaujiet šļircei sasilt

- Atrodiet ērtu vietu ar tīru, plakanu darba virsmu.
- Izņemiet šļirci no ledusskapja. Visas neizlietotās šļirces uzglabāiet oriģinālā iepakojumā ledusskapī.
- Pārbaudiet, vai derīguma termiņš un sērijas numurs atbilst uz kastītes norādītajiem.
- Pārbaudiet, vai šļircei nav acīmredzamu bojājumu, taču **nenoņemiet** adatas uzgali.
- Pirms injekcijas veikšanas ļaujiet šļircei 30 līdz 60 minūtes atrasties istabas temperatūrā.
- ✗ Nekādā veidā **nepaātriniet** sasilšanu, piemēram, mikroviļņu krāsnī vai ievietojot šļirci siltā ūdenī.

### C. Pārbaudiet šļircē esošo šķidrumu

- Turiet šļirci aiz tās korpusa, adatu ar uzgali pavēršot uz leju.



2. attēls

- Aplūkojiet šļircē esošo šķidrumu (2. attēls). Šķidrumam jābūt dzidram līdz bāli dzeltenam.
- ✗ **Neveiciet** injekciju, ja šķidruma ir duļķains vai mainījies krāsu, vai tajā ir redzamas daļiņas.
- Šļircē parasti redzams gaisa burbulis, un no tā nav jāatbrīvojas. Injekcijā jāievada viss šļirces saturs.

### D. Savāciet visus papildu piederumus un novietojiet tos viegli sasniedzamā vietā.

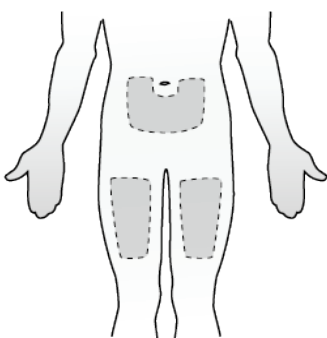
### E. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.

## 2. SOLIS: izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Šļirci jābūt sagatavotai lietošanai uzreiz pēc injekcijas vietas sagatavošanas.

### A. Izvēlieties ķermeņa virsmas laukumu injekcijas veikšanai (injekcijas vietu)

- Jūs varat injekciju veikt:
  - augšstilba priekšpusē,
  - vēderā, izņemot 5 cm zonu ap nabu (3. attēls).



3. attēls

- Katrai jaunai injekcijai izvēlieties citu injekcijas vietu. Injekcijām reizi nedēļā varat izmantot vienu augšstilbu, kamēr vien visas injekcijas vietas atrodas aptuveni 2,5 cm attālumā no pēdējās injekcijas vietas.
- ✗ **Nedrīkst** injekciju veikt laukumā, kur āda ir jutīga, nobrāzta, sarkana, zvīņaina vai cieta. Izvairieties no ādas laukumiem ar rētām vai strijām.

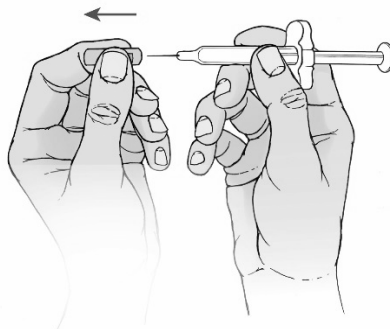
## B. Sagatavojiet injekcijas vietu

- Ar apļveida kustībām notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu.
- Pirms injekcijas veikšanas ļaujiet ādai nožūt.
  - × Pirms injekcijas atkārtoti injekcijas vietai **nepieskarieties**.
  - × Tīro ādas laukumu **nedrīkst** apvādināt vai uz to pūst.

## 3. SOLIS: veiciet ORENCIA injekciju

### A. Noņemiet adatas uzgali (vāciņu) tikai tad, kad esat gatavs injicēt.

- Ar vienu roku turiet šļirci pie tās korpusa, bet ar otru roku – taisni noņemiet adatas uzgali no adatas (4. attēls).



4. attēls

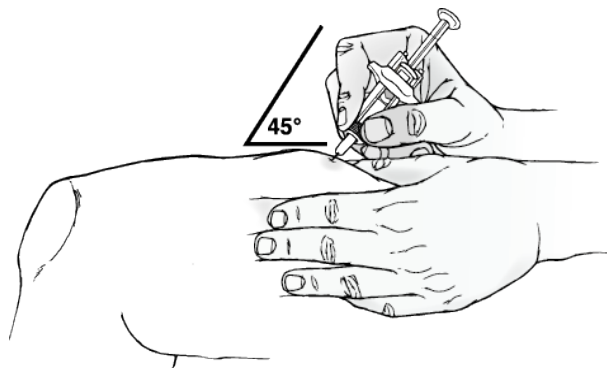
Šļircē esošajā šķidrumā var būt mazs gaisa burbulis. Gaisa burbulis no šļirces nav jāizvada.

No adatas var iztecēt piliens šķidruma. Tas ir normāli un neietekmēs Jūsu devu.

- × Noņemot adatas uzgali, **nedrīkst** pieskarties virzulim.
- × **Ja neesat sagatavojies veikt ORENCIA injekciju, adatas uzgali nedrīkst noņemt.**
- × Adatai **nedrīkst** pieskarties un tā nedrīkst pieskarties nevienai virsmai.
- × Ja šļirce ir nokritusi, un adatas uzgalis nav bijis uz adatas, šo šļirci **nedrīkst** lietot.
- × Pēc adatas uzgaļa noņemšanas **nelieciet** to atpakaļ.
- × **Nelietojiet** šļirci, ja ir redzamas jebkādas pazīmes, kas liecina par adatas bojājumu vai saliekšanos.

## B. Pareizi novietojiet šļirci un veiciet ORENCIA injekciju

- Turiet šļirces korpusu ar vienu roku starp īkšķi un rādītājpirkstu (5. attēls).
  - ✗ **Nepiespiediet** virzuli, līdz neesat sācis injekciju.
  - ✗ Nevienā brīdī **neatvelciet** virzuli atpakaļ.
- Ar otru roku maigi sakniebiet notīrīto ādu. Stingri to turiet.
- Ar ātru kustību ieduriet adatu sakniebtajā ādā 45° leņķī (5. attēls).



5. attēls



6. attēls

- Ar īkšķi izspiediet virzuli, stingri piespiežot, līdz tas vairs nepārvietojas un visas zāles ir injicētas (6. attēls).
- Izvelciet adatu no ādas un atlaidiet apkārtesošo ādu.
  - ✗ **NEUZLIECIET** atpakaļ uzgali adatai.
- Piespiediet injekcijas vietai kokvilnas tamponu un paturiet 10 sekundes.
  - ✗ Injekcijas vietu **nedrīkst** berzēt. Neliela asiņošana ir normāla.
- Ja nepieciešams, varat injekcijas vietai uzlīmēt mazu adhezīvu plāksteri.

## 4. SOLIS: izmetiet šļirci un pierakstiet injekcijas veikšanu

### A. Izlietoto šļirci izmetiet asu priekšmetu tvertnē.

- Par nacionāliem vai vietējiem normatīviem aktiem, kas nosaka pareizu adatas saturošu medicīnisko produktu izmešanu vaicājiēt savam ārstam, medicīnas māsu vai farmaceitam.
- ✓ **Vienmēr** glabājiet savu aso priekšmetu tvertni bērniem un dzīvniekiem nepieejamā vietā.
- ✗ Šļirces **nedrīkst** izmest māsasaimniecības atkritumos vai atkritumu tvertnēs.

### B. Pierakstiet informāciju par savu injekciju

- Pierakstiet datumu, laiku un ķermeņa daļu, kurā veicāt sev injekciju. Ieteicams pierakstīt arī visus jautājumus vai bažas par injekciju, lai vēlāk to pārrunātu ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**  
**ORENCIA 125 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē**  
abatacept

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir ORENCIA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ORENCIA lietošanas
3. Kā lietot ORENCIA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ORENCIA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir ORENCIA un kādam nolūkam tās lieto**

ORENCIA satur aktīvo vielu abataceptu – olbaltumvielu, kas iegūta šūnu kultūrās. ORENCIA samazina imūnās sistēmas negatīvo ietekmi uz normāliem audiem, kavējot imūnās sistēmas šūnas (ko sauc par T limfocītiem), kas veicina reimatoīdā artrīta attīstību. ORENCIA selektīvi maina imūnās sistēmas iekaisuma reakcijā iesaistīto T šūnu aktivizēšanu.

ORENCIA lieto reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir ilgstoša, progresējoša sistēmiskā slimība, kas, ja to neārstē, var izraisīt tādas nopietnas sekas kā locītavu bojājumus, pastiprināt invaliditāti un traucēt ikdienas aktivitātes. Cilvēkiem ar reimatoīdo artrītu paša organisma imūnsistēma negatīvi iedarbojas uz normāliem organisma audiem, izraisot locītavu sāpes un pietūkumu. Tas var radīt locītavu bojājumus. Reimatoīdais artrīts (RA) katru pacientu ietekmē dažādi. Vairumam cilvēku locītavu simptomi rodas pakāpeniski vairāku gadu laikā. Taču dažiem pacientiem RA var progresēt ļoti strauji, savukārt citiem pacientiem RA var būt ierobežotu laika posmu, bet pēc tam sākties remisijas periods. RA parasti ir hroniska (ilglaika), progresējoša slimība. Tas nozīmē, ka, neraugoties uz ārstēšanu un neatkarīgi no simptomu esamības vai neesamības, RA turpinās bojāt locītavas. Izvēloties Jums piemērotāko terapijas plānu, slimības progresēšanu ir iespējams aizkavēt, un tas var mazināt locītavu bojājumu ilglaikā, kā arī sāpes un nespēku un uzlabot vispārējo dzīves kvalitāti.

ORENCIA lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu, ja nenovēro pietiekami labu atbildes reakciju uz ārstēšanu ar citām slimību modificējošām zālēm vai citu medikamentu grupu, ko sauc par audzēja nekrozes faktora (TNF) blokatoriem. Tās lieto kombinācijā ar zālēm, ko sauc par metotreksātu.

ORENCIA var lietot arī kopā ar metotreksātu, lai ārstētu vidēji vai izteikti aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, kas iepriekš nav ārstēts ar metotreksātu.

ORENCIA lieto, lai:

- palēninātu Jūsu locītavu bojājumu attīstību;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.



## Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, ko parasti pavada psoriāze, ādas iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, Jums vispirms jālieto citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums var ievadīt ORENCIA, lai:

- samazinātu slimības pazīmes un simptomus;
- palēninātu kaulus un locītavu bojājumu attīstību;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas un spēju veikt normālas ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta ārstēšanai ORENCIA lieto vienu pašu vai kombinācijā ar metotreksātu.

## **2. Kas Jums jāzina pirms ORENCIA lietošanas**

### **Nelietojiet ORENCIA šādos gadījumos**

- **ja Jums ir alerģija** pret abataceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- **ja Jums ir smaga vai nekontrolēta infekcija**, nesāciet ārstēšanu ar ORENCIA. Ja Jums ir infekcija, tā var Jūs pakļaut nopietnam ORENCIA izraisīto nevēlamo blakusparādību riskam.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- **ja Jūs novērojat tādas alerģiskas reakcijas** kā spiedoša sajūta krūtīs, sēkšana, smags reibonis vai viegla galvas reibšana, pietūkums vai ādas izsitumi, **nekavējoties par tām informējiet ārstu**;
- **ja Jums ir jebkāda veida infekcija**, tai skaitā ilgstoša vai lokalizēta infekcija, ja Jūs bieži inficējaties vai **ja Jums ir infekcijas simptomi (piemēram, drudzis, savārgums, problēmas ar zobiem), ir svarīgi par to pastāstīt ārstam**. ORENCIA var samazināt Jūsu organisma pretošanās spēju infekcijām, un ārstēšana var padarīt Jūs uzņēmīgāku pret infekcijām vai paasināt jau esošu infekciju;
- **ja Jums ir bijusi tuberkuloze** vai ir tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdenums, viegls drudzis), **pastāstiet to ārstam**. Pirms ORENCIA lietošanas ārsts pārbaudīs, vai Jums ir tuberkuloze, vai veiks pārbaudi uz ādas;
- **ja Jums ir vīrusu hepatīts**, pastāstiet to ārstam. Pirms ORENCIA lietošanas ārsts var pārbaudīt, vai Jums ir hepatīts;
- **ja Jums ir vēzis**, ārsts izlems, vai Jums var ievadīt ORENCIA;
- **ja Jūs nesen esat vakcinējies** vai plānojat to darīt, **pastāstiet to savam ārstam**. Dažas vakcīnas nedrīkst ievadīt ORENCIA lietošanas laikā. **Pirms jebkuras vakcīnas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu**. Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi ORENCIA, aptuveni 14 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas Jūsu bērnam var būt lielāks šādu infekciju risks. Ir svarīgi informēt savu bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka grūtniecības laikā esat saņēmusi ORENCIA, lai viņi var izlemt, kad Jūsu bērnam ir atļauts ievadīt kādu vakcīnu.

Ārsts var veikt arī analīzes, lai noteiktu asins rādītājus.

### **Bērni un pusaudži**

ORENCIA šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē nav pētīts bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tādēļ ORENCIA šķīdumu injekcijām pildspalvveida pilnšļircē neiesaka lietot šai pacientu populācijai.

Bērniem vecumā no 6 gadiem ir pieejams ORENCIA pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Bērniem vecumā no 2 gadiem ir pieejams ORENCIA šķīdums injekcijām pilnšļircē.

### **Citas zāles un ORENCIA**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

**ORENCIA nedrīkst lietot kopā** ar bioloģiskas izcelsmes zālēm reimatoīdā artrīta ārstēšanai, tai skaitā ar TNF blokatoriem, piemēram, adalimumabu, etanerceptu un infliksimabu; nav pietiekamas informācijas, lai to ieteiktu lietot kopā ar anakinru un rituksimabu.

**ORENCIA var lietot kopā** ar citām zālēm, ko parasti lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai, tādām kā steroīdi vai pretsāpju līdzekļi, ieskaitot tādus nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus kā ibuprofēns vai diklofenaks.

ORENCIA lietošanas laikā pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

ORENCIA ietekme uz grūtniecēm nav zināma, tāpēc, ja esat grūtniece, nelietojiet ORENCIA, ja vien ārsts nav ieteicis to darīt.

- ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, ORENCIA lietošanas laikā un vēl 14 nedēļas pēc pēdējās devas Jums jālieto droša pretapaugļošanās (kontracepcijas) metode. Ārsts ieteiks Jums piemērotāko kontracepcijas metodi.
- ja ORENCIA lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, pastāstiet par to ārstam.

Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi ORENCIA, Jūsu bērnam ir iespējams lielāks infekcijas attīstības risks. Pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta jebkura vakcīna, ir svarīgi informēt sava bērna ārstus vai citus veselības aprūpes speciālistus, ka grūtniecības laikā esat lietojusi ORENCIA (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā par vakcināciju).

Nav zināms, vai ORENCIA nokļūst mātes pienā. **Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti**, ja Jūs sākat ārstēšanu ar ORENCIA un vēl 14 nedēļas pēc pēdējās devas ievadīšanas.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav paredzams, ka ORENCIA ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet ierīces vai mehānismus, ja pēc ORENCIA lietošanas esat noguris vai nejūtaties labi.

### **ORENCIA satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtība tas ir "nātriju nesaturošas".

## **3. Kā lietot ORENCIA**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

ORENCIA šķīdums injekcijām tiek ievadīts zem ādas (subkutāna lietošana).

### **Ieteicamā deva**

Ieteicamā ORENCIA deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu vai psoriātisko artrītu ir 125 mg abatacepta reizi nedēļā neatkarīgi no ķermeņa masas.

Ārsts Jums var sākt ORENCIA terapiju, vienu reizi izmantojot (vai neizmantojot) pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (to ievadīs vēnā, parasti rokas vēnā, 30 minūšu laikā). Ja pirms ārstēšanas sākuma intravenozi ir ievadīta viena ORENCIA deva, pirmā subkutānā injekcija jāizdara intravenozās infūzijas dienā, un pēc tam vienu reizi nedēļā subkutāni jāinjicē pa 125 mg.

Par 65 gadiem vecāki cilvēki var lietot ORENCIA, nemainot devu.

Ja jau lietojat intravenozo ORENCIA un vēlaties to aizstāt ar subkutānu ORENCIA lietošanu, nākamās intravenozās infūzijas vietā Jums jāveic subkutāna injekcija, bet turpmāk subkutāna ORENCIA injekcija reizi nedēļā.

Ārsts ieteiks Jums piemērotāko ārstēšanas ilgumu un norādīs, kādas zāles, tostarp citas slimību modificējošas zāles, ja tādas ir, Jūs varēsiet turpināt lietot ORENCIA ārstēšanas laikā.

Sākumā ORENCIA injekciju var veikt ārsts vai medicīnas māsa. Taču Jūs un ārsts varat nolemt, ka varat ORENCIA ievadīt sev pats. Šādā gadījumā Jūs tiksiet pamācīts, kā sev veikt ORENCIA injekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev, pārrunājiet tos ar savu ārstu. Detalizētus norādījumus par ORENCIA sagatavošanu un ievadīšanu Jūs atradīsiet šīs lietošanas instrukcijas beigās (skatīt "**Svarīgi norādījumi par lietošanu**").

#### **Ja esat lietojis ORENCIA vairāk, nekā noteikts**

Ja tā notiks, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, kurš Jūs novēros, vai neparādās kādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nepieciešamības gadījumā tos ārstēs.

#### **Ja esat aizmirsis lietot ORENCIA**

Sekojiet nākamās devas ievadīšanas laikam. Ir ļoti svarīgi lietot ORENCIA atbilstoši ārsta norādījumiem. Ja esat aizmirsis lietot savu devu un pagājušas mazāk nekā trīs dienas no paredzētās lietošanas reizes, ievadiet devu, tiklīdz par to atcerieties un turpmāk ievērojiet parasto devas ievadīšanas shēmu izvēlētajā dienā. Ja esat aizmirsis ievadīt devu ilgāk nekā trīs dienas, par nākamās devas lietošanas laiku jautājiet ārstam.

#### **Ja pārtraucat lietot ORENCIA**

Lēmums pārtraukt ORENCIA lietošanu Jums jāapspriež ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, **jautājiet ārstam, farmaceitam vai medicīnas mātai.**

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Visbiežāk novērotās blakusparādības, lietojot ORENCIA, ir augšējo elpceļu infekcijas (tai skaitā deguna un kakla infekcijas), galvassāpes un slikta dūša, kā norādīts turpmāk. ORENCIA var izraisīt nopietnas blakusparādības, kurām nepieciešama ārstēšana.

**Iespējamās nopietnās blakusparādības** ir nopietnas infekcijas, ļaundabīgi audzēji (vēzis) un alerģiskas reakcijas, kā norādīts turpmāk.

**Nekavējoties informējiet ārstu**, ja novērojat jebko no zemāk uzskaitītā:

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas vai pēdas;
- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- drudzis, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, apātija.

**Informējiet ārstu cik ātri vien iespējams**, ja novērojat jebko no zemāk uzskaitītā:

- drudzis, vispārējs savārgums, zobu problēmas, dedzinoša sajūta urinācijas laikā, sāpīgi izsitumi uz ādas, sāpīga čūlas uz ādas, klepošana.

Iepriekš aprakstītie simptomi var būt tālāk norādīto blakusparādību izpausmes, un visas no tām novērotas ORENCIA lietotājiem ar pieaugušajiem veikto klīniskajos pētījumos.

### Blakusparādību uzskaitījums

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas (tostarp deguna, rīkles infekcijas un sinusīts).

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcijas, urīnceļu infekcijas, sāpīgas čūlas uz ādas (herpes), gripa;
- galvassāpes, reibonis;
- paaugstināts asinsspiediens;
- klepus;
- sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, kuņģa darbības traucējumi, čūlas mutē, vemšana;
- izsitumi;
- nogurums, nespēks, reakcijas injekcijas vietā;
- izmaiņas aknu funkcijas testos.

**Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- zobu infekcijas, nagu sēnīšu infekcijas, muskuļu infekcija, asinsrites infekcija, strutu uzkrāšanās zem ādas, nieru infekcija, ausu infekcija;
- mazs leukocītu skaits;
- ādas vēzis, ādas kārpas;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- alerģiskas reakcijas;
- depresija, trauksme, miega traucējumi;
- migrēna;
- nejutīgums;
- acu sausums, redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- sirdsklauves, paātrināta sirdsdarbība, palēnināta sirdsdarbība;
- pazemināts asinsspiediens, karstuma viļņi, asinsvadu iekaisums, pietvīkums;
- apgrūtināta elpošana, sēkšana, elpas trūkums, plaušu slimības akūta pasliktināšanās, ko dēvē par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS);
- rīkles spazmas;
- rinīts;
- tieksme uz pastiprinātu zilumu veidošanos, sausa āda, psoriāze, ādas apsārtums, pārmērīga svīšana, akne,
- matu izkrišana, nieze, nātrene;
- sāpes locītavās;
- sāpes ekstremitātēs;
- menstruāciju trūkums, pārmērīga menstruālā asiņošana;
- gripai līdzīga slimība, ķermeņa masas palielināšanās.

**Reti** (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- tuberkuloze;
- dzemdes, olvadu un/vai olnīcu iekaisums;
- kuņģa-zarnu trakta infekcija;
- balto asins šūnu vēzis, plaušu vēzis.

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt ORENCIA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc "Derīgs līdz/EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C līdz 8°C). Nesasaldēt

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums ir duļķains vai mainījusies tā krāsa, vai redzamas lielas daļiņas. Šķīdumam jābūt dzidram vai gaiši dzeltenam.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko ORENCIA satur

- Aktīvā viela ir abatacepts.
- Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 125 mg abatacepta vienā ml.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, poloksamērs 188, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens dinātrija fosfāts un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktā „ORENCIA satur nātriju”).

### ORENCIA ārējais izskats un iepakojums

ORENCIA šķīdums injekcijām (injekcija) ir dzidrs, bezkrāsains līdz bāldzeltens šķīdums pildspalvveida pilnšļircē, ko sauc par ClickJect.

ORENCIA pieejams šādos iepakojumos:

- iepakojumā pa 4 pildspalvveida pilnšļircēm un vairāku vienību iepakojumā ar 12 pildspalvveida pilnšļircēm (3 iepakojumi pa 4).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Svarīgi norādījumi par lietošanu. Izlasiet uzmanīgi.

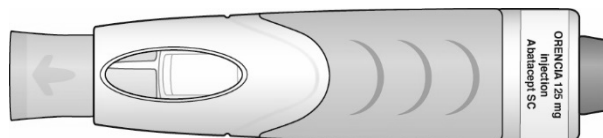
### KĀ LIETOT

ORENCIA (abatacept)

ClickJect pildspalvveida pilnšļirce

125 mg, šķīdums injekcijai

subkutānai lietošanai



### Pirms ClickJect pildspalvveida pilnšļirces lietošanas izlasiet šos norādījumus.

Pirms lietojat ClickJect pildspalvveida pilnšļirci pirmo reizi, noteikti palūdziet, lai veselības aprūpes speciālists Jums parāda, kā to pareizi lietot.

Līdz pirmajai lietošanas reizei glabājiet pildspalvveida pilnšļirci ledusskapī. **NESASALDĒT.**

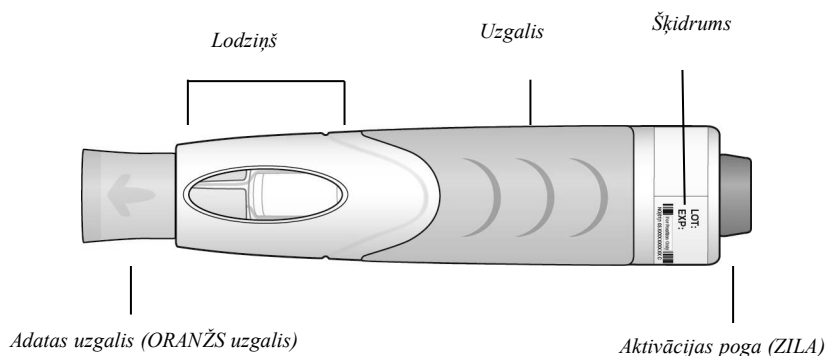
Ja Jums ir jautājumi par šīm zālēm, izlasiet lietošanas instrukciju.

### PIRMS SĀKAT

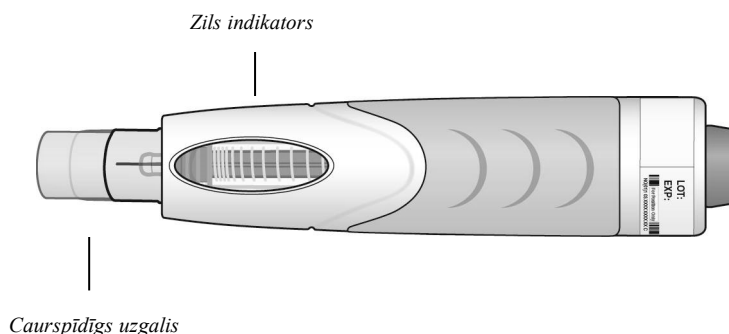
#### Iepazīstieties ar ClickJect pildspalvveida pilnšļirci

- Pildspalvveida pilnšļirce automātiski ievada zāles. Caurspīdīgais uzgalis pārklāj adatu, kad injekcija pabeigta un pildspalvveida pilnšļirce tiek noņemta no ādas.
- **NENŅEMMIET oranžo adatas uzgali, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.**

#### Pirms lietošanas



#### Pēc lietošanas



**Novietojiet visus injekcijai nepieciešamos piederumus uz tīras, līdzenas virsmas (iepakojumā ir tikai ClickJect pildspalvveida pilnšļirce):**

- spirta salvete,
- leikoplasts,
- vates tampons vai marles saite,

- ClickJect pildspalvveida pilnšļirce,
- tvertne asu priekšmetu izmešanai.

Turpiniet ar 1. etapu

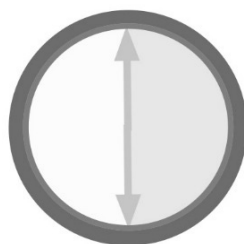
## 1. SAGATAVOJIET CLICKJECT PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCI

**Ļaujiet ClickJect pildspalvveida pilnšļircei sasilt.**

Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja un paturiet to istabas temperatūrā (aptuveni 25°C) **30 minūtes**.

**NENONEMIET** no pildspalvveida pilnšļirces adatas uzgali, kamēr tā sasilst līdz istabas temperatūrai.

**Nogaidiet**

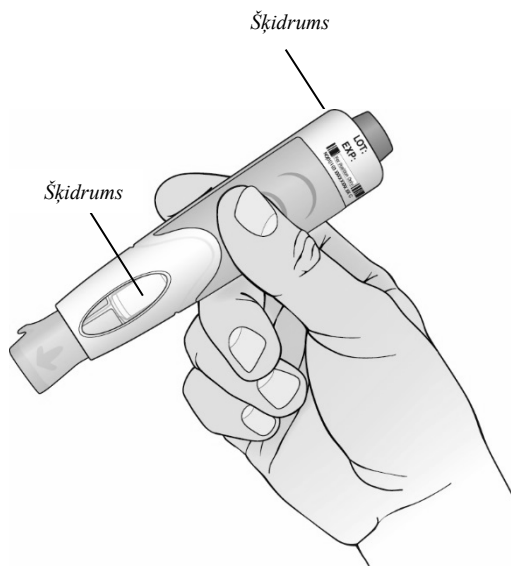


**30 minūtes**

**Kārtīgi nomazgājiet rokas ar ūdeni un ziepēm, sagatavojoties injekcijai.**

**Pārbaudiet ClickJect pildspalvveida pilnšļirci:**

- **pārbaudiet derīguma termiņu**, kas norādīts uz etiķetes. **NELIETOJIET**, ja ir beidzies derīguma termiņš;
- **pārbaudiet, vai pildspalvveida pilnšļirce nav bojāta.** **NELIETOJIET**, ja tā ir iepļūsusi vai salauzta;
- **pārbaudiet šķidrumu** caur lodziņu. Tam jābūt dzidram vai viegli iedzeltenam. Var būt redzami mazi gaisa pūslīši. Tie nav jāizvada. **NEVEICIET injekciju**, ja šķidrums ir duļķains, mainījies krāsu vai tajā redzamas daļiņas.



Turpiniet ar 2. etapu

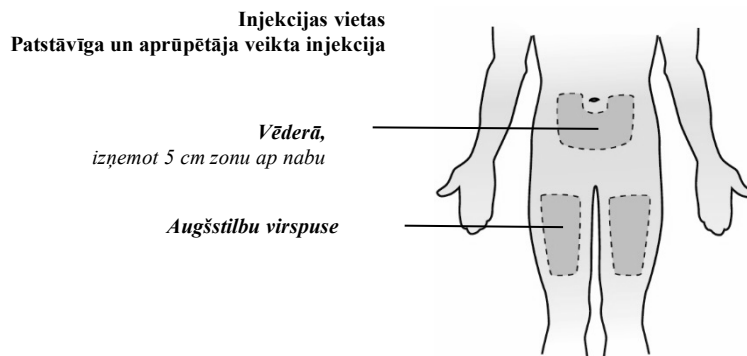
## 2. SAGATAVOJĒTIES INJEKCIJAI

**Izvēlieties injekcijas vietu** vai nu uz vēdera, vai **augšstilba** virspusē.

Katru nedēļu varat izmantot to pašu apvidu, taču injicējiet citā vietā šajā apvidū.



**NEVEICIET** injekciju apvidū, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, zvīņojas vai ir cieta. Izvairieties no apvidiem ar rētām un strijām.

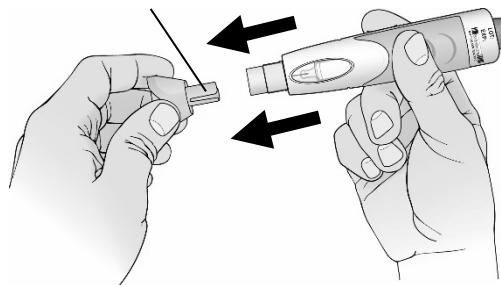


**Viegli notīriet** injekcijas vietu ar spirta salveti un ļaujiet ādai nožūt.

**TAISNĀ VIRZIENĀ NOVELCIET oranžo adatas uzgali**

- **NEGRIEZIET** adatas uzgali
- **NELIECIET** uzgali atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces. Pēc injekcijas Jūs varat izmest uzgali sadzīves atkritumos.
- **NELIETOJIET** pildspalvveida pilnšļirci, ja tā pēc uzgaļa noņemšanas ir nokritusi. Tas ir normāli, ja adatas gala parādās šķidruma piliens.

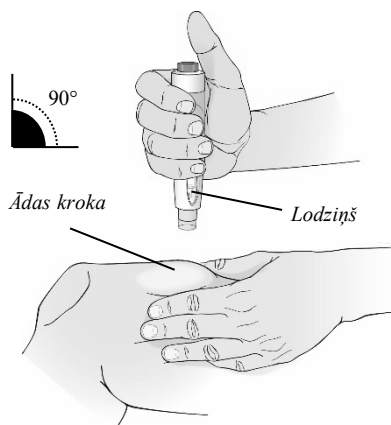
*Taisnā virzienā novelciet adatas uzgali*



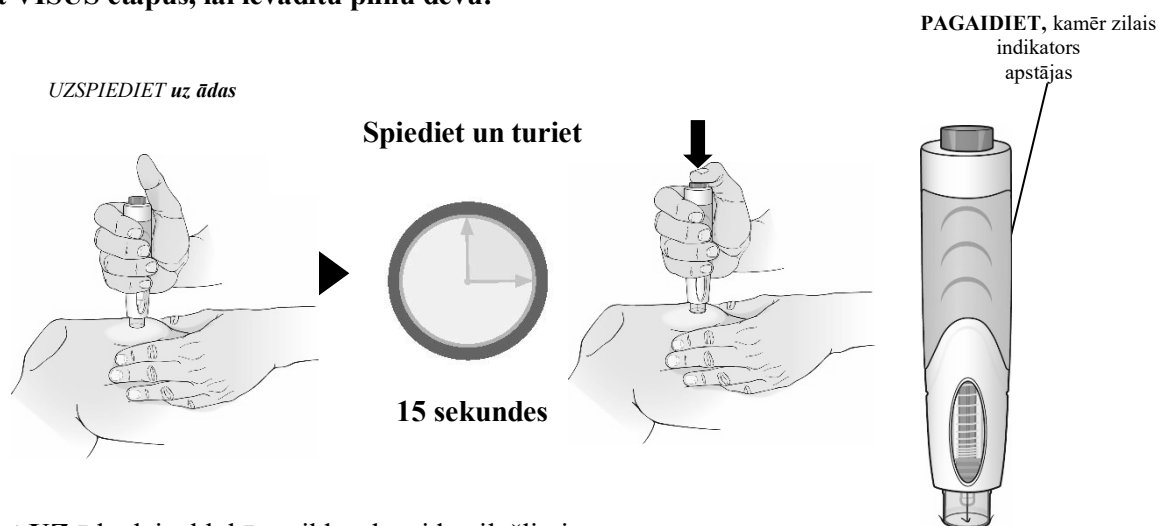
Turpiniet ar 3. etapu

### 3. INJICĒJIET SAVU DEVU

Novietojiet ClickJect pildspalvveida pilnšļirci tā, lai varētu redzēt lodziņu un tā būtu 90° leņķī pret injekcijas vietu. Ar otru roku viegli satveriet tīro ādu.



Veiciet VISUS etapus, lai ievadītu pilnu devu:



Spiediet UZ ādu, lai atbloķētu pildspalvveida pilnšļirci.

Nospiediet pogu, TURIET 15 sekundes UN vērojiet lodziņu.

- Injekcijai sākoties, Jūs dzirdēsiet klikšķi.
- Lai ievadītu visu devu, turiet pildspalvveida pilnšļirci vietā 15 sekundes UN gaidiet, līdz zilais indikators lodziņā apstājas.

Noņemiet ClickJect pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas, to paceļot taisni uz augšu. Kad noņemsiet to no ādas, caurspīdīgais uzgalis pārklās adatu. Atlaidiet ādas kroku.

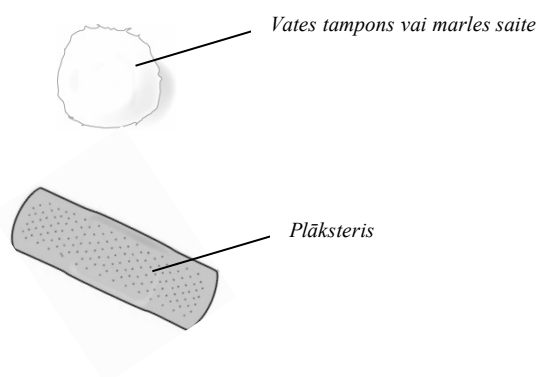
Turpiniet ar 4. etapu

### 4. PĒC INJEKCIJAS

Apkopiet injekcijas vietu

- Injekcijas vietā var būt neliela asiņošana. Jūs varat injekcijas vietai piespiest vates tamponu vai marles saiti.

- **NEBERZĒJIET** injekcijas vietu.
- Nepieciešamības gadījumā varat pārklāt injekcijas vietai mazu plāksteri.



**Izmetiet izlietoto ClickJect pildspalvveida pilnšļirci** tvertnē asiem priekšmetiem uzreiz pēc lietošanas. Ja Jums ir kādi jautājumi, vaicājiet farmaceitam.

- **NELIECIET** izlietotajai pildspalvveida pilnšļircei atpakaļ uzgali.

Papildu informāciju par iznīcināšanu skatiet lietošanas instrukcijā.

Ja injekciju Jums veic kopējs, arī šai personai jārikojas ar pildspalvveida pilnšļirci uzmanīgi, lai nepieļautu nejaušu saduršanos ar adatu un iespējamu infekcijas izplatīšanos.

Glabājiet pildspalvveida pilnšļirci un atkritumu tvertni bērniem nepieejamā vietā.

**Pierakstiet datumu, laiku un vietu, kur injicējāt.**