ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 250 mg ta' abatacept.
Wara rikostituzzjoni, kull mL fih 25 mg ta' abatacept.

Abatacept huwa proteina tal-fużjoni magħmula permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli ta' l-ovarju tal-ħamster Ċiniż.

Eċċipjent b'effett magħruf

sodium: 0.375 mmol (8.625 mg) f'kull kunjett

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

It-trab huwa bajdani għal offwajt sħiħ jew kejk imfarrak.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojde

ORENCIA, meta kkombinat ma' methotrexate, huwa indikat:
- għat-trattament ta' l-artrite tar-rewmatiżmu (RA) attiva li tkun minn moderata għal serja, f'pazjenti adulti li ma rrispondewx b'mod xieraq għal terapija li ngħatat qabel b'mediċina jew mediċini oħra ta' kontra r-rewmatiżmu li jimmodifikaw l-marda (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) li jinkludu methotrexate (MTX) jew impeditur ta' fattur ta' nekrożi tat-tumuri (TNF)-alfa.
- il-kura ta' mard attiv ħafna u progressiv f'pazjenti adulti bl-artrite tar-rewmatiżmu li ma ġewx ikkurati qabel b'methotrexate.

Intwera tnaqqis fil-progressjoni tal-ħsara fil-ġogi kif ukoll titjib fil-funzjoni fiżika waqt kura ta' kombinazzjoni b'abatacept u methotrexate.

Artrite psorjatika

ORENCIA, waħdu jew f'kombinazzjoni ma' methotrexate (MTX), huwa indikat għall-kura ta' artrite psorjatika (psoriatic arthritis, PsA) attiva f'pazjenti adulti meta r-rispons għal terapija b'DMARD li ngħatat qabel, inkluż MTX kien inadegwat, u għal min ma jeħtieġx terapija sistemika addizzjonali għal leżjonijiet tal-ġilda psorjatiċi.

Artrite idjopatika ġovanili poliartikulari

ORENCIA flimkien ma' methotrexate hu indikat għall-kura ta' artrite idjopatika ġovanili poliartikulari attiva (pJIA) minn moderata sa severa f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 6 snin u aktar li kellhom rispons inadegwat għal terapija b'DMARD preċedenti.

ORENCIA jista' jingħata bħala monoterapija f'każ ta' intolleranza għal methotrexate jew meta l-kura b'methotrexate ma tkunx xierqa.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament irid jinbeda u jiġi sorveljat minn tobba speċjalisti b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' artrite tar-rewmatiżmu jew pJIA.

Jekk ma jkunx hemm rispons għal abatacept fi żmien 6 xhur ta' kura, it-tkomplija tal-kura, għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

Artrite tar-rewmatiżmu

Adulti
Għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini fuq 30 minuta b'doża speċifikata f'Tabella 1. Wara l-għoti inizjali, ORENCIA għandu jingħata wara ġimagħtejn u 4 ġimgħat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad kull 4 ġimgħat wara dak il-perjodu.

Tabella 1: Doża ta' ORENCIA[a]

Piż tal-Ġisem tal-Pazjent	Doża	Numru ta' Kunjetti[b]
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg sa ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1,000 mg	4

[a] Bejn wieħed u ieħor 10 mg/kg.
[b] Kull kunjett jipprovdi 250 mg ta' abatacept għall-għoti.

L-ebda aġġustament fid-doża m'huwa meħtieġ meta jintuża f'kombinazzjoni ma' DMARDs, kortikosterojdi, saliċilati, mediċini għal kontra l-infjammazzjonijiet li m'humiex sterojdi (NSAIDs), jew analġeżiċi oħra.

Artrite Psorjatika

Adulti
Għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini fuq 30 minuta b'doża speċifikata f'Tabella 1. Wara l-għoti inizjali, ORENCIA għandu jingħata wara ġimagħtejn u 4 ġimgħat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad kull 4 ġimgħat wara dak il-perjodu.

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika ġovanili poliartikulari

Id-doża rakkomandata ta' ORENCIA għal pazjenti ta' bejn 6 snin sa 17-il sena u li jkollhom artrite idjopatika ġovanili poliartikulari, li jiżnu inqas minn 75 kg hi ta' 10 mg/kg ikkalkulata skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent f'kull għotja. Pazjenti pedjatriċi li jiżnu 75 kg jew aktar għandhom jingħataw ORENCIA skont il- programm ta' kors ta' dożaġġ għall-adulti, li m'għandux jaqbeż doża massima ta' 1,000 mg. ORENCIA għandu jingħata bħala infużjoni ta' 30 minuta ġol-vini. Wara l-għoti inizjali, ORENCIA għandu jingħata wara ġimagħtejn u 4 ġimgħat wara l-ewwel infużjoni u kull 4 ġimgħat wara dak il-perjodu.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ORENCIA ġol-vini fi tfal li jkollhom inqas minn 6 snin ma kinux studjati u għalhekk, ORENCIA ġol-vini mhuwiex rakkomandat għall-użu fi tfal li għadhom m'għalqux sitt snin.

ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest għal għoti taħt il-ġilda huwa disponibbli għal pazjenti pedjatriċi ta' età ta' sentejn u akbar għall-kura ta' pJIA (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani
Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 4.4).

Mard tal-fwied u tal-kliewi
ORENCIA ma ġiex studjat f'dawn il-gruppi ta' pazjenti. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni tad-doża.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu ġol-vini.
Is-soluzzjoni kollha ta' ORENCIA, dilwita għal kollox għandha tingħata fuq perjodu ta' 30 minuta u għandha tingħata b'sett tal-infużjoni u filtru b'livell baxx ta' tagħqid tal-proteini, mhux piroġeniku u sterili (daqs tal-pori ta' 0.2 sa 1.2 μm). Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjonijiet serji u mhux ikkontrollati bħal sepsis u infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Kombinazzjoni ma' inibituri ta' TNF

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' abatacept f'kombinazzjoni ma' inibituri ta' TNF (ara sezzjoni 5.1). Fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo, meta pazjenti ttrattati b'inibituri ta' TNF tqabblu mal-pazjenti li kienu qed jieħdu plaċebo, pazjenti li rċevew kombinazzjoni ta' inibituri ta' TNF ma' abatacept, esperjenzaw żieda fl-infezzjonijiet globali u f'infezzjonijiet serji (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' abatacept flimkien ma' inibituri ta' TNF m'huwiex rakkomandat.

Waqt it-transizzjoni minn terapija b'inibituri ta' TNF għal terapija b'ORENCIA, il-pazjenti jeħtieġu jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjoni (ara sezzjoni 5.1, studju VII).

Reazzjonijiet allerġiċi

Fi provi kliniċi, reazzjonijiet allerġiċi ġew irrapportati fuq bażi mhux komuni ma' l-għoti ta' abatacept, fejn pazjenti ma kienux meħtieġa li jkunu ttrattati minn qabel biex jipprevjenu reazzjonijiet allerġiċi (ara sezzjoni 4.8). Anafilassi jew reazzjonijiet anafilattojdi jistgħu jseħħu wara l-ewwel infużjoni u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġie rrappurtat każ ta' anafilassi fatali wara l-ewwel infużjoni b'ORENCIA. Jekk isseħħ xi reazzjoni allerġika jew anafilattika serja, terapija b'ORENCIA -ġol-vina jew taħt il-ġilda trid titwaqqaf minnufih u għandha tinbeda terapija addattata u l-użu ta' ORENCIA għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Effetti fuq is-sistema immuni

Prodotti mediċinali li jaffetwaw is-sistema immuni, inkluż ORENCIA, jistgħu jaffetwaw id-difiża tal-persuna kontra infezzjonijiet u tumuri malinni, u jaffetwaw ir-rispons għat-tilqim.

L-għoti ta' ORENCIA flimkien ma' sustanzi immunosuppressivi jew immunomodulatorji bijoloġiċi jistgħu jsaħħu l-effetti ta' ORENCIA fuq is-sistema immuni. M'hemmx evidenza biżejjed biex tiġi vvalutata s-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept fuq is-sistema immuni (ara sezzjoni 4.5).

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet serji inklużi sepsi u pnewmonja ġew irrapportati b'abatacept (ara sezzjoni 4.8). Xi wħud minn dawn l-infezzjonijiet kienu fatali. Ħafna mill-infezzjonijiet serji ġraw f'pazjenti fuq terapija immunosuppressiva konkomitanti li barra il-marda bażika tagħhom, setgħet tiddisponihom aktar minn qabel għall-infezzjonijiet. F'pazjenti b'infezzjonijiet attivi, trattament b'ORENCIA m'għandux jinbeda,qabel ma jiġu kkontrollati l-infezzjonijiet. It-tobba jridu joqgħodu attenti meta jikkunsidraw l-użu ta' ORENCIA f'pazjenti b'pasat mediku ta' infezzjonijiet rikorrenti jew li jkollhom xi kundizzjonijiet li jistgħu joħolqulhom predispożizzjoni għal infezzjonijiet. Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qegħdin jirċievu trattament b'ORENCIA għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. L-għoti ta' ORENCIA għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa infezzjoni serja.

L-ebda żieda fit-tuberkulożi ma ġiet irrapportata fl-istudji kliniċi ewlenin ikkontrollati bi plaċebo; madankollu il-pazjenti kollha li kienu qed jieħdu ORENCIA kienu skrinjati għat-tuberkolożi. Is-sigurtà ta' ORENCIA f'individwi b'tuberkolożi moħbija mhijiex magħrufa. Kien hemm rapporti ta' tuberkolożi f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu ORENCIA (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti għandhom jiġu skrinjati għal tuberkolożi mhux attiva qabel ma dawn jibdew jieħdu ORENCIA. Il-linji gwida mediċi disponibbli għandhom jitqiesu wkoll.

Terapiji ta' kontra r-rewmatiżmu ġew assoċjati ma' ri-attivazzjoni ta' l-epatite B. Għalhekk, testijiet għall-epatite virali jridu jsiru skond il-linji gwidi ippubblikati qabel ma tinbeda terapija b'ORENCIA.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)

Ġew irrappurtati każijiet ta' PML f'pazjenti li kienu qed jirċievu abatacept l-aktar flimkien ma' medikazzjoni Immunosoppressiva oħra. PML tista' tkun fatali u għandha tiġi kkunsidrata fid-dijanjożi differenzjali f'pazjenti b'immunosoppressjoni b'sintomi newroloġiċi, psikjatriċi u konjittivi ġodda jew li jmorru għall-agħar. Jekk iseħħu sintomi li jissuġġerixxu PML waqt it-terapija b'ORENCIA, il-kura b'ORENCIA għandha titwaqqaf u jinbdew miżuri dijanjostiċi adattati.

Tumuri malinni

Fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo, il-frekwenza ta' tumuri malinni f'pazjenti ttrattati b'abatacept u bi plaċebo kienet 1.2% u 0.9% rispettivament (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li diġà kellhom tumuri malinni ma ġewx inklużi f'dawn il-provi kliniċi. Fi studji dwar il-karċinoġeniċità fuq il-ġrieden, ġiet innotata żieda fil-limfomi u tumuri mammarji. Is-sinifikat kliniku ta' din l-osservazjoni m'huwiex magħruf (ara sezzjoni 5.3). Ir-rwol potenzjali ta' abatacept fl-iżvilupp ta' tumuri malinni inkluż limfomi fl-umani m'huwiex magħruf. Kien hemm rapporti ta' kanċers tal-ġilda mhux melanoma f'pazjenti li kienu qed jirċievu ORENCIA (ara sezzjoni 4.8). Eżami perjodiku tal-ġilda hu rakkomandat għall-pazjenti kollha, b'mod partikulari dawk b'fatturi ta' riskju għall-kanċer tal-ġilda.

Tilqim

Pazjenti kkurati b'ORENCIA jistgħu jirċievu tilqim ieħor fl-istess ħin, ħlief tilqim ħaj. Ma jistax jingħata tilqim b'vaċċin tat-tip ħaj flimkien ma' abatacept jew fi żmien tliet xhur minn meta jitwaqqaf trattament b'ORENCIA. Prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema immuni inkluż abatacept, jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' xi tilqim.

Hu rakkomandat li pazjenti b'artrite idjopatika ġovanili jiġu aġġornati bit-tilqim kollu b'konformità mal-linji gwida kurrenti qabel ma tinbeda t-terapija b'ORENCIA (ara sezzjoni 4.5).

<u>Pazjenti anzjani</u>

Total ta' 404 pazjenti ta' 65 sena jew ikbar, inklużi 67 pazjent ta' 75 sena jew ikbar, irċevew abatacept fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo. Effikaċja simili ġiet osservata f'dawn il-pazjenti u f'pazjenti iżgħar. Il-frekwenzi ta' infezzjonijiet serji jew ta' tumuri malinni meta mqabbla ma' plaċebo fost pazjenti ttrattati b'abatacept li kellhom aktar minn 65 sena, kienu ogħla minn dawk ta' taħt il-65 sena.

Minħabba li hemm inċidenza ogħla ta' infezzjonijiet u tumuri malinni fl-anzjani b'mod ġenerali, trattament għall-anzjani għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.8).

Proċessi awto-immuni

Jeżisti tħassib teoretiku li trattament b'abatacept jista' jżid ir-riskju ta' proċessi awto-immuni fl-adulti u t-tfal, per eżempju deterjorazzjoni ta' sklerożi multipla. Fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo, trattament b'abatacept ma wassalx għal żieda fil-formazzjoni ta' awtoantikorpi, bħal anitkorpi antinukleari u anti-dsDNA, meta mqabbel ma' trattament bi plaċebo (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3).

Testijiet għall-glucose fid-demm

Prodotti mediċinali parenterali li fihom maltose jistgħu jinterferixxu mar-riżultati ta' moniters tal-glucose fid-demm li jużaw strippi għat-testijiet bi glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ). Is-sistemi ta' monitoraġġ tal-glucose ibbażata fuq GDH-PQQ tista' tirreaġġixxi mal-maltose preżenti f'ORENCIA, bil-konsegwenza li tirriżulta f'qari falz ta' livell għoli ta' glucose fid-demm dak inhar ta' l-infużjoni. Meta jieħdu ORENCIA, pazjenti li għandhom bżonn monitoraġġ tal-glucose fid-demm iridu jiġu avżati biex jikkonsidraw metodi li ma jagħmlux reazzjoni ma' maltose, bħal metodi ta' testijiet ibbażati fuq glucose dehydrogenase nicotine adenine dinucleotide (GDH-NAD), glucose oxidase jew glucose hexokinase.

Pazjenti fuq dieta li tikkontrolla t-teħid ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 34.5 mg ta' sodju għal kull doża massima ta' 4 kunjetti (8.625 mg ta' sodju f'kull kunjett), ekwivalenti għal 1.7% tat-teħid tal-ammont massimu rakkomandat mid-WHO ta' 2 g ta' sodju għal adult kuljum.

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Kombinazzjoni ma' inibituri ta' TNF

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' abatacept f'kombinazzjoni ma' inibituri ta' TNF (ara sezzjoni 5.1). Waqt li inibituri ta' TNF ma affettwawx l-eliminazzjoni ta' abatacept, fi provi kliniċi ikkontrollati bi plaċebo, pazjenti li rċevew trattament b'abatacept flimkien ma' inibituri ta' TNF esperjenzaw iktar infezzjonijiet u infezzjonijiet serji minn dawk il-pazjenti li ngħataw inibituri ta' TNF biss. Għalhekk terapija ta' abatacept mogħtija flimkien ma' inibituri ta' TNF m'hijiex rakkomandata.

Kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett ta' methotrexate, NSAIDs u kortikosterojdi fuq l-eliminazzjoni ta' abatacept (ara sezzjoni 5.2).

Ma ġew identifikati punti sostanzjali ta' sigurtà bl-użu ta' abatacept meta mogħti flimkien ma' sulfasalazine, hydroxychloroquine jew leflunomide.

Kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra li jaffetwaw is-sistema immuni u ma' tilqim

L-għoti fl-istess ħin ta' abatacept ma' sustanzi immunosuppressivi jew immunomodulatorji bijoloġiċi jista' jsaħħaħ l-effetti ta' abatacept is-sistema immuni. M'hemmx biżżejjed tagħrif sabiex jiġu vvalutati s-sigurtà u l-effiċjenza ta' abatacept f'kombinazzjoni ma' anakinra jew ma' rituximab (ara sezzjoni 4.4).

Tilqim
Vaċċinazzjonijiet ħajjin ma għandhomx jingħataw fl-istess ħin ma' abatacept jew fi żmien 3 xhur mit-twaqqif tiegħu. M'hemm ebda tagħrif disponibbli dwar it-trasmissjoni sekondarja ta' infezzjoni minn persuni li jirċievu vaċċini ħajjin għal pazjenti li jirċievu abatacept. Prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema immuni, inkluż abatacept, jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' xi immunizzazzjonijiet (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Studji esploratorji biex jevalwaw l-effett ta' abatacept fuq ir-rispons tal-antikorpi għat-tilqima f'persuni b'saħħithom kif ukoll ir-rispons tal-antikorpi għat-tilqima kontra l-influwenza u t-tilqim pnewmokokkali f'pazjenti b'artrite rewmatojde jissuġġerixxu li abatacept jista' jnaqqas l-effettività tar-rispons immuni, iżda ma jinibixxix b'mod sinifikanti l-ħila li persuna tiżviluppa rispons immuni klinikament sinifikanti jew pożittiv.

Abatacept ġie evalwat fi studju open-label f'pazjenti b'artrite rewmatojde li ngħataw it-tilqima pnewmokokkali ta' 23 valent. Wara t-tilqima pnewmokokkali, 62 mill-112-il pazjent ikkurati b'abatacept kienu kapaċi jipproduċu rispons immuni adegwat ta' mill-inqas żieda bid-doppju ta' titres ta' antikorpi għat-tilqima polysaccharide pnewmokokkali.

Abatacept ġie evalwat ukoll fi studju open-label f'pazjenti b'artrite rewmatojde li ngħataw it-tilqima b'virus trivalenti kontra l-influwenza staġjonali. Wara t-tilqima kontra l-influwenza, 73 mill-119-il pazjent ikkurati b'abatacept mingħajr livelli ta' antikorpi protettivi fil-linja bażi kienu kapaċi jipproduċu rispons immuni adegwat ta' mill-inqas żieda ta' 4 darbiet ta' titres ta' antikorpi għat-tilqima trivalenti kontra l-influwenza.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Tqala u nisa li jista' jkollhom it-tfal

M'hemmx biżżejjed tagħrif dwar l-użu ta' abatacept f'nisa tqal. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku ma ġie osservat l-ebda effett mhux mixtieq fuq l-iżvilupp embrijo-fetali f'dożi sa 29 darba d-doża fl-umani ta' 10 mg/kg fuq il-bażi ta' AUC. Fi studju fuq l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien, ġie osservat tibdil limitat fuq il-funzjoni ta' l-immunità f'dożi li hija 11-il darba ogħla mid-doża fl-umani ta' 10 mg/kg fuq il-bażi ta'AUC (ara sezzjoni 5.3).

ORENCIA ma għandux jintuża waqt it-tqala ħlief meta l-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ kura b'abatacept. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' abatacept.

Abatacept jista' jaqsam il-plaċenta fis-serum tat-trabi li twieldu minn nisa kkurati b'abatacept waqt it-tqala. Għaldaqstant, dawn it-trabi jistgħu jkunu f'riskju ikbar ta' infezzjoni. Is-sigurtà tal-għoti tal-vaċċini ħajjin lil trabi esposti għal abatacept *in utero* mhijiex magħrufa. L-għoti ta' vaċċini ħajjin lil trabi esposti għal abatacept *in utero* mhuwiex rakkomandat għal 14-il ġimgħa wara l-aħħar espożizzjoni tal-omm għal abatacept waqt it-tqala.

Treddigħ

Intwera li abatacept huwa preżenti fil-ħalib tal-ġrieden.

Mhux magħruf jekk abatacept jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

It-treddigħ għandu jitwaqqaf matul it-trattament b'ORENCIA u għal 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' trattament b'abatacept.

Fertilità

Ma sarux studji formali fuq l-effetti potenzjali ta' abatacept fuq il-fertilità umana.

Fil-firien, abatacept ma kellu l-ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilità ta' l-irġiel jew tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Fuq il-bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, abatacept huwa mistenni li ma jkollu l-ebda influwenza jew influwenza negliġibbli fuq il-kapaċità ta' sewqan u tħaddim ta' magni. Madankollu, sturdament u preċiżjoni viżiva mnaqqsa ġew irrapportati bħala reazzjonijiet avversi komuni u mhux komuni rispettivament minn pazjenti kkurati b'ORENCIA. Għaldaqstant, jekk pazjent jesperjenza sintomi bħal dawn, is-sewqan u l-użu ta' makkinarju għandu jiġi evitat.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà ta' artrite tar-rewmatiżmu

Abatacept ġie studjat f'pazjenti b'artrite tar-rewmatiżmu attiva fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo (2,653 pazjent b'abatacept, 1,485 bi plaċebo).

Fi provi kliniċi b'abatacept ikkontrollati bi plaċebo, reazzjonijiet avversi (ARs) ġew irrapportati f'49.4% tal-pazjenti ttrattati b'abatacept u f'45.8% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo. L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati (≥ 5%) fost pazjenti ttrattati b'abatacept kienu uġigħ ta' ras, nawsja u infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (fosthom sinużite). Il-proporzjon ta' pazjenti li ma komplewx it-trattament minħabba ARs kien ta' 3.0% għal pazjenti ttrattati b'abatacept u 2.0% għal dawk ittrattati bi plaċebo.

Sommarju tal-profil ta' sigurtà f'artrite psorjatika

Abatacept ġie studjat f'pazjenti b'artrite psorjatika f'żewġ provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo (341 pazjent b'abatacept, 253 pazjent bi plaċebo) (ara sezzjoni 5.1). Waqt il-perjodu ta' 24 ġimgħa kkontrollat bi plaċebo fl-istudju ikbar PsA-II, il-proporzjon ta' pazjenti b'reazzjonijiet avversi kien simili fil-gruppi ta' kura ta' abatacept u plaċebo (15.5 % u 11.4 %, rispettivament). Ma kien hemm l-ebda reazzjoni avversa li seħħet f'≥ 2 % fi kwalunkwe grupp ta' kura matul il-perjodu ta' 24 ġimgħa kkontrollat bi plaċebo. Il-profil ta' sigurtà globali kien komparabbli bejn l-istudji PsA-I u PsA-II u konsistenti mal-profil ta' sigurtà f'artrite tar-rewmatiżmu (Tabella 2).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Fit-Tabella 2 hemm elenkati r-reazzjonijiet avversi osservati fi provi kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ippreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza, permezz ta' dawn il-kategoriji: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari ħafna (< 1/10,000). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżlin skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji huma mniżżlin l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (inkluż trakeite, nasofarinġite, u sinużite)
	Komuni	Infezzjoni fin-naħa t'isfel tal-apparat respiratorju (inkluż bronkite), infezzjoni fis-sistema tal-awrina, infezzjonijiet ta' herpes (li jinkludu herpes simplex, herpes orali u herpes zoster), pulmonite, influwenza
	Mhux komuni	Infezzjoni fis-snien, onikomikożi, sepsis, infezzjonijiet muskulo-skeletali, axxeżi tal-ġilda, pajelonefrite, rinite, infezzjoni fil-widnejn
	Rari	Tuberkolożi, batteremija, infezzjoni gastrointestinali, marda infjammatorja tal-pelvis
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Mhux komuni	Karċinoma taċ-ċelloli bażiċi, papilloma tal-ġilda
	Rari	Limfoma, neoplasmi malinni fil-pulmun, karċinoma taċ-ċelloli skwamużi
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Mhux komuni	Tromboċitopenja, lewkopenja
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva
Disturbi psikjatriċi	Mhux komuni	Dipressjoni, ansjetà, disturb fl-irqad (li jinkludi nuqqas ta' rqad)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Uġigħ ta' ras, sturdament
	Mhux komuni	Emigranja, parasteżija
Disturbi fl-għajnejn	Mhux komuni	Konġuntivite, għajn xotta, tnaqqis fl-akutezza tal-vista
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Vertigo
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Palpitazzjonijiet, takikardja, bradikardja

Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja, żieda fil-pressjoni tad-demm
	Mhux komuni	Pressjoni baxxa, sensazzjoni ta' sħana kbira f'daqqa fil-ġisem, fwawar, vaskulite, tnaqqis fil-pressjoni tad-demm
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Sogħla
	Mhux komuni	Aggravar ta' mard pulmonari ostruttiv kroniku, bronkospażmu, tħarħir, dispnea, għafis fil-griżmejn
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Uġigħ ta' żaqq, dijareja, nawsja, dispepsja, ulċera fil-ħalq, stomatite aftuża, rimettar
	Mhux komuni	Gastrite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (inkluż żieda fit-transaminases)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx (inkluż dermatite)
	Mhux komuni	Żieda fit-tendenza għat-tbenġil, ġilda xotta, alopeċja, prurite, urtikarja, psorjażi, akne, eritema, iperidrosi
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Artrajġja, uġigħ fl-estremitajiet
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Amenorrea, menorraġija
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Għeja, ħedla
	Mhux komuni	Mard simili għall-influwenza, żieda fil-piż

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet
Fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo b'abatacept, infezzjonijiet li ta' l-inqas jista' jkollhom il-possibbiltà li għandhom x'jaqsmu mat-trattament ġew irrapportati fi 22.7% tal-pazjenti ttrattati b'abatacept u f' 20.5% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo.

Infezzjonijiet serji li ta' l-inqas jista' jkollhom il-possibbiltà li għandhom x'jaqsmu mat-trattament ġew irrapportati f' 1.5% tal-pazjenti ttrattati b'abatacept u f' 1.1% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo. It-tip ta' infezzjonijiet serji kien simili bejn il-gruppi ta' kura b'abatacept u bi plaċebo (ara sezzjoni 4.4).

Ir-rata ta' inċidenza (95% CI) għal infezzjonijiet serji kienet ta' 3.0 (2.3, 3.8) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept u ta' 2.3 (1.5, 3.3) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo fl-istudji fl-istudji double-blind.

Fil-perjodu kumulattiv fil-provi kliniċi f'7,044 pazjent ikkurati b'abatacept matul 20,510 snin tal-pazjent, ir-rata ta' inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet 2.4 għal kull 100 sena tal-pazjent, u r-rata ta' inċidenza annwalizzata baqgħet stabbli.

Tumuri malinni
Fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo, tumuri malinni ġew rappurtati f' 1.2% (31/2,653) tal-pazjenti trattati b'abatacept u f' 0.9% (14/1,485) tal-pazjenti trattati bi plaċebo. Ir-rati ta' inċidenza ta' tumuri malinni kienu ta' 1.3 (0.9, 1.9) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept u ta' 1.1 (0.6, 1.9) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo.

Fil-perjodu kumulattiv 7,044 pazjent trattati b'abatacept matul 21,011 sena ta' pazjent (li minnhom aktar minn 1,000 kienu trattati b'abatacept għal aktar minn 5 snin), ir-rati tal-inċidenza tat-tumuri malinni kienet ta' 1.2 (1.1, 1.4) għal kull 100 sena ta' pazjent, u r-rati annwalizzati ta' inċidenza baqgħu stabbli.

Fil-provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo l-aktar tumur malinn rapportat b'mod frekwenti kien kanċer tal-ġilda mhux melanoma; 0.6 (0.3, 1.0) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept u ta' 0.4 (0.1, 0.9) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo u ta' 0.5 (0.4, 0.6) għal kull 100 sena ta' pazjent fil-perjodu kumulattiv.

Fil-provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo l-aktar kanċer tal-organi rrapportat b'mod frekwenti kien kanċer tal-pulmun 0.17 (0.05, 0.43) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept, 0 għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo u ta' 0.12 (0.08, 0.17) għal kull 100 sena ta' pazjent fil-perjodu kumulattiv. L-aktar tumur malinn ematoloġiku komuni kien limfoma 0.04 (0, 0.24) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept, 0 għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo u ta' 0.06 (0.03, 0.1) għal kull 100 sena ta' pazjent fil-perjodu kumulattiv.

Reazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu ma' l-infużjoni
Avvenimenti akuti relatati ma' l-infużjoni (reazzjonijiet avversi li seħħew fi żmien siegħa mill-bidu ta' l-infużjoni) f'seba' studji miġbura fejn il-mediċina ngħatat ġol-vina (għall-istudji II, III, IV u V ara sezzjoni 5.1) kienu aktar komuni f'pazjenti ttrattati b'abatacept milli f'pazjenti ttrattati bi plaċebo (5.2 % għal abatacept, 3.7 % għall-plaċebo). L-aktar avvenimentli ġie rrapportat b'mod frekwenti b'abatacept (1-2 %) kien sturdament.

Avvenimenti akuti relatati ma' l-infuzjoni li ġew irrapportati f'> 0.1 % u ≤ 1 % ta' pazjenti ttrattati b'abatacept inkludew sintomi kardjo-pulmonari bħal pressjoni baxxa, tnaqqis fil-pressjoni, takikardija, bronkospażmu, u dispneja; sintomi oħra nkludew uġigħ fil-muskoli, dardir, eritema, fwawar, urtikarja, sensittività eċċessiva, ħakk, għafis fil-griżmejn, skumdità fis-sider, tertir ta' bard, estravażjoni fis-sit tal-infużjoni, uġigħ fis-sit tal-infużjoni, nefħa fis-sit tal-infużjoni, reazzjoni relatata mal-infużjoni, u raxx. Il-biċċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu ħfief għal moderati.

Każijiet ta' anafilassi baqgħu rari matul l-esperjenza tad-double-blind u l-perjodu kumulattiv. Rapporti ta' sensittività eċċessiva ma kinux komuni. Reazzjonijiet oħra potenzjalment assoċjati ma' sensittività eċċessiva għall-prodott mediċinali, bħal pressjoni baxxa, urtikarja u dispneja, li seħħet fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni ta' ORENCIA, ma kinux komuni.

Twaqqif minħabba reazzjoni akuta relatata ma' l-infużjoni seħħ f'0.3 % ta' pazjenti li rċevew abatacept u f'0.1 % ta' pazjenti ttrattati bi plaċebo.

Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD)
Fi studju IV, kien hemm 37 pazjent b'COPD ittrattati b'abatacept ġol-vini u 17 ittrattati bi plaċebo. Il-pazjenti b'COPD ttrattati b'abatacept żviluppaw reazzjonijiet avversi b'iktar frekwenza milli dawk ttrattati bi plaċebo (51.4 % vs. 47.1 %, rispettivament). Disturbi respiratorji seħħew bi frekwenza ikbar

f'pazjenti trattati b'abatacept milli f'dawk trattati bi plaċebo (10.8 % vs. 5.9 % rispettivament); dawn inkludew aggravar ta' COPD u dispneja. Perċentwal ikbar ta' pazjenti b'COPD li ġew ttrattati b'abatacept milli minn dawk ttrattati bi plaċebo żviluppaw reazzjonijiet avversi serji (5.4% vs. 0%), inkluż aggravar ta' COPD (1 minn 37 pazjent [2.7 %]) u bronkite (1 minn 37 pazjent [2.7%]).

Proċessi awtoimmuni
Terapija b'abatacept ma wasslitx għal żieda fil-formazzjoni ta' awto-antikorpi, jiġifieri antikorpi antinukleari u antidsDNA, meta mqabbla mal-plaċebo.

Ir-rata ta' inċidenza ta' disturbi awtoimmuni f'pazjenti li ngħataw kura b'abatacept matul il-perjodu 'double blind' kienet ta' 8.8 (7.6, 10.1) għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment u għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo din kienet ta' 9.6 (7.9, 11.5) għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment. Ir-rata ta' inċidenza f'pazjenti li ngħataw kura b'abatacept kienet ta' 3.8 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-perjodu kumulattiv. L-aktar disturbi frekwenti rrappurtati li huma marbuta mas-sistema awtoimmuni minbarra l-indikazzjoni studjata waqt il-perjodu kumulattiv kienu psorjasi, għoqiedi rewmatojdi (rheumatoid nodule), u s-Sindromu ta' Sjogren.

Immunoġeniċità
Antikorpi li ġew diretti kontra l-molekula ta' abatacept ġew ivvalutati b'analiżi ta' ELISA fi 3,985 pazjent b'artrite rewmatojde ttrattati għal mhux aktar minn 8 snin b'abatacept. Mija u sebgħa u tmenin mit-3,877 (4.8 %) tal-pazjenti żviluppaw antikorpi anti-abatacept waqt li kienu qed jieħdu l-kura. F'pazjenti vvalutati għall-antikorpi kontra abatacept wara t-twaqqif ta' abatacept (> 42 jum wara l-aħħar doża), 103 mill-1,888 (5.5 %) kienu seropożittivi.

Kampjuni li ġew ikkonfermati li għandhom attività li jingħaqdu ma' CTLA-4 ġew ivvalutati għall-preżenza ta' antikorpi newtralizzanti. Tnejn u għoxrin minn fost 48 pazjent li seta' jiġi vvalutat urew attività newtralizzanti sinifikanti. Ir-rilevanza klinika potenzjali għal formazzjoni ta' antikorpi newtralizzanti mhijiex magħrufa.

Kollox ma' kollox, ma kien hemm ebda korrelazzjoni apparenti ta' żvilupp ta' antikorpi ma' rispons kliniku jew avvenimenti avversi. Madankollu, in-numru ta' pazjenti li żviluppaw antikorpi kien limitat wisq biex issir valutazzjoni definittiva. Minħabba li l-analiżi ta' l-immunoġeniċità mhumiex speċifiċi għall-prodott, it-tqabbil ta' rati ta' antikorpi ma' dawk minn prodotti oħra mhuwiex adegwat.

Tagħrif dwar is-sigurtà relatata mal-klassi farmakoloġika
Abatacept huwa l-ewwel modulatur selettiv ta' aktar minn stimulu wieħed. It-tagħrif dwar is-sigurtà relattiva fi prova klinika meta mqabbla ma' infliximab huwa mogħti fil-qosor f'sezzjoni 5.1.

Popolazzjoni pedjatrika

Abatacept ġie studjat f'pazjenti b'pJIA f'żewġ provi kliniċi (studju ta' pJIA SC u studju ta' pJIA IV). L-istudju ta' pJIA SC inkluda 46 pazjent fil-koorti tal-età ta' sentejn sa 5 snin u 173 pazjent fil-koorti tal-età ta' 6 sa 17-il sena. L-istudju ta' pJIA IV inkluda 190 pazjent fil-koorti tal-età ta' 6 sa 17-il sena. Waqt l-ewwel perjodu open-label ta' 4 xhur, il-profil ta' sigurtà globali f'dawn l-409 pazjent b'pJIA kien simili għal dak osservat fil-popolazzjoni ta' RA bl-eċċezzjonijiet li ġejjin fil-pazjenti b'pJIA:

- Reazzjonijiet avversi komuni: deni
- Reazzjonijiet avversi mhux komuni: ematurja, otite (medja u esterna).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet
L-infezzjonijiet kienu l-avvenimenti avversi li ġew irrappurtati bl-aktar mod komuni f'pazjenti b'pJIA. It-tipi ta' infezzjonijiet kienu konsistenti ma' dawk li jkunu osservati b'mod komuni f'popolazzjonijiet pedjatriċi li ma jkunux l-isptar. Waqt l-ewwel perjodu ta' kura ta' 4 xhur ta' abatacept ġol-vini u taħt il-ġilda f'409 pazjenti b'pJIA, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni kienu nażofarinġite (3.7 % tal-

pazjenti) u infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (2.9 % tal-pazjenti). Ġew irrappurtati żewġ infezzjonijiet serji (variċella u sepsis) waqt l-ewwel 4 xhur tal-kura b'abatacept.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni
Mill-190 pazjent b'pJIA li kienu kkurati b'ORENCIA ġol-vini, pazjent wieħed (0.5 %) waqqaf il-kura minħabba reazzjonijiet għall-infużjoni mhux konsekuttivi, li kienu jikkonsistu minn bronkospażmu u urtikarja. Matul Perjodi A, B, u Ċ, reazzjonijiet akuti marbuta mal-infużjoni seħħew fi frekwenza ta' 4 %, 2 %, u 4 %, rispettivament, u kienu konsistenti mat-tipi ta' reazzjonijiet irrappurtati fl-adulti.

Immunoġeniċità
Antikorpi diretti kontra l-molekula kollha ta' abatacept jew għall-porzjon CTLA-4 ta' abatacept kienu evalwati permezz ta' assaġġi b'ELISA f'pazjenti b'pJIA wara kura ripetuta b'ORENCIA ġol-vini. Ir-rata ta' seropożittività waqt li l-pazjenti kienu qed jirċievu t-terapija b'abatacept kienet ta' 0.5 % (1/189) matul Perjodu A; 13.0 % (7/54) matul Perjodu B; u 12.8 % (19/148) matul Perjodu Ċ. Għal pazjenti f'Perjodu B li ntgħażlu b'mod każwali biex jieħdu plaċebo (u għalhekk li ma baqgħux jieħdu t-terapija għal sa 6 xhur) ir-rata ta' seropożittività kienet ta' 40.7 % (22/54). Antikorpi anti-abatacept kienu ġeneralment temporanji u ta' titer baxx. L-assenza tal-użu fl-istess ħin ta' methotrexate (MTX) ma tidhirx li kienet assoċjata ma' rata ogħla ta' seropożittività fir-reċipjenti tal-plaċebo f'Perjodu B. Il-preżenza ta' antikorpi ma ġietx assoċjata ma' reazzjonijiet avversi jew reazzjonijiet tal-infużjoni, jew ma' tibdil fl-effikaċja jew fil-konċentrazzjonijiet ta' abatacept fis-serum. Mill-54 pazjent li ħarġu mill-istudju dwar ORENCIA matul il-perjodu double-blind sa 6 xhur, l-ebda wieħed minnhom ma kellu reazzjoni minħabba l-infużjoni meta reġa' beda l-kura b'ORENCIA.

Perjodu ta' estensjoni fit-tul
Waqt il-perjodu ta' estensjoni ta' studji ta' pJIA (20 xahar fl-istudju ta' pJIA SC u 5 snin fl-istudju ta' pJIA IV), il-profil ta' sigurtà fil-pazjenti b'pJIA li kellhom bejn 6 sa 17-il sena kien komparabbli ma' dak li ġie osservat fl-adulti. Pazjent wieħed ġie dijanjostikat bi sklerożi multipla meta kien fil-perjodu ta' estensjoni tal-istudju ta' pJIA IV. Ġiet irrapportata reazzjoni avversa serja waħda ta' infezzjoni (axxessi fid-dirgħajn u fir-riġlejn) fil-koorti ta' dawk bejn is-sentejn u l-ħames snin matul il-perjodu ta' estensjoni ta' 20 xahar tal-istudju pJIA SC.

Data dwar is-sigurtà fit-tul fil-koorti ta' età ta' bejn is-sentejn u l-ħames snin b'pJIA kienet limitata, iżda l-evidenza eżistenti ma żvelat l-ebda tħassib ġdid dwar is-sikurezza f'din il-popolazzjoni pedjatrika iżgħar fl-età. Matul il-perjodu kumulattiv ta' 24 xahar tal-istudju pJIA SC (perjodu qasir ta' 4 xhur flimkien ma' perjodu ta' estensjoni ta' 20 xahar), ġiet irrapportata frekwenza ogħla ta' infezzjonijiet fil-koorti ta' dawk bejn is-sentejn u l-ħames snin (87.0 %) meta mqabbla ma' dik irrapportata fil-koorti ta' dawk bejn is-6 u s-17-il sena (68.2 %). Dan kien dovut l-aktar minħabba infezzjonijiet mhux serji fl-apparat respiratorju ta' fuq fil-koorti ta' dawk bejn is-sentejn u l-ħames snin.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati effetti sekondarji suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Dożi sa 50 mg/kg ingħataw mingħajr sinjali ta' effett tossiku. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi u l-pazjent għandu jingħata trattament sintomatiku addattat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosuppressanti, immunosuppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA24

Abatacept huwa proteina tal-fużjoni li tikkonsisti mid-domain ekstraċellulari ta' l-antiġen 4 assoċjat mal-limfoċite T ċitotossika (CTLA-4) uman mqabbad ma' porzjon Fc modifikat ta' immunoglobulina umana G1 (IgG1) umana. Abatacept huwa magħmul permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti fiċ-ċelluli ta' l-ovarju tal-ħamster Ċiniż.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Abatacept selettivament jimmodula sinjal ko-stimulatorju ewlieni li huwa meħtieġ għal attivazjoni totali ta' limfoċiti-T li juru CD28. Attivazzjoni totali ta' limoċiti-T teħtieġ żewġ sinjali pprovduti minn ċelluli li fihom antiġen: ir-rikonoxximent ta' antigen speċifiku minn riċettur taċ-ċellula-T (sinjal 1) u t-tieni, sinjal li huwa ko-stimulatorju. Linja ko-stimulatorja maġġura tinvolvi li CD80 jaqbad ma' molekoli ta' CD86 fuq il-wiċċ ta' ċelluli li fihom antiġen għar-iċettur CD28 fuq il-limfoċiti T (sinjal 2). Abatacept selettivament jinibixxi din il-linja ta' ko-stimulazzjoni billi jaqbad speċifikament ma' CD80 u CD86. Studji indikaw li risponsi naïve għal limfoċiti-T huma iktar affetwati b'abatacept milli risponsi għal limfoċiti-T tal-memorja.

Studji *in vitro* u f'mudelli ta' l-annimali juru li abatacept jimmodula risponsi ta' antikorpi li huma dipendenti fuq limfoċiti-T u infjammazzjoni. *In vitro*, abatacept jattenwa l-attivazzjoni ta' limfociti-T umani kif ġie mkejjel bi tnaqqis fil-proliferazzjoni u produzzjoni ta' cytokines. Abatacept inaqqas il-produzzjoni ta' TNFα, interferon-γ, u interleukin-2 li huma speċifiċi għall-antiġen, mill-limfoċiti-T.

Effetti farmakodinamiċi

B'abatacept, ġie osservat tnaqqis fil-livelli fis-serum ta'riċetturi interleukin-2 solubuli, markatur ta' l-attivazzjoni tal- limfoċiti-T; interleukin-6 fis-serum, prodott ta' makrofaġi sinovjali attivati u sinoviċite simili għal fibroblast f'artrite tar-rewmatiżmu; fattur ta' rewmatojde, awto-antikorp magħmul miċ-ċelluli tal-plasma; u proteina C-reattiva, li tirreaġġixxi fil-fażi akuta ta' infjammazjoni. Barra minn hekk, il-livelli fis-serum ta' matrix metalloproteinases-3, li jipproduċi l-qerda tal-qarquċa u rimudellar tat-tessut, naqsu. Ġie osservat ukoll tnaqqis fit-TNFα fis-serum.

Effikaċja klinika u sigurtà f'adulti b'artrite rewmatojde

L-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept ġol-vini ġew ivvalutati fi provi kliniċi double-blind ikkontrollati bi plaċebo magħmulin fuq bażi każwali f'pazjenti adulti b'artrite tar-rewmatiżmu attiva ddijanjostikata skond il-kriterji tal-kulleġġ Amerikan tar-rewmatoloġija (ACR). Studji I, II, III, V u VI ħtieġu pazjenti li kellhom tal-inqas 12-il ġog fi stat teneru u 10 ġogi minfuħin fuq bażi każwali. Studju IV ma kellux bżonn ta' xi numru speċifiku ta' ġogi teneri jew minfuħin.

Fi studji I, II u V, l-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept meta mqabbla ma' plaċebo ġew ivvalutati f'pazjenti b'risponsi inadegwati għal methotrexate u li komplew fuq id-doża stabbli tagħhom ta' methotrexate. Barra minn hekk, studju V investiga s-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept jew infliximab meta mqabbla ma' plaċebo. Fi studju III, l-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept ġew ivvalutati f'pazjenti b'rispons mhux adegwat għal inibitur ta' TNF, bl-inibitur ta' TNF mwaqqfa qabel l-għażla fuq bażi każwali; DMARDs oħra ġew permessi. Studju IV ivvaluta primarjament is-sigurtà f'pazjenti b'artrite tar-rewmatiżmu attiva li ħtieġu intervent addizzjonali minkejja li kienu qegħdin fuq terapija b'DMARDs bijoloġiċi u/jew mhux bijoloġiċi; DMARDs kollha li kienu qed jintużaw meta l-pazjenti daħlu fl-istudju baqgħu jintużaw. Fi studju VI, l-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept kienu evalwati f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu methotrexate u li kienu pożittivi għal Fattur tar-Rewmatojde (RF) u/jew anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2 (Anti-CCP2), b'artrite rewmatojde bikrija u li tmermer (marda li damet ≤ sentejn) u li ġew magħżula b'mod każwali biex jirċievu abatacept flimkien ma'

methotrexate jew methotrexate flimkien ma' plaċebo. Studju SC-II investiga l-effikaċja u s-sigurtà relattiva ta' abatacept u adalimumab, it-tnejn mogħtija taħt il-ġilda mingħajr doża għolja tal-bidu ġol-vina u b'MTX fl-isfond, f'pazjenti b'RA attiva minn moderata sa severa u b'rispons inadegwat għal terapija b'MTX fil-passat. Fi studju SC-III, abatacept taħt il-ġilda ġie evalwat flimkien ma' methotrexate (MTX), jew bħala monoterapija ta' abatacept, u mqabbel ma' monoterapija ta' MTX fl-induzzjoni ta' remissjoni wara 12-il xahar ta' kura, u fl-induzzjoni tar-remissjoni wara 12-il xahar ta' kura, u ż-żamma possibbli ta' remissjoni mingħajr mediċina wara rtirar sħiħ tal-mediċina, f'pazjenti adulti li qatt ma ġew ikkurati b'MTX qabel, b'artrite rewmatojde attiva ħafna, bikrija (DAS28-CRP medju ta' 5.4, durata tas-sintomi medja inqas minn 6.7 xhur) b'fatturi ta' tbassir dgħajfin għal marda li tipprogressa malajr (eż., antikorpi tal-proteina antiċitrullinati [ACPA+], kif imkejjel skont assaġġ kontra CCP2, u/jew RF+, erożjonijiet fil-ġog fil-linja bażi).

Pazjenti ta' studju I ġew mifrudin fuq bażi każwali biex jirċievu abatacept 2 jew 10 mg/kg jew plaċebo għal 12-il xahar. Pazjenti ta' studju II, III, IV u VI ġew mifrudin fuq bażi każwali biex jirċievu doża fissa ta' bejn wieħed u ieħor 10 mg/kg ta' abatacept jew plaċebo għal 12 (studji II, IV u VI) jew 6 xhur (studju III). Id-doża ta' abatacept kienet 500 mg għall-pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 60 kg, 750 mg għall-pazjenti li kienu jiżnu 60 sa 100 kg, u 1,000 mg għall-pazjenti li kienu jiżnu iktar minn 100 kg. Pazjenti ta' studju V ġew mifrudin fuq bażi każwali biex jirċievu din l-istess doża fissa ta' abatacept jew 3 mg/kg infloximab jew plaċebo għal 6 xhur. Studju V kompla għal sitt xhur oħra fil-gruppi ta' abatacept u infliximab biss.

Studji I, II, III, IV, V, VI, SC-II u SC-III evalwaw 339, 638, 389, 1,441, 431, 509, 646 u 351 pazjent adult rispettivament.

<u>Rispons kliniku</u>

Rispons ACR
Il-perċentwali ta' pazjenti ttrattati b'abatacept li ġabu ACR ta' 20, 50 jew 70 rispons fi studju II (pazjenti b'rispons mhux adegwat għal methotrexate), fi studju III (pazjenti b'rispons mhux adegwat għal inibitur ta' TNF) u studju VI (pazjenti li qatt ma ġew ikkurati b'methotrexate) jidhru f'Tabella 3.

F'pazjenti ttrattati b'abatacept fi studji II u III, titjib fir-risponsi ta' ACR 20 li huwa statistikament sinifikattiv kontra l-plaċebo ġie osservat wara l-għoti ta' l-ewwel doża (jum 15), u dan it-titjib baqa' sinjifikanti għall-kumplament ta' l-istudji. Fi studju VI, ġie osservat titjib statistkament sinifikanti fir-rispons ta' ACR 20 f'pazjenti li kienu qed jiġu kkurati b'abatacept flimkien ma' methotexate meta mqabbel ma' methotrexate flimkien ma' plaċebo għal 29 jum, u dan baqa' jiġi sostnut matul il-perjodu tal-istudju. Fi studju II, 43% tal-pazjenti li ma laħqux risponsi ta' ACR 20 wara 6 xhur żviluppaw respons ta' ACR 20 fi tnax il-xahar.

Tabella 3: Risponsi kliniċi fi provi kkontrollati

	Perċentwali ta' pazjenti					
	Qatt ma Ħadu MTX		**Rispons mhux adegwat għal MTX**		**Rispons mhux adegwat għal Inibitur ta' TNF**	
	Studju VI		**Studju II**		**Studju III**	
Rata ta' Rispons	Abatacept[a] +MTX n = 256	Plaċebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Plaċebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Plaċebo +DMARDs[b] n = 133
ACR 20						
Jum 15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %
Xahar 3	64 %[††]	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %
Xahar 6	75 %[†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %
Xahar 12	76 %[‡]	62 %	73 %***	40 %	NA[d]	NA[d]

	Perċentwali ta' pazjenti					
	Qatt ma Ħadu MTX		Rispons mhux adegwat għal MTX		Rispons mhux adegwat għal Inibitur ta' TNF	
	Studju VI		Studju II		Studju III	
Rata ta' Rispons	Abatacept[a] +MTX n = 256	Plaċebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Plaċebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Plaċebo +DMARDs[b] n = 133
ACR 50						
Xahar 3	40 %‡	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %
Xahar 6	53 %‡	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %
Xahar 12	57 %‡	42 %	48 %***	18 %	NA[d]	NA[d]
ACR 70						
Xahar 3	19 %†	10 %	13 %***	3 %	6 %††	1 %
Xahar 6	32 %†	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %
Xahar 12	43 %‡	27 %	29 %***	6 %	NA[d]	NA[d]
Rispons Kliniku Maġġuri[c]	27 %‡	12 %	14 %***	2 %	NA[d]	NA[d]
Remissjoni DAS28-CRP[e]						
Xahar 6	28 %‡	15%	NA	NA	NA	NA
Xahar 12	41 %‡	23 %	NA	NA	NA	NA

* $p < 0.05$, abatacept vs. plaċebo.
** $p < 0.01$, abatacept vs. plaċebo.
*** $p < 0.001$, abatacept vs. plaċebo.
† $p < 0.01$, abatacept flimkien ma' MTX vs. MTX flimkien ma' placebo
‡ $p < 0.001$, abatacept flimkien ma' MTX vs. MTX flimkien ma' placebo
†† $p < 0.05$, abatacept flimkien ma' MTX vs. MTX flimkien ma' plaċebo
[a] Doża fissa li tqarreb 10 mg/kg (ara sezzjoni 4.2).
[b] Użu ta' DMARDs fl-istess waqt inkluda wieħed jew aktar minn dawn li ġejjin: methotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, deheb, u anakinra.
[c] Rispons kliniku maġġuri huwa definit bħala l-ilħuq ta' rispons ta' ACR 70 għal perijodu kontinwu ta' 6 xhur.
[d] Wara perjodu ta' sitt xhur, il-pazjenti ngħataw l-opportunità li jidħlu fi studju open-label.
[e] DAS28-CRP Remissjoni hi mfissra bħala punteġġ ta' < 2.6 ta' DAS28-CRP

Fl-estensjoni ta' studji I, II, III u VI open-label, ġew osservati risponsi sostenibbli u durabbli ta' ACR 20, 50 u 70 sa 7 snin, 5 snin, 5 snin, u sentejn rispettivament, ta' trattament b'abatacept. Fi studju I, risponsi ta' ACR ġew evalwati sa 7 snin fi 43 pazjent b'rispons ta' 72 % għal ACR 20, rispons ta' 58 % għal ACR 50, rispons ta' 44 % għal ACR 70. Fi studju II, ir-risponsi ta' ACR ġew evalwati wara 5 snin f'270 pazjent b'rispons ta' 84 % għal ACR 20, rispons ta' 61 % għal ACR 50, rispons ta' 40 % għal ACR 70. Fi studju III, risponsi ta' ACR ġew evalwati wara 5 snin f'91 pazjent b'rispons ta' 74 % għal ACR 20, rispons ta' 51 % għal ACR 50, u rispons ta' 23 % għal ACR 70. Fi studju VI, risponsi għal ACR kienu evalwati wara sentejn f'232 pazjent b'85 % ta' risponsi għal ACR 20, 74 % rispons għal ACR 50 u 54 % rispons għal ACR 70.

B'abatacept kien hemm iktar titjib meta tqabbel ma' plaċebo f'miżuri oħra ta' l-attività tal-marda ta' l-artrite tar-rewmatiżmu li ma ġewx inklużi fil-kriterji ta' rispons ta' l-ACR, bħal ebusija ta' filgħodu.

Rispons DAS28
L-attività tal-marda ġiet ivvalutata wkoll bl-użu ta' Skor ta' l-Attività tal-Marda 28 (DAS 28 ESR). Kien hemm titjib sinifikanti ta' DAS fi studji II, III, V u VI meta mqabbel ma' plaċebo jew komparatur.

Fi studju VI, li kien jinkludi adulti biss, proporzjon sinifikanti ogħla ta' pazjenti fil-grupp ta' abatacept flimkien ma' methotrexate (41 %) laħaq remissjoni skont kif imfissra b'DAS28 (CRP) (punteġġ ta' < 2.6) meta mqabbel mal-grupp ta' methotrexate flimkien mal-plaċebo (23 %) fis-sena 1. Ir-rispons wara sena 1 fil-grupp ta' abatacept baqa' jiġi sostnut tul it-tieni sena.

Fis-sottostudju ta' studju VI, pazjenti li kienu kisbu perjodu bla mard wara sentejn (DAS 28 ESR < 2.6) u wara mill-inqas sena ta' kura b'abatacept fi studju VI, kienu eliġibbli biex jidħlu f'sottostudju. Fis-sottostudju, 108 persunaa ntagħżlu b'mod każwali 1:1 b'mod double-blind biex jirċievu abatacept f'dożi li joqorbu 10 mg/kg (ABA 10) jew 5 mg/kg (ABA 5). Wara sena ta' kura, iż-żamma tal-perjodu bla mard ġiet evalwata bir-rikaduta tal-marda. Il-ħin għal u l-proporzjon ta' pazjenti bir-rikaduta tal-marda osservata bejn iż-żewġ gruppi kienu simili.

Studju V: abatacept jew infliximab kontra plaċebo
Sar studju fuq bażi każwali, double-blind biex jivvaluta s-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept jew infliximab kontra l-plaċebo f'pazjenti li ma kellhomx rispons adegwat għal methotrexate (studju V). Ir-riżultat primarju kien bidla medja fl-attività tal-marda f'pazjenti ttrattati b'abatacept meta mqabbel ma' dawk ttrattati bi plaċebo wara 6 xhur b'valutazzjoni sussegwenti double blind tas-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept u infliximab wara 12-il xahar. Titjib ikbar (p < 0.001) f'DAS28 ġie osservat b'abatacept u b'infliximab meta mqabbla ma' plaċebo wara 6 xhur fil-porzjon ta' l-istudju kkontrollat minn plaċebo; ir-riżultati bejn il-gruppi ta' abatacept u infliximab kienu simili. Ir-risponsi ta' ACR fi studju V kienu konsistenti ma'l-iskor ta' DAS28. Ġie osservat aktar titjib wara 12-il xahar b'abatacept. Wara 6 xhur, l-inċidenza ta' AE ta' infezzjonijiet kienu 48.1 % (75), 52.1 % (86), u 51.8 % (57) u l-inċidenza ta' AE serja ta' infezzjonijiet kienet 1.3 % (2), 4.2 % (7), u 2.7 % (3) għal abatacept, infliximab u gruppi ta' plaċebo rispettivament. Wara 12-il xahar, l-inċidenza ta' AE ta' infezzjonijiet kienet 59.6 % (93), 68.5 % (113), u l-inċidenza ta' AE serja ta' infezzjonijiet kienet 1.9 % (3) u 8.5 % (14) għall-gruppi ta' abatacept u infliximab, rispettivament. Il-perjodu tal-istudju open label pprovda evalwazzjoni tal-mod ta' ħidma ta' abatacept li jsostni l-effikaċja għal individwi li ġew magħżula b'mod każwali biex jieħdu abatacept u r-rispons ta' effikaċja ta' dawk l-individwi li l-kura tagħhom inqalbet għal abatacept wara kura b'infliximab. It-tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġ medju ta' DAS28 f'Jum 365 (-3.06) ġie sostnut sa Jum 729 (-3.34) f'dawk il-pazjenti li komplew jirċievu abatacept. F'dawk il-pazjenti li fil-bidu kienu jirċievu infliximab u mbagħad qalbu għal abatacept, it-tnaqqis fil-punteġġ medju ta' DAS28 mil-linja bażi kien ta' 3.29 f'Jum 729 u 2.48 f'Jum 365.

Studju SC-II: abatacept kontra adalimumab
Twettaq studju ta' non-inferjorità, li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, single (investigatur)-blinded, biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept mogħti taħt il-ġilda (SC) kull ġimgħa mingħajr doża għolja tal-bidu ta' abatacept mogħti ġol-vina (IV), mqabbel ma' adalimumab mogħti taħt il-ġilda kull ġimagħtejn, it-tnejn b'MTX fl-isfond, f'pazjenti b'rispons inadegwat għal methotrexate (Studju SC-II). Il-punt aħħari primarju wera noninferjorità (marġni definit minn qabel ta' 12 %) ta' rispons ACR 20 wara 12-il xahar ta' kura, 64.8 % (206/318) għall-grupp ta' abatacept SC u 63.4 % (208/328) għall-grupp ta' adalimumab SC; id-differenza fil-kura kienet ta' 1.8 % [95 % intervall ta' fiduċja (CI): -5.6, 9,2 [sic: 9.2]], b'risponsi komparabbli matul il-perjodu kollu ta' 24 xahar. Il-valuri rispettivi għal ACR 20 wara 24 xahar kienu 59.7 % (190/318) għall-grupp ta' abatacept SC u 60.1 % (197/328) għall-grupp ta' adalimumab SC. Il-valuri rispettivi għal ACR 50 u ACR 70 wara 12 u 24 xahar kienu konsistenti u simili għal abatacept u adalimumab. It-tibdil medju aġġustat (standard error; SE) mil-linja bażi f'DAS28-CRP kien -2.35 (SE 0.08) [95 % CI: -2.51, -2.19] u -2.33 (SE 0.08) [95 % CI: -2.50, -2.17] fil-grupp ta' abatacept SC u fil-grupp ta' adalimumab, rispettivament, wara 24 xahar, b'tibdil simili maż-żmien. Wara 24 xahar, 50.6 % (127/251) [95 % CI: 44.4, 56.8] ta' pazjenti fil-grupp ta' abatacept u 53.3 % (130/244) [95 % CI: 47.0, 59.5] ta' pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kisbu DAS28 < 2.6. Titjib mil-linja bażi kif imkejjel minn HAQ-DI wara 24 xahar u maż-żmien kien simili wkoll bejn abatacept SC u adalimumab SC.

Evalwazzjonijiet tas-sigurtà u l-ħsara strutturali saru wara sena u sentejn. Il-profil tas-sigurtà globali fir-rigward ta' reazzjonijiet avversi kien simili bejn iż-żewġ gruppi fuq perjodu ta' 24 xahar. Wara 24 xahar, reazzjonijiet avversi ġew irrappurtati f'41.5 % (132/318) u 50 % (164/328) tal-pazjenti kkurati b'abatacept u adalimumab. Reazzjonijiet avversi serji ġew irrappurtati fi 3.5 % (11/318) u 6.1 % (20/328) tal-grupp rispettiv. Wara 24 xahar, 20.8 % (66/318) tal-pazjenti fuq abatacept u 25.3 % (83/328) fil-grupp ta' adalimumab kienu waqqfu l-kura.

F'SC-II, infezzjonijiet serji ġew irrappurtati fi 3.8 % (12/318) tal-pazjenti kkurati b'abatacept SC kull ġimgħa, li l-ebda waħda minnhom ma wasslet għal twaqqif u f'5.8 % (19/328) tal-pazjenti kkurati b'adalimumab SC kull ġimagħtejn, li wasslu għal 9 pazjenti li waqqfu l-kura f'perjodu ta' 24 xahar.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni kienet ta' 3.8 % (12/318) u 9.1 % (30/328) wara 12-il xahar (p = 0.006) u 4.1% (13/318) u 10.4 % (34/328) wara 24 xahar għal abatacept SC u adalimumab SC, rispettivament. Fuq il-perjodu tal-istudju ta' sentejn, 3.8 % (12/318) u 1.5 % (5/328) tal-pazjenti kkurati b'abatacept SC u adalimumab SC rispettivament, irrappurtataw disturbi awtoimmuni minn ħfief sa moderati fis-severità (eż., psorjażi, il-fenomenu ta' Raynaud, eritema nodosum).

Studju SC-III: Induzzjoni ta' remissjoni f'pazjenti RA li qatt ma ġew ikkurati b'methotrexate qabel
Studju li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali u double-blinded evalwa abatacept SC f'kombinament ma' methotrexate (abatacept + MTX), monoterapija ta' abatacept SC, jew monoterapija ta' methotrexate (grupp MTX) fl-induzzjoni tar-remissjoni wara 12-il xahar ta' kura, u ż-żamma ta' remissjoni mingħajr mediċina wara rtirar sħiħ tal-mediċina f'pazjenti adulti li qatt ma ġew ikkurati b'MTX qabel, b'artrite rewmatojde attiva ħafna, bikrija b'fatturi ta' tbassir dgħajfin. L-irtirar sħiħ tal-mediċina wassal għat-telf tar-remissjoni (ritorn għall-attività tal-marda) fit-tliet fergħat kollha tal-kura (abatacept ma' methotrexate, abatacept jew methotrexate waħdu) f'maġġoranza tal-pazjenti (Tabella 4).

Tabella 4: Rati ta' remmissjoni fit-tmiem tal-kura bil-mediċina u fażijiet tal-irtirar tal-mediċina fi studju SC-III

Numru ta' pazjenti	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proporzjon ta' pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali bl-induzzjoni ta' remissjoni wara 12-il xahar ta' kura			
Remissjoni ta' DAS28[a]	60.9 %	45.2 %	42.5 %
Proporzjon ta' Probabbiltà (95 % CI) vs. MTX	2.01 (1.18, 3.43)	N/A	0.92 (0.55, 1.57)
Valur P	0.010	N/A	N/A
Remissjoni Klinika ta' SDAI[b]	42.0 %	25.0 %	29.3 %
Stima ta' Differenza (95 % CI) vs. MTX	17.02 (4.30, 29.73)	N/A	4.31 (-7.98, 16.61)
Remissjoni Klinika Boolean	37.0 %	22.4 %	26.7 %
Stima ta' Differenza (95 % CI) vs. MTX	14.56 (2.19, 26.94)	N/A	4.31 (-7.62, 16.24)

Numru ta' pazjenti	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proporzjon ta' pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali f'remissjoni wara 12-il xahar u 18-il xahar (6 xhur ta' rtirar sħiħ tal-mediċina)			
Remissjoni ta' DAS28 [a]	14.8 %	7.8 %	12.4 %
Proporzjon ta' Probabbiltà (95 % CI) vs. MTX	2.51 (1.02, 6.18)	N/A	2.04 (0.81, 5.14)
Valur P	0.045	N/A	N/A

[a] Remissjoni definita minn DAS28 (DAS28-CRP < 2.6)
[b] Kriterju ta' SDAI (SDAI ≤ 3.3)

F'SC-III il-profili tas-sigurtà tat-tliet gruppi ta' kura (abatacept + MTX, monoterapij abatacept, grupp MTX) kienu simili b'mod ġenerali. Waqt il-perjodu tal-kura ta' 12-il xahar, ir-reazzjonijiet avversi kienu rrapportati f'44.5 % (53/119), 41.4 % (48/116), u 44.0 % (51/116) u reazzjonijiet avversi serji kienu rrapportati f'2.5 % (3/119), 2.6% (3/116) u 0.9% (1/116) ta' pazjenti kkurati fit-tliet gruppi ta' kura, rispettivament. Infezzjonijiet serji kienu rrapportati fi 0.8 % (1/119), 3.4 % (4/116) u 0 % (0/116) tal-pazjenti.

Rispons radjografiku

Ħsara strutturali fil-ġogi ġiet ivvalutata radjografikament fuq perijodu ta' sentejn fi studji II u VI. Ir-riżultati ġew imkejla bl-użu ta' Genant-modified total Sharp score (TSS) u l-komponenti tiegħu, l-iskor ta' erożjoni u l-iskor tat-tidjiq ta' l-ispazju bejn il-ġogi (JSN).

Fi studju II, il-medja ta' TSS fil-linja bażi kienet ta' 31.7 f'pazjenti ttrattati b'abatacept u 33.4 f'pazjenti ttrattati bi plaċebo. Abatacept/methotrexate naqqas ir-rata ta' progressjoni tal-ħsara strutturali meta mqabbel ma' plaċebo/methotrexate wara 12-il xahar ta' trattament hekk kif muri fit-Tabella 5. Ir-rata ta' progressjoni tal-ħsara strutturali fis-sena 2 kienet ferm inqas minn dik f'sena 1 għal pazjenti mogħtija abatacept fuq bażi każwali (p < 0.0001). Individwi li kienu ser jipparteċipaw fl-estensjoni ta' perjodu fuq żmien twil wara sena ta' trattament double-blind, ilkoll irċevew kura b'abaracept u l-progressjoni radjografika ġiet mistħarrġa sa sena 5. Id-dejta kienet analizzata f'analiżi kif osservat fejn intużat il-bidla medja fil-punteġġ totali mill-aħħar viżta annwali. Il-bidla medja kienet, 0.41 u 0.74 minn sena 1 sa sena 2 (n = 290, 130), 0.37 u 0.68 minn sena 2 sa sena 3 (n = 293, 130). 0.34 u 0.43 minn sena 3 sa sena 4 (n = 290, 128) u l-bidla kienet 0.26 u 0.29 (n-233, 114) minn sena 4 sa sena 5 għal pazjenti oriġinarjament magħżula b'mod każwali biex jirċievu abatacept flimkien ma' MTX u plaċebo flimkien ma' MTX rispettivament.

Tabella 5: Tibdil radjografiku medju fuq 12-il xahar fi studju II

Parametru	Abatacept/MTX n = 391	Plaċebo/MTX n = 195	Valur-P[a]
Skor Sharp Totali	1.21	2.32	0.012
Skor ta' l-Erożjoni	0.63	1.14	0.029
Skor ta' JSN	0.58	1.18	0.009

[a] Ibbażat fuq analiżi mhux parametrika.

Fi studju VI, il-bidla medja f'TSS wara 12-il xahar kienet inqas b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b'abatacept flimkien ma' methotrexate meta mqabbla ma' dawk ikkurati b'methotrexate flimkien mal-plaċebo. Wara 12-il xahar 61 % (148/242) tal-pazjenti kkurati b'abatacept flimkien ma' methotrexate u 53 % (128/242) tal-pazjenti kkurati b'methotrexate flimkien ma' plaċebo ma kellhomx progressjoni (TSS ≤ 0). Il-progressjoni ta' ħsara strutturali kienet inqas f'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament kontinwu b'abatacept flimkien ma' methotrexate (għal 24 xahar) meta mqabbla ma' pazjenti li fil-bidu rċivew methotrexate flimkien ma' plaċebo (għal 12-il xahar) u wara qalbu għal fuq abatacept flimkien

ma' methotrexate fit-12-il xahar ta' wara. Fost il-pazjenti li daħlu fil-perjodu open label għal 12-il xahar, 59 % (125/213) tal-pazjenti li rċivew it-trattament ta' abatacept flimkien ma' methotrexate u 48% (92/192) tal-pazjenti li inizjalment irċivew methotrexate u wara qalbu għal kombinazzjoni ma' abatacept ma kellhomx progressjoni.

Fi studju SC-III, il-ħsara strutturali fuq il-ġogi kienet ivvalutata bl-MRI. Il-grupp ta' abatacept + MTX kellu inqas progress fil-ħsara strutturali meta mqabbel mal-grupp ta' MTX kif rifless mid-differenza medja tal-kura tal-grupp ta' abatacept + MTX kontra l-grupp ta' MTX (Tabella 6).

Tabella 6: Valutazzjoni strutturali u infjammatorja tal-MRI fi studju SC-III

Differenza Medja tal-Kura bejn Abatacept SC + MTX vs. MTX fi 12-il Xahar (95 % CI)*	
Punteġġ tal-Erożjoni tal-MRI	-1.22 (-2.20, -0.25)
Punteġġ tal-Ostejite tal-MRI/Edema tal-Għadam	-1.43 (-2.68, -0.18)
Punteġġ tas-Sinovite tal-MRI	-1.60 (-2.42, -0.78)

* n = 119 għal Abatacept SC + MTX; n = 116 għall-MTX

Rispons ta' funzjoni fiżika

It-titjib fil-funzjoni fiżika ġie mkejjel bl-Indiċi tad-Disabilità tal-Kwestjonarju dwar il-Valutazzjoni tas-Saħħa (HAQ-DI) fi studji II, III, IV, V, u VI u HAQ-DI modifikat fi studju I. Ir-riżultati minn studji II, III u IV jidhru f'Tabella 7.

Tabella 7: Titjib fil-funzjoni fiżika fi provi kkontrollati bi plaċebo

	Qatt ma Ħadu Methotrexate		Rispons mhux adegwat għal Methotrexate		Rispons mhux adegwat għal Inibitur ta' TNF	
	Studju VI		Studju II		Studju III	
Indiċi ta' Diżabilità ta' HAQ[c]	Abatacept[a] +MTX	Plaċebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Plaċebo +MTX	Abatacept[a] +DMARDs[b]	Plaċebo +DMARDs[b]
Linja Bażi (Medja)	1.7 (n = 254)	1.7 (n = 251)	1.69 (n = 422)	1.69 (n = 212)	1.83 (n = 249)	1.82 (n = 130)
Titjib Medju mil-Linja Bażi						
Xahar 6	0.85 (n = 250)	0.68 (n = 249)	0.59*** (n = 420)	0.40 (n = 211)	0.45*** (n = 249)	0.11 (n = 130)
Xahar 12	0.96 (n = 254)	0.76 (n = 251)	0.66*** (n = 422)	0.37 (n = 212)	NA[e]	NA[e]
Proporzjon ta' pazjenti b'titjib klinikament sinifikattiv[d]						
Xahar 6	72 %[†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Xahar 12	72 %[†]	62 %	64 %***	39 %	NA[e]	NA[e]

*** $p < 0.001$, abatacept vs. plaċebo.
[†] $p < 0.05$, abatacept flimkien ma' MTX vs MTX flimkien ma' placebo
[a] Doża fissa ta' bejn wieħed u ieħor 10 mg/kg (ara sezzjoni 4.2).

[b] Użu ta' DMARDs fl-istess waqt inkluda wieħed jew aktar minn dawn li ġejjin: methotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, deheb, u anakinra.
[c] Kwestjonarju dwar il-Valutazzjoni tas-Saħħa; 0 = l-aħjar, 3 = l-agħar; 20 mistoqsija; 8 kategoriji: tbiddil u kura personali, qawmien, ikel, mixi, iġjene, ilħuq, qbid u attivitajiet.
[d] Tnaqqis f'HAQ-DI ta' ≥ 0.3 unità mil-linja bażi.
[e] Wara 6 xhur, pazjenti ngħataw l-opportunità li jidħlu fi studju open label.

Fi studju II, fost pazjenti b'titjib klinikament sinifikattiv wara 12-il xahar, 88 % żammew ir-rispons fit-18-il xahar, u 85 % żammew ir-rispons sa 24 xahar. Waqt il-perjodi open-label ta' studji I, II, III, u IV it-titjib fil-funzjoni fiżika nżamm sa 7 snin, 5 snin, 5 snin u sentejn, rispettivament.

Fi studju SC-III, il-proporzjon ta' individwi b'rispons tal-HAQ bħala kejl ta' titjib klinikament sinifikanti fil-funzjoni fiżika (it-tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġ ta' HAQ-DI ta' > 0.3) kien akbar għall-grupp ta' abatacept + MTX vs il-grupp tal-MTX f'xahar 12 (65.5 % vs 44.0 %, rispettivament; id-differenza fil-kura vs il-grupp tal-MTX ta' 21.6 % [95 % CI: 8.3, 34.9]).

Riżultati relatati mas-saħħa u mal-kwalità tal-ħajja

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa ġiet ivvalutata bil-kwestjonarju SF-36 fis-6 xahar fi studji I, II u III u fit-12-il xahar fi studji I u II. F'dawn l-istudji, it-titjib klinikament u statistikament sinifikattiv ġie osservat fil-grupp ta' abatacept meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo fit-8 oqsma kollha tal-SF-36 (4 oqsma fiżiċi: funzjoni fiżika, rwol fiżiku, uġigħ fil-ġisem, saħħa b'mod ġenerali; u 4 oqsma mentali: vitalità, funzjoni soċjali, rwol emozzjonali, saħħa mentali), kif ukoll is-Sommarju tal-Komponent Fiżiku (Physical Component Summary – PCS) u s-Sommarju tal-Komponent Mentali (Mental Component Summary – MCS). Fi studju VI, titjib kien osservat wara 12-il xahar fil-grupp ta' abatacept flimkien ma' methotrexate meta mqabbel mal-grupp ta' methotrexate flimkien mal-plaċebo kemm fil-PCS u MCS, u baqa' jiġi sostnut għal sentejn.

Studju VII: Is-sigurta ta' abatacept f'pazjenti bi jew mingħajr washout minn terapija li ngħatat qabel ta' inibitur ta' TNF

Studju open label dwar abatacept fi sfond mhux bijoloġiku ta' DMARDs sar fuq pazjenti li għandhom artrite rewmatojde attiva li ma kellhomx rispons xieraq bit-terapija li ngħatat qabel (washout għal tal-anqas xahrejn: n = 449) jew attwali (ebda perjodu ta' washout, n = 597) għal terapija b'inibitur ta' TNF (studju VII). L-ewwel riżultati, inċidenzi ta' każijiet avversi, każijiet avversi serji u waqfien minħabba kazijiet avversi matul 6 xhur ta' kura, kienu simili bejn dawk li kienu utenti qabel u attwali ta' inibituri ta' TNF meta sar ir-reklutaġġ, bħalma kienet il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji.

Effikaċja klinika u sigurtà f'adulti b'artrite psorjatika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept ġew ivvalutati f'żewġ provi kliniċi randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi plaċebo (studji PsA-I u PsA-II) f'pazjenti adulti, ta' età ta' 18-il sena jew aktar. Il-pazjenti kellhom PsA attiva (≥ 3 ġogi minfuħin u ≥ 3 ġogi teneri) minkejja kura preċedenti b'terapija b'DMARD u kellhom leżjoni tal-ġilda psorjatika waħda li kkwalifikat ta' dijametru ta' tal-inqas 2 cm.

Fi studju PsA-I, 170 pazjent irċivew plaċebo jew abatacept ġol-vini f'jum 1, 15, 29, imbagħad kull 28 jum wara dak il-perjodu b'mod double blind għal 24 ġimgħa, segwit minn abatacept open-label 10 mg/kg ġol-vini kull 28 jum. Il-pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu plaċebo jew abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, jew żewġ dożi ta' 30 mg/kg segwit minn 10 mg/kg, mingħajr ma nqabżu għal 24 ġimgħa, segwit minn abatacept open-label 10 mg/kg fix-xahar ġol-vini kull xahar. Il-pazjenti tħallew jirċievu dożi stabbli ta' methotrexate konkomitanti, kortikosterojdi ta' dożi baxxi (ekwivalenti għal ≤ 10 mg ta' prednisone) u/jew NSAIDs matul il-prova.

Fi studju PsA-II, 424 pazjent ġew randomizzati 1:1 biex jirċievu b'mod double-blind dożi fil-ġimgħa ta' plaċebo taħt il-ġildajew abatacept 125 mg mingħajr doża għolja tal-bidu għal 24 ġimgħa, segwiti minn abatacept open-label 125 mg taħt il-ġilda fil-ġimgħa. Il-pazjenti tħallew jirċievu dożi stabbli ta' methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine konkomitanti, kortikosterojdi ta' dożi baxxi (ekwivalenti għal ≤ 10 mg ta' prednisone) u/jew NSAIDs matul il-prova. Il-pazjenti li ma kinux

kisbu tal-inqas titjib ta' 20 % mil-linja bażi fl-għadd tal-ġogi minfuħin jew teneri tagħhom sa ġimgħa 16 qabżu għal abatacept open-label 125 mg taħt il-ġilda fil-ġimgħa.

Il-punt aħħari primarju għal kemm PsA-I u PsA-II kien il-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' ACR 20 f'Ġimgħa 24 (jum 169).

Rispons Kliniku

Sinjali u sintomi
Il-perċentwali ta' pazjenti li ġabu ACR ta' 20, 50 jew 70 rispons bid-doża rakkomandata ta' abatacept fi studji PsA-I (10 mg/kg ġol-vini) u PsA-II (125 mg taħt il-ġilda) huma ppreżentati fit-Tabella 8 ta' hawn taħt.

Tabella 8: Proporzjon ta' pazjenti b'risponsi ta' ACR f'ġimgħa 24 fi studji PsA-I u PsA-II

	PsA-I[a]			PsA-II[b,c]		
	Abatacept 10 mg/kg IV N = 40	**Plaċebo N = 42**	**Stima ta' differenza (95 % CI)**	**Abatacept 125 mg SC N = 213**	**Plaċebo N = 211**	**Stima ta' differenza (95 % CI)**
ACR 20	47.5 %*	19.0 %	28.7 (9.4, 48.0)	39.4 %*	22.3 %	17.2 (8.7, 25.6)
ACR 50	25.0 %	2.4 %	22.7 (8.6, 36.9)	19.2 %	12.3 %	6.9 (0.1, 13.7)
ACR 70	12.5 %	0%	12.5 (2.3, 22.7)	10.3 %	6.6 %	3.7 (-1.5, 8.9)

* $p < 0.05$ kontra plaċebo, il-valuri p ma ġewx ivvalutati għal ACR 50 u ACR 70.
[a] 37 % tal-pazjenti ġew ikkurati qabel b'inibitur ta' TNF.
[b] 61 % tal-pazjenti ġew ikkurati qabel b'inibitur ta' TNF.
[c] Il-pazjenti li kellhom titjib ta' inqas minn 20 % fl-għadd ta' ġogi teneri jew minfħun f'Ġimgħa 16 issodisfaw il-kriterji li jaqbżu u ġew ikkunsidrati bħala li ma kinux irrispondew.

Proporzjon ferm ogħla ta' pazjenti ġabu rispons ta' ACR 20 wara l-kura b' abatacept 10 mg/kg ġol-vini f'PsA-I jew 125 mg taħt il-ġilda f'PsA-II meta mqabbel ma' plaċebo f'Ġimgħa 24 fil-popolazzjonijiet ta' studju globali. Ġew osservati risponsi ta' ACR 20 ogħla b'abatacept vs plaċebo irrispettivament mill-kura b'inibitur ta' TNF ta' qabel fiż-żewġ studji. Fl-istudju iżgħar PsA-I, ir-risponsi ta' ACR 20 b'abatacept 10 mg/kg ġol-vini vs plaċebo f'pazjenti li ma kellhomx esperjenza ta' inibitur ta' TNF kienu ta' 55.6 % vs 20.0 %, rispettivament, u f'pazjenti li kellhom esperjenza ta' inibitur ta' TNF kienu ta' 30.8 % vs 16.7 %, rispettivament. Fl-istudju PsA-II, ir-risponsi ta' ACR 20 b'abatacept 125 mg taħt il-ġilda vs plaċebo f'pazjenti li ma kellhomx esperjenza ta' inibitur ta' TNF kienu ta' 44.0 % vs 22.2 %, rispettivament (21.9 [8.3, 35.6], stima ta' differenza [95 % CI]), u f'pazjenti li kellhom esperjenza ta' inibitur ta' TNF kienu ta' 36.4 % vs 22.3 %, rispettivament (14.0 [3.3, 24.8], stima ta' differenza [95 % CI]).

Fi studju PsA-II, dehru risponsi ta' ACR 20 ogħla b'abatacept 125 mg taħt il-ġilda vs. plaċebo irrispettivament minn kura b'DMARD mhux bijoloġika konkomitanti. Ir-risponsi ta' ACR 20 b'abatacept 125 mg taħt il-ġilda vs. plaċebo f'pazjenti li ma użawx DMARDs mhux bijoloġiċi kienu ta' 27.3 % vs 12.1 %, rispettivament, (15.15 [1.83, 28.47], stima ta' differenza [95 % CI]), u f'pazjenti li kienu użaw DMARDs mhux bijoloġiċi kienu ta' 44.9 % vs 26.9 %, rispettivament, (18.00 [7.20, 28.81], stima ta' differenza [95 % CI]). Ir-risponsi kliniċi nżammu jew komplew jitjiebu sa sena fi studji PsA-I u PsA-II.

Rispons strutturali

Fi studju PsA-II, il-proporzjon ta' pazjenti li ma jipprogressawx radjografiċi (bidla ta' ≤ 0 mil-linja bażi) f'SHS totali modifikati mill-PsA fuq ir-raġġi X f'Ġimgħa 24 kien akbar b'abatacept 125 mg taħt il-ġilda (42.7 %) milli bi plaċebo (32.7 %) (10.0 [1.0, 19.1], stima ta' differenza [95% CI]).

Rispons ta' Funzjoni Fiżika

Fi studju PsA-I, il-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥ 0.30 mil-linja bażi fil-punteġġ ta' HAQ-DI kien ta' 45.0 % b'abatacept ġol-vini vs 19.0 % bi plaċebo (26.1 [6.8, 45.5], stima ta' differenza [95 % CI]) f'Ġimgħa 24. Fi studju PsA-II, il-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis ta' tal-inqas ≥ 0.35 mil-linja bażi f'HAQ-DI kien ta' 31.0 % b'abatacept vs 23.7 % bi plaċebo (7.2 [-1.1, 15.6], stima ta' differenza [95 % CI]. It-titjib fil-punteġġi ta' HAQ-D1 inżamm jew tjieb sa sena b'kura b'abatecept li baqgħet għaddejja kemm fl-istudju PsA-I kif ukoll fl-istudju PsA-II.

Ma deher l-ebda tibdil sinifikanti fil-punteġġi ta' PASI b'kura b'abatacept matul il-perjodu double-blind ta' 24 ġimgħa. Il-pazjenti li daħlu fiż-żewġ studji PsA kellhom psorjasi ħafifa sa moderata b'punteġġi ta' PASI medjani ta' 8.6 f'PsA-I u 4.5 f'PsA-II. Fl-istudju PsA-I, il-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' PASI 50 kien ta' 28.6 % b'abatacept vs. 14.3 % bi placebo (14.3 [-15.3, 43.9], stima ta' differenza [95 % CI]), u l-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' PASI 75 kien ta' 14.3 % b'abatacept vs. 4.8 % bi placebo (9.5 [-13.0, 32.0], stima ta' differenza [95 % CI]). Fl-istudju PsA-II, il-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' PASI 50 kien ta' 26.7 % b'abatacept vs. 19.6 % bi placebo (7.3 [-2.2, 16.7], stima ta' differenza [95 % CI]), u l-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' PASI 75 kien ta' 16.4 % b'abatacept vs. 10.1 % bi placebo (6.4 [-1.3, 14.1], stima ta' differenza [95 % CI]).

Popolazzjoni pedjatrika b'artrite idjopatika ġovanili poliartikulari

Tfal u adolexxenti b'pJIA attiva minn moderata sa severa, b'etajiet ta' bejn 6 snin sa 17-il sena li jkollhom rispons inadegwat jew intolleranza għal mill-inqas DMARD waħda, li setgħet tinkludi sustanzi bijoloġiċi, kienu mgħażula għall-istudju. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept ġol-vini kienu evalwati fi studju li kien maqsum fi tliet partijiet. Perjodu A kien perjodu inizjali tal-bidu ta' 4 xhur, open label li kien maħsub biex jinduċi rispons għal ACR Pedi 30. Pazjenti li kisbu mill-inqas rispons ACR Pedi 30 fit-tmiem ta' Perjodu A, intgħażlu b'mod każwali fil-fażi double-blind, meta kien hemm effetti meta persuna tieqaf tieħu l-mediċina (Perjodu B), u rċivew jew abatacept jew plaċebo għal 6 xhur jew sakemm kien hemm aggravament tal-marda pJIA, kif definit fl-istudju. Ħlief jekk kienu waqfu minħabba raġunijiet ta' sigurtà, il-pazjenti kollha li temmew, jew li kellhom aggravament matul Perjodu B, jew li ma kinux irrispondew f'Perjodu A, ġew offruti li jipparteċipaw f'Perjodu Ċ, l-estensjoni open label li analizza s-sigurtà u l-effikaċja fuq perijodu ta' tul ta' żmien.

F'Perjodu A, il-pazjenti kollha rċivew 10 mg/kg ta' abatacept f'jiem 1, 15, 29, 57 u 85 u kienu evalwati f'jum 113. Matul perjodu A, 74 % kienu qed jieħdu methotrexate (medja tad-doża meta daħlu fl-istudju, 13.2 mg/m^2/ġimgħa), u għaldaqstant, 26 % tal-pazjenti rċivew abatacept waħdu f'Perjodu A. Mill-190 tal-pazjenti li daħlu fl-istudju, 57 (30 %) kienu kkurati b'terapija inibitur ta' TNF fil-passat.

Dawk li rrispondew għal ACR Pedi 30 fit-tmiem ta' Perjodu A ntgħażlu b'mod każwali f'Perjodu B, il-fażi double-blind u bl-effetti meta persuna tieqaf tieħu l-mediċina, biex jirċievu jew abatacept jew plaċebo għal 6 xhur jew sakemm JIA jmur għall-agħar.

Aggravament kien definit bħala:
- aggravament ta' ≥ 30 % f'mill-inqas 3 mis-6 varjabbli tas-sett prinċipali ta' pJIA
- titjib ta' ≥ 30 % f'mhux iktar minn 1 mis-6 varjabbli tas-sett prinċipali ta' pJIA
- aggravament ta' ≥ 2 ċm (possibbli sa 10 ċm) irid ikun preżenti jekk l-Evalwazzjoni Globali tat-Tabib jew tal-Ġenitur tkun intużat biex tiddefinixxi aggravament
- aggravament f'≥ 2 ġogi jrid ikun preżenti jekk in-numru ta' ġogi attivi jew ġogi b'medda limitata ta' moviment ikun intuża biex jiddefinixxi aggravament

Il-pazjenti li pparteċipaw fil-prova kellhom medja ta' 12.4 snin b'medja tat-tul ta' żmien tal-marda ta' 4.4 snin. Huma kellhom marda attiva, bil-medja fil-linja bażi tal-għadd ta' ġogi attivi ta' 16 u medja tan-numru ta' ġogi b'telf ta' moviment ta' 16; u livelli għolja ta' proteina reattiva-Ċ (CRP) (medja, 3.2 mg/dL) u ESRs (medja, 32 mm/siegħa). Is-sottotipi tal-pJIA tagħhom fil-bidu tal-marda kienu: oligoartikulari (16 %), poliartikulari (64 %; 20 % tat-total kienu pożittivi għall-fattur rewmatiku), u sistemiċi (20 %).

Mill-190 pazjent rreġistrati, 170 temmew Perjodu A, 65 % (123/190) kisbu rispons għal ACR Pedi 30, u 122 ntgħażlu b'mod każwali għal Perjodu B. Ir-risponsi kienu simili fis-sottotipi kollha ta' pJIA studjati, u għal pazjenti bi jew mingħajr l-uża ta' methotrexate. Mill-133 (70 %) tal-pazjenti mingħajr l-ebda terapija b'inibitur ta' TNF fil-passat, 101 (76 %) kisbu mill-inqas rispons għal ACR Pedi 30; mis-57 pazjent li fil-passat irċivew terapija b'inibitur ta' TNF, 22 (39 %) kisbu mill-inqas rispons għal ACR Pedi 30.

Matul Perjodu B, iż-żmien għall-aggravament tal-marda għall-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal plaċebo, kien iqsar b'mod sinifikanti minn dawk li ntgħażlu b'mod każwali għal abatacept (riżultat aħħari primarju, p = 0.0002; log-rank test). B'mod sinifikanti, iktar reċipjenti tal-plaċebo kellhom aggravament matul Perjodu B (33/62; 53 %) minn dawk li baqgħu jieħdu abatacept (12/60; 20 %; chi-square p < 0.001). Ir-riskju ta' aggravament tal-marda għal pazjenti li komplew it-terapija b'abatacept kien inqas minn terz ta' dak tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo (stima tal-proporzjon ta' periklu = 0.31; 95 % CI 0.16, 0.59).

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti f'Perjodu B li ntgħażlu b'mod każwali, daħlu f'Perjodu Ċ (58/60 tar-reċipjenti ta' abatacept f'Perjodu B; 59/62 tar-reċipjenti tal-plaċebo f'Perjodu B), kif għamlu 36 mis-47 pazjent li ma rrispondewx f'Perjodu A (n = 153 pazjenti totali).

Ir-rati ta' rispons fit-tmiem ta' Perjodu A, fit-tmiem ta' Perjodu B u wara 5 snin ta' espożizzjoni f'Perjodu Ċ, qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 9:

Tabella 9: Proporzjon (%) ta' pazjenti b'JIA poliartikulari b'risponsi ACR jew marda inattiva

	Tmiem ta' Perjodu A (jum 113)	Tmiem ta' Perjodu B[a] (jum 169)		Perjodu Ċ[b] (jum 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Plaċebo	Grupp ta' abatacept f'Perjodu B	Grupp tal-plaċebo f'Perjodu B	Dawk li ma rrispondewx f'Perjodu A
	n = 190	n = 58	n = 59	n = 33	n = 30	n = 13
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
Marda inattiva	Mhux evalwata	31	10	52	33	31

[a] jum 169 L-aħħar Osservazzjoni Miġjuba (LOCF) għal pazjenti kkurati f'Perjodu Ċ
[b] Kif osservat

Parteċipanti f'Perjodu Ċ f'jum 1765 kienu jinkludu 33 mit-58 reċipjenti ta' abatacept ta' Perjodu B, 30 mid-59 reċipjenti tal-plaċebo ta' Perjodu B, u 13 mis-36 ta' dawk li ma rrispondewx f'Perjodu A. Il-medjan tat-tul ta' żmien tal-kura b'abatacept f'Perjodu Ċ kien ta' 1815 jum (medda 57–2,415 jum; kważi 61 xahar). Mitt individwu u tnejn (67 %) tal-persuni kienu rċivew mill-inqas 1,080 jum (~ 36 xahar) ta' terapija b'abatacept f'Perjodu Ċ. Il-pazjenti kollha kellhom mill-inqas 4 xhur ta' kura open label b'abatacept fil-passat f'Perjodu A.

Abatacept f'pazjenti ta' pJIA ġie wkoll studjat mal-formulazzjoni taħt il-ġilda fi tfal u adolexxenti b'pJIA attiva moderata sa severa, etajiet sentejn sa 17-il sena b'rispons inadegwat jew intolleranza għal tal-inqas DMARD wieħed, li seta' inkluda aġenti bijoloġiċi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept fl-istudju SC li għadu għaddej kienu konsistenti mar-riżultati li ġew osservati b'abatacept fl-istudju IV (ara sezzjoni 5.1 tal-SmPC ta' ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest għad-deskrizzjoni sħiħa tal-istudju u r-riżultati).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Adulti b'artrite rewmatojde

Wara infużjonijiet ġol-vini ripetuti (jiem 1, 15, 30 u kull 4 ġimgħat minn hemm 'il quddiem), il-farmakokinetiċi ta' abatacept f'pazjenti b'artrite tar-rewmatiżmu wrew żidiet proporzjonati għad-doża ta' C_{mas} u AUC fuq il-medda ta' dożi ta' bejn 2 mg/kg u 10 mg/kg. B'10 mg/kg, il-medja tal-half-life terminali kienet 13.1-il jum, fuq medda ta' 8 sa 25 jum. Il-volum medju tad-distribuzzjoni (Vss) kien 0.07 L/kg u varja bejn 0.02 u 0.13 L/kg. L-eliminazzjoni sistemika kienet bejn wieħed u ieħor 0.22 mL/h/kg. Il-medja ta' l-inqas konċentrazzjonijiet fi stat stabbli kienet bejn wieħed u ieħor 25 mcg/mL, u l-medja tal-konċentrazzjonijiet C_{mas} kienet bejn wieħed u ieħor 290 mcg/mL. L-ebda akkumulazzjoni sistemika ta' abatacept ma seħħet wara trattament ripetut li tkompla b'10 mg/kg f'intervalli ta' kull xahar f'pazjenti bl-artrite tar-rewmatiżmu.

Analiżi farmakokinetika tal-popolazjoni żvelat li kien hemm tendenza lejn eliminazzjoni ogħla ta' abatacept ma' żieda fil-piż tal-ġisem. L-età u s-sess (meta ġew ikkoreġuti għall-piż tal-ġisem) ma kellhom l-ebda effett fuq l-eliminazzjoni. Instab li methotrexate, NSAIDs, kortikosterojdi u inibituri ta' TNF ma jinflwenzawx l-eliminazzjoni ta' abatacept. Ma sar ebda studju biex jeżamina l-effetti jew ta' indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi fuq il-farmakokinetiċi ta' abatacept.

Adulti b'artrite psorjatika

F'PsA-I, il-pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu plaċebo jew abatacept ġol-vini 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), jew żewġ dożi ta' 30 mg/kg segwiti minn 10 mg/kg (30/10 mg/kg), f'jum 1, 15, 29, imbagħad kull 28 jum wara dan il-perjodu. F'dan l-istudju, il-konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' abatacept kienu relatati mad-doża. Il-medja ġeometrika (CV%) c_{min} f'jum 169 kien 8 mcg/mL (56.3 %) għar-reġimen ta' 3/3 mg/kg, 24.3 mcg/mL (40.8 %) għal 10/10 mg/kg, u 26.6 mcg/mL (39.0 %) għar-reġimen ta' 30/10 mg/kg.

Fl-istudju PsA-II wara għoti taħt il-ġilda kull ġimgħa ta' abatacept b'125 mg, l-istat fiss ta' abatacept intlaħaq f'jum 57 bil-medja ġeometrika (CV%) c_{min} li tvarja minn 22.3 (54.2 %) sa 25.6 (47.7 %) mcg/mL f'jiem 57 sa 169, rispettivament.

Konsistenti mar-riżultati osservati aktar kmieni f'pazjenti b'RA, l-analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għal abatacept f'pazjenti b'PsA wrew li kien hemm tendenza lejn tneħħija ogħla (L/h) ta' abatacept iktar kemm żdied il-piż tal-ġisem.

Popolazzjoni pedjatrika

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta dwar il-konċentrazzjoni fis-serum ta' abatacept minn pazjenti b'pJIA li kellhom bejn 6 snin sa 17-il sena wara l-għoti ta' abatacept ġol-vini 10 mg/kg, żvelat li t-tneħħija stmata ta' abatacept, meta normalizzata għal-linja bażi tal-piż tal-ġisem, kienet ogħla f'pazjenti b'pJIA (0.4 mL/siegħa/kg għal tifel jew tifla li jiżnu 40 kg) meta mqabbel ma' pazjenti adulti b'artrite rewmatojde. Stimi tipiċi għal volum tad-distribuzzjoni u l-half-life tal-eliminazzjoni kienu ta' 0.12 L/kg u 11.4 jum, rispettivament, għal tifel jew tifla li jiżnu 40 kg. B'riżultat ta' tneħħija normalizzata għal-linja bażi tal-piż tal-ġisem u volum tad-distribuzzjoni ogħla f'pazjenti b'pJIA, l-espożizzjonijiet sistemiċi mbassra u osservati ta' abatacept kienu iktar baxxi minn dawk osservati fl-adulti, b'tali mod li medja osservata (medda) tal-konċentrazzjonijiet massimi u minimi kienu ta' 204 (66 sa 595) mcg/mL u 10.6 (0.15 sa 44.2) mcg/mL, rispettivament, f'pazjenti li jiżnu inqas minn 40 kg, u 229 (58 sa 700) mcg/mL u 13.1 (0.34 sa 44.6) mcg/mL, rispettivament, f'pazjenti li jiżnu 40 kg jew aktar.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-ebda mutaġeniċità jew klastoġeniċità ma ġew osservati b'abatacept f'batterija ta' studji *in vitro*. Fi studju dwar il-karċinogeniċita fil-ġrieden, kien hemm żidiet fl-inċidenza fil-limfomi malinni u

f'tumuri fil-glandoli mammarji (fin-nisa). Iż-żieda fl-inċidenza ta' limfomi u tumuri mammarji osservati fil-ġrieden ttrattati b'abatacept setgħet kienet assoċjata ma' tnaqqis fil-kontroll tal-vajrus tal-lewkimja tal-ġrieden u l-vajrus tat-tumuri tal-glandoli mammarji tal-ġrieden, rispettivament, fil-preżenza ta' immunomodulazzjoni fuq żmien twil. Fi studju ta' sena fuq it-tossiċità fix-xadini tat-tip cynomolgus, abatacept ma ġiex assoċjat ma' xi tossiċità sinifikanti. Effetti farmakoloġiċi riversibbli kienu jikkonsistu fi tnaqqis temporanju minimu fl-IgG tas-serum, u tbattil minimu għal sever taċ-ċentri tal-ġerminazzjoni tal-limfomi fil-milsa u/jew fil-glandoli limfatiċi. L-ebda evidenza ta' limfomi jew bdil morfoloġiku ta' qabel formazzjoni ta' tumur ma ġiet osservata, minkejja l-preżenza ta' vajrus, lymphocryptovirus, li hu magħruf li jikkawża feriti f'xadini immunosuppressati fil-limitu ta' żmien stipulat ta' dan l-istudju. Ir-relevanza ta' dawn is-sejbiet għall-użu kliniku ta' abatacept għandha mhux magħrufa.

Fil-firien, abatacept ma kellux effetti mhux mixtieqa fuq il-fertilità ta' l-irġiel jew tan-nisa. Saru studji fuq l-iżvilupp embrijo-fetali b'abatacept fil-ġrieden, firien u fniek b'dożi sa 20-30 darba d-doża umana ta' 10 mg/kg u ma ġie osservat l-ebda effett mhux mixtieq fil-frieħ. Fil-firien u l-fniek, l-espożizzjoni għal abatacept kienet sa 29 darba iktar l-espożizzjoni mid-doża umana ta' 10 mg/kg ibbażata fuq AUC. Ġie muri li abatacept jaqsam il-plaċenta fil-fniek u l-firien. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid b'abatacept fil-firien, ma dehru l-ebda effetti mhux mixtieqa fi frieħ tal-firien nisa li ngħataw abatacept f'doża sa 45 mg/kg, li tirrappreżenta 3-darbiet l-espożizzjoni umana ta' 10 mg/kg ibbażata fuq AUC. F'doża ta' 200 mg/kg, li tirrappreżenta 11-il darba l-espożizzjoni umana b'doża umana ta' 10 mg/kg ibbażata fuq AUC, ġie osservat tibdil limitat fil-funzjoni ta' l-immunità (żieda ta' 9 darbiet iktar fil-medja tar-rispons ta' antikorpi dipendenti fuq iċ-ċelluli-T fi frieħ nisa u infjammazzjoni tat-tirojde ta' ferħ mara (wieħed) minn 10 ifrieħ irġiel u 10 nisa evalwati b'din id-doża.

Studji mhux kliniċi li huma rilevanti għall-użu fil-popolazzjoni pedjatrika

Studji fuq firien esposti għal abatacept urew anormalitajiet fis-sistema immuni li jinkludu inċidenza baxxa ta' infezzjonijiet li jwasslu għall-mewt (firien ġovanili). Flimkien ma' dan, infjammazzjoni tat-tirojde u tal-frixa kienet osservata b'mod frekwenti kemm f'firien ġovanili u adulti li kienu esposti għal abatacept. Firien ġovanili dehru li huma aktar sensittivi għal infjammazzjoni limfoċitika ta' tirojdi. Studji fuq ġrieden u xadini adulti ma wrewx sejbiet simili. X'aktarx li ż-żieda fis-suxxettibbilità għal infezzjonijiet opportunistiċi osservati f'firien ġovanili hi assoċjata mal-espożizzjoni għal abatacept qabel l-iżvilupp ta' risponsi tal-memorja. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati għall-persuni mhijiex magħrufa.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Maltose
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium chloride

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn. ORENCIA ma għandux jiġi infuż fl-istess waqt fl-istess linja fil-vina ma' prodotti mediċinali oħra.

ORENCIA ma GĦANDUX jintuża b'siringi bis-silikon (ara sezzjoni 6.6).

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Wara r-rikostituzzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'2 °C - 8 °C. Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita immedjatament.

Wara d-dilwizzjoni

Meta s-soluzzjoni rikostitwita tiġi dilwita minnufih, l-istabbilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni dilwita għal infużjoni intweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C. Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża minnufih.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Għall-kondizzjonijiet ta' ħżin wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara t-taqsima 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett (15 mL ħġieġ ta' Tip 1) b'tapp (gomma halobutyl) u siġill li jinfetaħ b'daqqa ta' saba' (aluminju).

Pakketti ta' 1 kunjett u 1 siringa mingħajr silikon (polyethylene), u pakketti multipli li fihom 2, jew 3 kunjetti u 2, jew 3 siringi mingħajr silikon (2 jew 3 pakketti ta' 1).

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal ġestjoni ieħor

Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni għandhom isiru skond regoli ta' prattika tajba, b'mod partikolari fir-rigward ta' asepsi.

Rikostituzzjoni

1. Stabbilixxi d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' ORENCIA li hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2).

2. Taħt kundizzjonijiet asettiċi, irrikostitwixxi kull kunjett b'10 mL ilma għall-injezzjonijiet, billi tuża **siringi bla silikon li jintremew wara l-użu pprovduti ma' kull kunjett** (ara sezzjoni 6.2) u labra b'toqba 18-21.
   - Neħħi t-tapp li jinfetaħ b'daqqa ta' saba' mill-kunjett u imsaħ il-parti ta' fuq bi swab bl-alkoħol.
   - Daħħal il-labra tas-siringa fil-kunjett minn nofs it-tapp tal-gomma u dderieġi l-ilma għall-injezzjonijiet lejn il-ħġieġ minn ġewwa tal-kunjett.
   - Tużax il-kunjett jekk ma jkunx hemm vakwu preżenti.
   - Neħħi s-siringa u l-labra wara li 10 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet ikun ġie injettat fil-kunjett.
   - Biex tnaqqas il-formazzjoni tar-ragħwa fis-soluzzjonijiet ta' ORENCIA, il-kunjett għandu jiddawwar b'tidwir ħafif sakemm il-kontenut idub għal kollox. **Tħawwadx.** Evita li tħawwad għal ħin twil jew bis-saħħa.

- Malli t-trab idub għal kollox, għandha tgħaddi l-arja mill-kunjett permezz ta' labra sabiex titneħħa ragħwa li tista' tkun preżenti.
- Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur għal safranija ċara. Tużahx jekk ikun hemm preżenti partikuli opaki, telf fil-kulur, jew xi frak barranin oħra.

<u>Dilwizzjoni</u>

3. Minnufih wara rikostituzzjoni, il-konċentrat għandu jiġi dilwit aktar għal 100 mL b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni.
   - Minn borża għall-infużjoni jew flixkun ta' 100 mL, iġbed volum ta' 9 mg/mL (0.9 %) ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride ugwali għall-volum tal-kunjetti rikostitwiti.
   - Żid bil-mod is-soluzzjoni ta' ORENCIA rikostitwita minn kull kunjett għal ġol-borża ta' infużjoni jew flixkun permezz ta' l-istess **siringa li tintrema wara l-użu bla silikon ipprovduta ma' kull kunjett**.
   - Ħallat bil-mod. Il-konċentrazzjoni finali ta' abatacept fil-borża jew fil-flixkun ser tkun tiddependi fuq l-ammont ta' sustanza attiva li tkun żdiedet, iżda mhux ser tkun iktar minn 10 mg/mL.
   - Kull porzjon mhux użat fil-kunjett għandu jintrema immedjatament skond ir-rekwiżiti lokali.

4. Meta r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni jsiru taħt kundizzjonijiet asettiċi, ORENCIA soluzzjoni għall-infużjoni tista' tintuża minnufih jew fi żmien 24 siegħa jekk maħżuna fi friġġ f'temperatura ta' bejn 2 °C u 8 °C. Qabel l-għoti, is-soluzzjoni ta' ORENCIA għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal xi frak jew telf tal-kulur. Armi s-soluzzjoni jekk jiġu osservati xi frak jew telf tal-kulur.
   - Ma għandek taħżen ebda prozjon mhux użat tas-soluzzjoni għall-infużjoni għal użu darb'oħra.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/001-003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Mejju 2007
Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Mejju 2012

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
ORENCIA 87.5 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

ORENCIA 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' abatacept f'0.4 mL.

ORENCIA 87.5 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 87.5 mg ta' abatacept f'0.7 mL.

ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 125 mg ta' abatacept f'1 mL.

Abatacept huwa proteina tal-fużjoni magħmula permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli ta' l-ovarju tal-ħamster Ċiniż.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Is-soluzzjoni hija ċara, mingħajr kulur għal isfar mitfi b'pH ta' 6.8 sa 7.4.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojde

ORENCIA, meta kkombinat ma' methotrexate, huwa indikat:
- għat-trattament ta' l-artrite tar-rewmatiżmu (RA) attiva li tkun minn moderata għal serja, f'pazjenti adulti li ma rrispondewx b'mod xieraq għal terapija li ngħatat qabel b'mediċina jew mediċini oħra ta' kontra r-rewmatiżmu li jimmodifikaw l-marda (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) li jinkludu methotrexate (MTX) jew impeditur ta' fattur ta' nekrożi tat-tumuri (TNF)-alfa.
- il-kura ta' mard attiv ħafna u progressiv f'pazjenti adulti bl-artrite tar-rewmatiżmu li ma ġewx ikkurati qabel b'methotrexate.

Intwera tnaqqis fil-progressjoni tal-ħsara fil-ġogi kif ukoll titjib fil-funzjoni fiżika waqt kura ta' kombinazzjoni b'abatacept u methotrexate.

Artrite psorjatika

ORENCIA, waħdu jew f'kombinazzjoni ma' methotrexate (MTX), huwa indikat għall-kura ta' artrite psorjatika (psoriatic arthritis, PsA) attiva f'pazjenti adulti meta r-rispons għal terapija b'DMARD li

ngħatat qabel, inkluż MTX kien inadegwat, u għal min ma jeħtieġx terapija sistemika addizzjonali għal leżjonijiet tal-ġilda psorjatiċi.

Artrite idjopatika ġovanili poliartikulari

ORENCIA flimkien ma' methotrexate hu indikat għall-kura ta' artrite idjopatika ġovanili poliartikulari attiva (pJIA) minn moderata sa severa f'pazjenti pedjatriċi li għandhom sentejn u aktar li kellhom rispons inadegwat għal terapija b'DMARD preċedenti.

ORENCIA jista' jingħata bħala monoterapija f'każ ta' intolleranza għal methotrexate jew meta l-kura b'methotrexate ma tkunx xierqa.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament irid jinbeda u jiġi sorveljat minn tobba speċjalisti b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' artrite tar-rewmatiżmu.

Jekk ma jkunx hemm rispons għal abatacept fi żmien 6 xhur ta' kura, it-tkomplija tal-kura, għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

Artrite tar-rewmatiżmu

Adulti
ORENCIA mogħti taħt il-ġilda (SC) jista' jinbeda bi jew mingħajr doża għolja tal-bidu billi tintuża infużjoni fil-vini (IV). ORENCIA SC għandu jingħata kull ġimgħa f'doża ta' 125 mg abatacept permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda irrispettivament mill-piż (ara sezzjoni 5.1). Jekk tingħata infużjoni IV waħda biex tinbeda l-kura (doża għolja tal-bidu IV qabel l-għoti SC), l-ewwel 125 mg ta' abatacept SC għandhom jingħataw fi żmien jum mill-infużjoni IV, segwiti mill-injezzjonijiet SC ta' 125 mg abatacept kull ġimgħa (għall-pożoloġija tad-doża tal-bidu ġol-vina, jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.2 ta' ORENCIA 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni).

Pazjenti li jaqilbu minn terapija b'abatacept fil-vini għal għoti taħt il-ġilda għandhom jamministraw l-ewwel doża taħt il-ġilda minflok id-doża skedata fil-vini li jmiss.

L-ebda aġġustament fid-doża m'huwa meħtieġ meta jintuża f'kombinazzjoni ma' DMARDs, kortikosterojdi, saliċilati, mediċini għal kontra l-infjammazzjonijiet li mhumiex sterojdi (NSAIDs), jew analġeżiċi oħra.

Artrite Psorjatika

Adulti
ORENCIA għandu jingħata fil-ġimgħa b'doża ta' 125 mg b'injezzjoni taħt il-ġilda (SC) mingħajr il-bżonn ta' doża għolja tal-bidu ġol-vini (IV).

Pazjenti li jaqilbu minn terapija b'ORENCIA fil-vini għal għoti taħt il-ġilda għandhom jamministraw l-ewwel doża taħt il-ġilda minflok id-doża skedata fil-vini li jmiss.

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika ġovanili poliartikulari

Id-doża fil-ġimgħa rakkomandata ta' ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest għal pazjenti ta' età ta' sentejn sa 17-il sena b'artrite idjopatika ġovanili poliartikulari attiva għandha tinbeda mingħajr doża tal-bidu ġol-vini u għandha tingħata billi jintuża d-dożaġġ ibbażat fuq il-medda tal-piż kif speċifikat fit-tabella ta' hawn taħt:

Tabella 1: Doża ta' kull ġimgħa ta' ORENCIA

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża
10 kg sa anqas minn 25 kg	50 mg
25 kg sa anqas minn 50 kg	87.5 mg
50 kg jew aktar	125 mg

Il-pazjenti li jaqilbu minn terapija ta' abatacept ġol-vini għal għoti taħt il-ġilda għandhom jagħtu l-ewwel doża taħt il-ġilda minflok id-doża ġol-vini skedata li jmiss.

ORENCIA trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għal għoti ġol-vini huwa disponibbli għal pazjenti pedjatriċi ta' età ta' 6 snin u akbar għall-kura ta' pJIA (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ORENCIA trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni).

Doża maqbuża
Jekk pazjent jaqbeż injezzjoni ta' abatacept u jkun sa tlett ijiem mid-data ppjanata, huwa/hija għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jieħdu id-doża maqbuża immedjatament u jibqgħu fuq l-iskeda oriġinali ta' darba fil-ġimgħa. Jekk id-doża tinqabeż b'aktar minn tlett ijiem, il-pazjent għandu jiġi infurmat dwar meta għandu jieħu d-doża li jmiss, abbażi ta' ġudizzju mediku (kundizzjoni tal-pazjent, stat tal-attività tal-marda, eċċ).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani
Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 4.4).

Mard tal-fwied u tal-kliewi
ORENCIA ma ġiex studjat f'dawn il-gruppi ta' pazjenti. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni tad-doża.

Popolazzjoni pedjatrika
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ORENCIA fit-tfal ta' taħt is-sentejn ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda data disponibbli.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' ORENCIA fit-tfal taħt l-età ta' sentejn.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal taħt il-ġilda.

ORENCIA huwa maħsub għall-użu taħt il-gwida ta' professjonista tal-kura tas-saħħa. Wara taħriġ xieraq fit-teknika tal-għoti ta' injezzjoni taħt il-ġilda, pazjent jew min ikun qed jikkurak jista' jinjetta b'ORENCIA jekk tabib/professjonista tal-kura tas-saħħa jiddeċiedi li dan huwa xieraq.

Il-kontenut totali tas-siringa mimlija għal-lest għandu jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda biss. Is-siti tal-injezzjoni għandhom jinbidlu u l-injezzjonijiet m'għandhom qatt jingħataw f'partijiet fejn il-ġilda tkun sensittiva, imbenġla, ħamra, jew iebsa.

Struzzjonijiet komprensivi għall-preparazzjoni u għall-għoti ta' ORENCIA f'siringa mimlija għal-lest huma mogħtija fil-fuljett ta' tagħrif u fi "Struzzjonijiet importanti dwar l-użu".

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjonijiet serji u mhux ikkontrollati bħal sepsis u infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Kombinazzjoni ma' inibituri ta' TNF

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' abatacept f'kombinazzjoni ma' inibituri ta' TNF (ara sezzjoni 5.1). Fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo, meta pazjenti ttrattati b'inibituri ta' TNF tqabblu mal-pazjenti li kienu qed jieħdu plaċebo, pazjenti li rċevew kombinazzjoni ta' inibituri ta' TNF ma' abatacept, esperjenzaw żieda fl-infezzjonijiet globali u f'infezzjonijiet serji (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' abatacept flimkien ma' inibituri ta' TNF m'huwiex rakkomandat.

Waqt it-transizzjoni minn terapija b'inibituri ta' TNF għal terapija b'ORENCIA, il-pazjenti jeħtieġu jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjoni (ara sezzjoni 5.1, studju VII).

Reazzjonijiet allerġiċi

Fi provi kliniċi, reazzjonijiet allerġiċi ġew irrapportati fuq bażi mhux komuni ma' l-għoti ta' abatacept, fejn pazjenti ma kienux meħtieġa li jkunu ttrattati minn qabel biex jipprevjenu reazzjonijiet allerġiċi (ara sezzjoni 4.8). Anafilassi jew reazzjonijiet anafilattojdi jistgħu jseħħu wara l-ewwel infużjoni u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġie rrappurtat każ ta' anafilassi fatali wara l-ewwel infużjoni b'ORENCIA. Jekk isseħħ xi reazzjoni allerġika jew anafilattika serja, terapija b'ORENCIA ġol-vina jew taħt il-ġilda -trid titwaqqaf minnufih u għandha tinbeda terapija addattata u l-użu ta' ORENCIA għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.8).

Effetti fuq is-sistema immuni

Prodotti mediċinali li jaffetwaw is-sistema immuni, inkluż ORENCIA, jistgħu jaffetwaw id-difiża tal-persuna kontra infezzjonijiet u tumuri malinni, u jaffetwaw ir-rispons għat-tilqim.

L-għoti ta' ORENCIA flimkien ma' sustanzi immunosuppressivi jew immunomodulatorji bijoloġiċi jistgħu jsaħħu l-effetti ta' ORENCIA fuq is-sistema immuni. M'hemmx evidenza biżejjed biex tiġi vvalutata s-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept fuq is-sistema immuni (ara sezzjoni 4.5).

Infezzjonijiet
Infezzjonijiet serji inklużi sepsi u pnewmonja ġew irrapportati b'abatacept (ara sezzjoni 4.8). Xi wħud minn dawn l-infezzjonijiet kienu fatali. Ħafna mill-infezzjonijiet serji ġraw f'pazjenti fuq terapija immunosuppressiva konkomitanti li barra il-marda bażika tagħhom, setgħet tiddisponihom aktar minn qabel għall-infezzjonijiet. F'pazjenti b'infezzjonijiet attivi, trattament b'ORENCIA m'għandux jinbeda, qabel ma jiġu kkontrollati l-infezzjonijiet. It-tobba jridu joqgħodu attenti meta jikkunsidraw l-użu ta' ORENCIA f'pazjenti b'pasat mediku ta' infezzjonijiet rikorrenti jew li jkollhom xi kundizzjonijiet li jistgħu joħolqulhom predispożizzjoni għal infezzjonijiet. Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qegħdin jirċievu trattament b'ORENCIA għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. L-għoti ta' ORENCIA għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa infezzjoni serja.

L-ebda żieda fit-tuberkolożi ma ġiet irrapportata fl-istudji kliniċi ewlenin ikkontrollati bi plaċebo; madankollu il-pazjenti kollha li kienu qed jieħdu ORENCIA kienu skrinjati għat-tuberkolożi. Is-sigurtà ta' ORENCIA f'individwi b'tuberkolożi moħbija mhijiex magħrufa. Kien hemm rapporti ta' tuberkolożi f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu ORENCIA (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti għandhom jiġu skrinjati għal tuberkolożi mhux attiva qabel ma dawn jibdew jieħdu ORENCIA. Il-linji gwida mediċi disponibbli għandhom jitqiesu wkoll.

Terapiji ta' kontra r-rewmatiżmu ġew assoċjati ma' ri-attivazzjoni ta' l-epatite B. Għalhekk, testijiet għall-epatite virali jridu jsiru skond il-linji gwidi ippubblikati qabel ma tinbeda terapija b'ORENCIA.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)
Ġew irrappurtati każijiet ta' PML f'pazjenti li kienu qed jirċievu abatacept l-aktar flimkien ma' medikazzjoni Immunosoppressiva oħra. PML tista' tkun fatali u għandha tiġi kkunsidrata fid-dijanjożi differenzjali f'pazjenti b'immunosoppressjoni b'sintomi newroloġiċi, psikjatriċi u konjittivi ġodda jew li jmorru għall-agħar. Jekk iseħħu sintomi li jissuġġerixxu PML waqt it-terapija b'ORENCIA, il-kura b'ORENCIA għandha titwaqqaf u jinbdew miżuri dijanjostiċi adattati.

Tumuri malinni
Fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo, il-frekwenza ta' tumuri malinni f'pazjenti ttrattati b'abatacept u bi plaċebo kienet 1.2 % u 0.9 % rispettivament (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li diġà kellhom tumuri malinni ma ġewx inklużi f'dawn il-provi kliniċi. Fi studji dwar il-karċinoġeniċità fuq il-ġrieden, ġiet innotata żieda fil-limfomi u tumuri mammarji. Is-sinifikat kliniku ta' din l-osservazjoni m'huwiex magħruf (ara sezzjoni 5.3). Ir-rwol potenzjali ta' abatacept fl-iżvilupp ta' tumuri malinni inkluż limfomi fl-umani m'huwiex magħruf. Kien hemm rapporti ta' kanċers tal-ġilda mhux melanoma f'pazjenti li kienu qed jirċievu ORENCIA (ara sezzjoni 4.8). Eżami perjodiku tal-ġilda hu rakkomandat għall-pazjenti kollha, b'mod partikulari għal dawk b'fatturi ta' riskju għall-kanċer tal-ġilda.

Tilqim
Pazjenti kkurati b'ORENCIA jistgħu jirċievu tilqim ieħor fl-istess ħin, ħlief tilqim ħaj. Ma jistax jingħata tilqim b'vaċċin tat-tip ħaj flimkien ma' abatacept jew fi żmien tliet xhur minn meta jitwaqqaf trattament b'ORENCIA. Prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema immuni inkluż abatacept, jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' xi tilqim (ara sezzjoni 4.5).

<u>Pazjenti anzjani</u>

Total ta' 404 pazjenti ta' 65 sena jew ikbar, inklużi 67 pazjent ta' 75 sena jew ikbar, irċevew abatacept ġol-vini fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo. Total ta' 270 pazjent ta' 65 sena u aktar, inklużi 46 pazjent ta' 75 sena u aktar, irċevew abatacept taħt il-ġilda fi provi kliniċi kkontrollati. Il-frekwenzi ta' infezzjonijiet serji jew ta' tumuri malinni meta mqabbla ma' plaċebo fost pazjenti ta' 'l fuq minn 65 sena, ittrattati b'abatacept fil-vini, kienu ogħla milli fost dawk ta' taħt il-65 sena. Bl-istess mod, il-frekwenzi ta' infezzjonijiet serji u ta' tumuri malinni fost pazjenti ta' 'l fuq minn 65 sena, ittrattati b'abatacept taħt il-ġilda, kienu ogħla minn dawk ta' taħt il-65 sena. Minħabba li hemm inċidenza ogħla ta' infezzjonijiet u tumuri malinni fl-anzjani b'mod ġenerali, trattament għall-anzjani għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.8).

<u>Proċessi awto-immuni</u>

Jeżisti tħassib teoretiku li trattament b'abatacept jista' jżid ir-riskju ta' proċessi awto-immuni fl-adulti, per eżempju deterjorazzjoni ta' sklerożi multipla. Fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo, trattament b'abatacept ma wassalx għal żieda fil-formazzjoni ta' awtoantikorpi, bħal anitkorpi antinukleari u anti-dsDNA, meta mqabbel ma' trattament bi plaċebo (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3).

<u>Pazjenti fuq dieta li tikkontrolla t-teħid ta' sodium</u>

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull siringa mimlija għal-lest, jiġifieri huwa essenzjalment 'ħieles mis-sodju'.

<u>Traċċabilità</u>

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Kombinazzjoni ma' inibituri ta' TNF

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' abatacept f'kombinazzjoni ma' inibituri ta' TNF (ara sezzjoni 5.1). Waqt li inibituri ta' TNF ma affettwawx l-eliminazzjoni ta' abatacept, fi provi kliniċi ikkontrollati bi plaċebo, pazjenti li rċevew trattament b'abatacept flimkien ma' inibituri ta' TNF esperjenzaw iktar infezzjonijiet u infezzjonijiet serji minn dawk il-pazjenti li ngħataw inibituri ta' TNF biss. Għalhekk terapija ta' abatacept mogħtija flimkien ma' inibituri ta' TNF m'hijiex rakkomandata.

Kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett ta' methotrexate, NSAIDs u kortikosterojdi fuq l-eliminazzjoni ta' abatacept (ara sezzjoni 5.2).

Ma ġew identifikati punti sostanzjali ta' sigurtà bl-użu ta' abatacept meta mogħti flimkien ma' sulfasalazine, hydroxychloroquine jew leflunomide.

Kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra li jaffetwaw is-sistema immuni u ma' tilqim

L-għoti fl-istess ħin ta' abatacept ma' sustanzi immunosuppressivi jew immunomodulatorji bijoloġiċi jista' jsaħħaħ l-effetti ta' abatacept is-sistema immuni. M'hemmx biżżejjed tagħrif sabiex jiġu vvalutati s-sigurtà u l-effiċjenza ta' abatacept f'kombinazzjoni ma' anakinra jew ma' rituximab (ara sezzjoni 4.4).

Tilqim
Vaċċinazzjonijiet ħajjin ma għandhomx jingħataw fl-istess ħin ma' abatacept jew fi żmien 3 xhur mit-twaqqif tiegħu. M'hemm ebda tagħrif disponibbli dwar it-trasmissjoni sekondarja ta' infezzjoni minn persuni li jirċievu vaċċini ħajjin għal pazjenti li jirċievu abatacept. Prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema immuni, inkluż abatacept, jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' xi immunizzazzjonijiet (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Studji esploratorji biex jevalwaw l-effett ta' abatacept fuq ir-rispons tal-antikorpi għat-tilqima f'persuni b'saħħithom kif ukoll ir-rispons tal-antikorpi għat-tilqima kontra l-influwenza u t-tilqim pnewmokokkali f'pazjenti b'artrite rewmatojde jissuġġerixxu li abatacept jista' jnaqqas l-effettività tar-rispons immuni, iżda ma jinibixxix b'mod sinifikanti l-ħila li persuna tiżviluppa rispons immuni klinikament sinifikanti jew pożittiv.

Abatacept ġie evalwat fi studju open-label f'pazjenti b'artrite rewmatojde li ngħataw it-tilqima pnewmokokkali ta' 23 valent. Wara t-tilqima pnewmokokkali, 62 mill-112-il pazjent ikkurati b'abatacept kienu kapaċi jipproduċu rispons immuni adegwat ta' mill-inqas żieda bid-doppju ta' titres ta' antikorpi għat-tilqima polysaccharide pnewmokokkali.

Abatacept ġie evalwat ukoll fi studju open-label f'pazjenti b'artrite rewmatojde li ngħataw it-tilqima b'virus trivalenti kontra l-influwenza staġjonali. Wara t-tilqima kontra l-influwenza, 73 mill-119-il pazjent ikkurati b'abatacept mingħajr livelli ta' antikorpi protettivi fil-linja bażi kienu kapaċi jipproduċu rispons immuni adegwat ta' mill-inqas żieda ta' 4 darbiet ta' titres ta' antikorpi għat-tilqima trivalenti kontra l-influwenza.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Tqala u nisa li jista' jkollhom it-tfal

M'hemmx biżżejjed tagħrif dwar l-użu ta' abatacept f'nisa tqal. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku ma ġie osservat l-ebda effett mhux mixtieq fuq l-iżvilupp embrijo-fetali f'dożi sa 29 darba d-doża fl-umani ta' 10 mg/kg fuq il-bażi ta' AUC. Fi studju fuq l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien, ġie osservat

tibdil limitat fuq il-funzjoni ta' l-immunità f'dożi li hija 11-il darba ogħla mid-doża fl-umani ta' 10 mg/kg fuq il-bażi ta'AUC (ara sezzjoni 5.3).

ORENCIA ma għandux jintuża waqt it-tqala ħlief meta l-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ kura b'abatacept. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' abatacept.

Abatacept jista' jaqsam il-plaċenta fis-serum tat-trabi li twieldu minn nisa kkurati b'abatacept waqt it-tqala. Għaldaqstant, dawn it-trabi jistgħu jkunu f'riskju ikbar ta' infezzjoni. Is-sigurtà tal-għoti tal-vaċċini ħajjin lil trabi esposti għal abatacept *in utero* mhijiex magħrufa. L-għoti ta' vaċċini ħajjin lil trabi esposti għal abatacept *in utero* mhuwiex rakkomandat għal 14-il ġimgħa wara l-aħħar espożizzjoni tal-omm għal abatacept waqt it-tqala.

<u>Treddigħ</u>

Intwera li abatacept huwa preżenti fil-ħalib tal-ġrieden.

Mhux magħruf jekk abatacept jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

It-treddigħ għandu jitwaqqaf matul it-trattament b'ORENCIA u għal 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' trattament b'abatacept.

<u>Fertilità</u>

Ma sarux studji formali fuq l-effetti potenzjali ta' abatacept fuq il-fertilità umana.
Fil-firien, abatacept ma kellu l-ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilità ta' l-irġiel jew tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Fuq il-bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, abatacept huwa mistenni li ma jkollu l-ebda influwenza jew influwenza negliġibbli fuq il-kapaċità ta' sewqan u tħaddim ta' magni. Madankollu, sturdament u preċiżjoni viżiva mnaqqsa ġew irrapportati bħala reazzjonijiet avversi komuni u mhux komuni rispettivament minn pazjenti kkurati b'ORENCIA. Għaldaqstant, jekk pazjent jesperjenza sintomi bħal dawn, is-sewqan u l-użu ta' makkinarju għandu jiġi evitat.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

<u>Sommarju tal-profil tas-sigurtà f'artrite rewmatojde</u>

Abatacept ġie studjat f'pazjenti b'artrite tar-rewmatiżmu attiva fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo (2,653 pazjent b'abatacept, 1,485 bi plaċebo).

Fi provi kliniċi b'abatacept ikkontrollati bi plaċebo, reazzjonijiet avversi (ARs) ġew irrapportati f'49.4 % tal-pazjenti ttrattati b'abatacept u f'45.8 % tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo. L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati (≥ 5 %) fost pazjenti ttrattati b'abatacept kienu uġigħ ta' ras, nawsja u infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (fosthom sinużite). Il-proporzjon ta' pazjenti li ma komplewx it-trattament minħabba ARs kien ta' 3.0 % għal pazjenti ttrattati b'abatacept u 2.0 % għal dawk ittrattati bi plaċebo.

<u>Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi</u>

Fit-Tabella 2 hemm elenkati r-reazzjonijiet avversi osservati fi provi kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ippreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza, permezz ta' dawn il-kategoriji: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni

(≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari ħafna (< 1/10,000). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżlin skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji huma mniżżlin l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (inkluż trakeite, nasofarinġite, u sinużite)
	Komuni	Infezzjoni fin-naħa t'isfel tal-apparat respiratorju (inkluż bronkite), infezzjoni fis-sistema tal-awrina, infezzjonijiet ta' herpes (li jinkludu herpes simplex, herpes orali u herpes zoster), pulmonite, influwenza
	Mhux komuni	Infezzjoni fis-snien, onikomikożi, sepsis, infezzjonijiet muskulo-skeletali, axxeżi tal-ġilda, pajelonefrite, rinite, infezzjoni fil-widnejn
	Rari	Tuberkolożi, batteremija, infezzjoni gastrointestinali, marda infjammatorja tal-pelvis
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Mhux komuni	Karċinoma taċ-ċelloli bażiċi, papilloma tal-ġilda
	Rari	Limfoma, neoplasmi malinni fil-pulmun, karċinoma taċ-ċelloli skwamużi
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Mhux komuni	Tromboċitopenja, lewkopenja
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva
Disturbi psikjatriċi	Mhux komuni	Dipressjoni, ansjetà, disturb fl-irqad (li jinkludi nuqqas ta' rqad)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Uġigħ ta' ras, sturdament
	Mhux komuni	Emigranja, parasteżija
Disturbi fl-għajnejn	Mhux komuni	Konġuntivite, għajn xotta, tnaqqis fl-akutezza tal-vista
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Vertigo
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Palpitazzjonijiet, takikardja, bradikardja

Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja, żieda fil-pressjoni tad-demm
	Mhux komuni	Pressjoni baxxa, sensazzjoni ta' sħana kbira f'daqqa fil-ġisem, fwawar, vaskulite, tnaqqis fil-pressjoni tad-demm
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Sogħla
	Mhux komuni	Aggravar ta' mard pulmonari ostruttiv kroniku, bronkospażmu, tħarħir, dispnea, għafis fil-griżmejn
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Uġigħ ta' żaqq, dijareja, nawsja, dispepsja, ulċera fil-ħalq, stomatite aftuża, rimettar
	Mhux komuni	Gastrite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (inkluż żieda fit-transaminases)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx (inkluż dermatite)
	Mhux komuni	Żieda fit-tendenza għat-tbenġil, ġilda xotta, alopeċja, prurite, urtikarja, psorjażi, akne, eritema, iperidrosi
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Artrajġja, uġigħ fl-estremitajiet
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Amenorrea, menorraġija
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Għeja, ħedla, reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni, reazzjonijiet sistemiċi għall-injezzjoni*
	Mhux komuni	Mard simili għall-influwenza, żieda fil-piż

* (eż. prurite, għafis fil-gerżuma, dispnea)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet
Fil-provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo b'abatacept, infezzjonijiet li ta' l-inqas jista' jkollhom il-possibbiltà li għandhom x'jaqsmu mat-trattament ġew irrapportati fi 22.7 % tal-pazjenti ttrattati b'abatacept u f'20.5 % tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo.

Infezzjonijiet serji li ta' l-inqas jista' jkollhom il-possibbiltà li għandhom x'jaqsmu mat-trattament ġew irrapportati f'1.5 % tal-pazjenti ttrattati b'abatacept u f'1.1 % tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo. It-tip ta' infezzjonijiet serji kien simili bejn il-gruppi ta' kura b'abatacept u bi plaċebo (ara sezzjoni 4.4).

Ir-rata ta' inċidenza (95 % CI) għal infezzjonijiet serji kienet ta' 3.0 (2.3, 3.8) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept u ta' 2.3 (1.5, 3.3) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo fl-istudji fl-istudji double-blind.

Fil-perjodu kumulattiv fil-provi kliniċi f'7,044 pazjent ikkurati b'abatacept matul 20,510 snin tal-pazjent, ir-rata ta' inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet 2.4 għal kull 100 sena tal-pazjent, u r-rata ta' inċidenza annwalizzata baqgħet stabbli.

Tumuri malinni
Fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo, tumuri malinni ġew rappurtati f'1.2 % (31/2,653) tal-pazjenti trattati b'abatacept u f'0.9 % (14/1,485) tal-pazjenti trattati bi plaċebo. Ir-rati ta' inċidenza ta' tumuri malinni kienu ta' 1.3 (0.9, 1.9) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept u ta' 1.1 (0.6, 1.9) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo.

Fil-perjodu kumulattiv 7,044 pazjent trattati b'abatacept matul 21,011 sena ta' pazjent (li minnhom aktar minn 1,000 kienu trattati b'abatacept għal aktar minn 5 snin), ir-rati tal-inċidenza tat-tumuri malinni kienet ta' 1.2 (1.1, 1.4) għal kull 100 sena ta' pazjent, u r-rati annwalizzati ta' inċidenza baqgħu stabbli.

Fil-provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo l-aktar tumur malinn rapportat b'mod frekwenti kien kanċer tal-ġilda mhux melanoma; 0.6 (0.3, 1.0) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept u ta' 0.4 (0.1, 0.9) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo u ta' 0.5 (0.4, 0.6) għal kull 100 sena ta' pazjent fil-perjodu kumulattiv.

Fil-provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo l-aktar kanċer tal-organi rrapportat b'mod frekwenti kien kanċer tal-pulmun 0.17 (0.05, 0.43) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept, 0 għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo u ta' 0.12 (0.08, 0.17) għal kull 100 sena ta' pazjent fil-perjodu kumulattiv. L-aktar tumur malinn ematoloġiku komuni kien limfoma 0.04 (0, 0.24) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept u ta' 0 għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo u ta' 0.06 (0.03, 0.1) għal kull 100 sena ta' pazjent fil-perjodu kumulattiv.

Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD)
Fi studju IV, kien hemm 37 pazjent b'COPD ttrattati b'abatacept ġol-vini u 17 ttrattati bi plaċebo. Il-pazjenti b'COPD ttrattati b'abatacept żviluppaw reazzjonijiet avversi b'iktar frekwenza milli dawk ttrattati bi plaċebo (51.4 % vs. 47.1 %, rispettivament). Disturbi respiratorji seħħew bi frekwenza ikbar f'pazjenti trattati b'abatacept milli f'dawk trattati bi plaċebo (10.8 % vs. 5.9 % rispettivament); dawn inkludew aggravar ta' COPD u dispneja. Perċentwal ikbar ta' pazjenti b'COPD li ġew ttrattati b'abatacept milli minn dawk ttrattati bi plaċebo żviluppaw reazzjonijiet avversi serji (5.4 % vs. 0 %), inkluż aggravar ta' COPD (1 minn 37 pazjent [2.7 %]) u bronkite (1 minn 37 pazjent [2.7 %]).

Proċessi awtoimmuni
Terapija b'abatacept ma wasslitx għal żieda fil-formazzjoni ta' awto-antikorpi, jiġifieri antikorpi antinukleari u antidsDNA, meta mqabbla mal-plaċebo.

Ir-rata ta' inċidenza ta' disturbi awtoimmuni f'pazjenti li ngħataw kura b'abatacept matul il-perjodu 'double blind' kienet ta' 8.8 (7.6, 10.1) għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment u għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo din kienet ta' 9.6 (7.9, 11.5) għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment. Ir-rata ta' inċidenza f'pazjenti li ngħataw kura b'abatacept kienet ta' 3.8 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-perjodu kumulattiv. L-aktar disturbi frekwenti rrappurtati li huma marbuta mas-sistema awtoimmuni minbarra l-indikazzjoni studjata waqt il-perjodu kumulattiv kienu psorjasi, għoqiedi rewmatojdi (rheumatoid nodule), u s-Sindromu ta' Sjogren.

Immunoġeniċità f'pazjenti adulti ttrattati b'abatacept ġol-vini
Antikorpi li ġew diretti kontra l-molekula ta' abatacept ġew ivvalutati b'analiżi ta' ELISA fi 3,985 pazjent b'artrite rewmatojde ttrattati għal mhux aktar minn 8 snin b'abatacept. Mija u sebgħa u tmenin mit-3,877 (4.8 %) tal-pazjenti żviluppaw antikorpi anti-abatacept waqt li kienu qed jieħdu l-

kura. F'pazjenti vvalutati għall-antikorpi kontra abatacept wara t-twaqqif ta' abatacept (> 42 jum wara l-aħħar doża), 103 mill-1,888 (5.5 %) kienu seropożittivi.

Kampjuni li ġew ikkonfermati li għandhom attività li jingħaqdu ma' CTLA-4 ġew ivvalutati għall-preżenza ta' antikorpi newtralizzanti. Tnejn u għoxrin minn fost 48 pazjent li seta' jiġi vvalutat urew attività newtralizzanti sinifikanti. Ir-rilevanza klinika potenzjali għal formazzjoni ta' antikorpi newtralizzanti mhijiex magħrufa.

Kollox ma' kollox, ma kien hemm ebda korrelazzjoni apparenti ta' żvilupp ta' antikorpi ma' rispons kliniku jew avvenimenti avversi. Madankollu, in-numru ta' pazjenti li żviluppaw antikorpi kien limitat wisq biex issir valutazzjoni definittiva. Minħabba li l-analiżi ta' l-immunoġeniċità mhumiex speċifiċi għall-prodott, it-tqabbil ta' rati ta' antikorpi ma' dawk minn prodotti oħra mhuwiex adegwat.

Immunoġeniċità f'pazjenti adulti ttrattati b'abatacept taħt il-ġilda
L-istudju SC-I qabbel l-immunoġeniċità għal abatacept wara għoti taħt il-ġilda jew ġol-vini kif valutat minn analiżi ta' ELISA. Matul il-perjodu double blind inizjali ta' 6 xhur (perjodu ta' żmien qasir), il-frekwenza ġenerali ta' immunoġeniċità għal abatacept kienet 1.1 % (8/725) u 2.3 % (16/710) għall-gruppi li ħaduh taħt il-ġilda u dawk li ħaduh fil-vini, rispettivament. Ir-rata hija konsistenti mal-esperjenza ta' qabel, u ma kien hemm l-ebda effett ta' immunoġeniċità fuq il-farmakokinetika, is-sigurtà, jew l-effikaċja.

L-immunoġeniċità għal abatacept wara għoti taħt il-ġilda għal żmien twil ġiet valutata b'analiżi ta' electrochemiluminescence (ECL) ġdida. Mhux xieraq tqabbil tar-rati ta' inċidenza fl-analiżijiet differenti, billi l-analiżi ECL ġiet żviluppata sabiex tkun iżjed sensittiva u tolleranti għall-mediċina mill-analiżi ELISA preċedenti. Il-frekwenza ta' immunoġeniċità kumulattiva għal abatacept mill-analiżi ECL b'minn tal-inqas kampjun wieħed pożittiv fil-perjodi qosra u twal kombinati kienet ta' 15.7 % (215/1369) waqt li kien qiegħed jittieħed abatacept, b'tul ta' żmien medju ta' esponiment ta' 48.8 xahar, u 17.3 % (194/1121) wara t-twaqqif (> 21 jum sa 168 jum wara l-aħħar doża). Ir-rata ta' inċidenza ta' espożizzjoni aġġustata (espressa għal kull 100 persuna-sena) baqgħet stabbli matul il-perjodu tal-kura.

B'mod konsistenti mal-esperjenza ta' qabel, it-tajters u l-persistenza tar-risponsi tal-antikorpi kienu ġeneralment baxxi u ma żdiedux wara l-issoktar tad-dożi (6.8 % tal-individwi kienu seropożittivi f'żewġ viżti konsekuttivi), u ma kien hemm l-ebda korrelazzjoni apparenti tal-iżvilupp ta' antikorpi mar-rispons kliniku, l-avvenimenti avversi, jew il-farmakokinetika.

Fi studju SC-III, f'pazjenti kkurati dehru rati simili tal-immunoġeniċità għall-gruppi ta' abatacept + MTX, u tal-monoterapija ta' abatacept (2.9 % (3/103) u 5.0 % (5/101), rispettivament) waqt il-perjodu double-blind ta' 12-il xahar. Bħal fi studju SC-I, ma kienx hemm effett tal-immunoġeniċità fuq is-sigurtà u l-effikaċja.

L-immunoġeniċità u s-sigurtà ta' abatacept wara twaqqif u bidu mill-ġdid tal-kura
Sar studju fil-programm ta' taħt il-ġilda sabiex jinvestiga l-effett tat-twaqqif (tliet xhur) u l-bidu mill-ġdid tal-kura b'abatacept taħt il-ġilda fuq l-immunoġeniċità. Wara t-twaqqif tal-kura b'abatacept taħt il-ġilda, iż-żieda fir-rata ta' immunoġeniċità kienet konsistenti ma' dik li dehret wara t-twaqqif ta' abatacept mogħti fil-vini. Meta reġgħet inbdiet it-terapija, ma kienx hemm reazzjonijiet għall-injezzjoni u l-ebda tħassib ieħor tas-sigurtà f'pazjenti li kienu twaqqfu sa tliet xhur mit-terapija taħt il-ġilda meta mqabbel ma' dawk li baqgħu jieħdu terapija taħt il-ġilda, kemm jekk it-terapija reġgħet inbdiet b'doża tal-bidu ġol-vini kif ukoll jekk ma reġgħetx inbdiet b'doża tal-bidu ġol-vini. Is-sigurtà osservata fil-grupp ta' kura li reġa' beda t-terapija mingħajr b'doża tal-bidu ġol-vini kienet konsistenti wkoll ma' dik osservata fl-istudji l-oħra.

F'SC-III, iż-żieda fir-rati tal-immunoġeniċità kienu osservati f'individwi ttestjati waqt 6 xhur ta' rtirar sħiħ tal-mediċina fil-gruppi ta' abatacept + MTX u tal-monoterapija ta' abatacept (37.7 % [29/77] u 44.1 % [27/59], rispettivament) b'risponsi ġeneralment baxxi ta' tajters u antikorpi. Ma ġie osservat l-ebda impatt kliniku ta' dawn ir-risponsi tal-antikorpi, u l-ebda tħassib dwar is-sigurtà ma kien osservat mal-bidu mill-ġdid tat-terapija b'abatacept.

Reazzjonijiet tal-Injezzjoni f'pazjenti adulti ttrattati b'abatacept taħt il-ġilda
L-istudju SC-I qabbel is-sigurtà ta' abatacept billi inkluda r-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni wara għoti taħt il-ġilda jew ġol-vini. Il-frekwenza ġenerali tar-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienet 2.6 % (19/736) u 2.5 % (18/721) għall-grupp li ħa abatacept taħt il-ġilda u l-grupp li ħa plaċebo taħt il-ġilda (abatacept fil-vini), rispettivament. Ir-reazzjonijiet kollha fis-sit tal-injezzjoni kienu deskritti bħala ħfief għal moderati (ematoma, ħakk, jew eritema) u ġeneralment ma kinux jeħtieġu l-waqfien tal-mediċina. Matul il-perjodu kumulattiv tal-istudju meta ġew inklużi l-individwi kollha ttrattati b'abatacept f'7 studji fejn il-mediċina ngħatat taħt il-ġilda, il-frekwenza ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienet ta' 4.6 % (116/2,538) b'rata ta' inċidenza ta' 1.32 għal kull 100 sena ta' persuna.

Wara l-użu ta' ORENCIA mogħti taħt il-ġilda, waslu rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' reazzjonijiet ta' injezzjoni sistemika (eż. prurite, sensazzjoni ta' għafis tal-gerżuma, dispnea).

Tagħrif dwar is-sigurtà relatata mal-klassi farmakoloġika
Abatacept huwa l-ewwel modulatur selettiv ta' aktar minn stimulu wieħed. It-tagħrif dwar is-sigurtà relattiva fi prova klinika meta mqabbla ma' infliximab huwa mogħti fil-qosor f'sezzjoni 5.1.

Sommarju tal-profil ta' sigurtà f'artrite psorjatika

Abatacept ġie studjat f'pazjenti b'artrite psorjatika attiva f'żewġ provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo (341 pazjent b'abatacept, 253 pazjent bi plaċebo) (ara Sezzjoni 5.1). Waqt il-perjodu ta' 24 ġimgħa kkontrollat bi plaċebo fl-istudju ikbar PsA-II, il-proporzjon ta' pazjenti b'reazzjonijiet avversi kien simili fil-gruppi ta' kura ta' abatacept u plaċebo (15.5 % u 11.4 %, rispettivament). Ma kien hemm l-ebda reazzjoni avversa li seħħet f'≥ 2% fi kwalunkwe grupp ta' kura matul il-perjodu ta' 24 ġimgħa kkontrollat bi plaċebo. Il-profil ta' sigurtà globali kien komparabbli bejn studji PsA-I u PsA-II u konsistenti mal-profil ta' sigurtà fl-artrite rewmatojde (Tabella 2).

Popolazzjoni pedjatrika

Abatacept ġie studjat f'pazjenti b'pJIA f'2 provi kliniċi (studju ta' pJIA SC li għadu għaddej u studju ta' pJIA IV). L-istudju ta' pJIA SC inkluda 46 pazjent fil-koorti tal-età ta' sentejn sa 5 snin u 173 pazjent fil-koorti tal-età ta' 6 sa 17-il sena. L-istudju ta' pJIA IV inkluda 190 pazjent fil-koorti tal-età ta' 6 sa 17-il sena. Waqt l-ewwel perjodu open-label ta' 4 xhur, il-profil ta' sigurtà globali f'dawn l-409 pazjent b'pJIA kien simili għal dak osservat fil-popolazzjoni ta' RA bl-eċċezzjonijiet li ġejjin fil-pazjenti b'pJIA:

- Reazzjonijiet avversi komuni: deni
- Reazzjonijiet avversi mhux komuni: ematurja, otite (medja u esterna).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet
L-infezzjonijiet kienu l-avvenimenti avversi li ġew irrappurtati bl-aktar mod komuni f'pazjenti b'pJIA. It-tipi ta' infezzjonijiet kienu konsistenti ma' dawk li jkunu osservati b'mod komuni f'popolazzjonijiet pedjatriċi li ma jkunux l-isptar. Waqt l-ewwel perjodu ta' kura ta' 4 xhur ta' abatacept ġol-vini u taħt il-ġilda f'409 pazjenti b'pJIA, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni kienu nażofarinġite (3.7 % tal-pazjenti) u infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (2.9 % tal-pazjenti). Ġew irrappurtati żewġ infezzjonijiet serji (variċella u sepsis) waqt l-ewwel 4 xhur tal-kura b'abatacept.

Reazzjonijiet għall-injezzjoni
Mill-219-il pazjent b'pJIA li kienu kkurati b'abatacept taħt il-ġilda waqt l-ewwel kura b'abatacept ta' 4 xhur, il-frekwenza ta' reazzjonijiet marbuta mal-injezzjoni lokali kienet 4.6 % (10/219); uġigħ fis-sit tal-injezzjoni u eritema fis-sit tal-injezzjoni kienu r-reazzjonijiet marbuta mal-injezzjoni lokali li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti. Ma ġiet irrappurtata l-ebda reazzjoni ta' sensittività eċċessiva sistemika.

Immunoġeniċità f'pazjenti b'pJIA li ngħataw kura b'abatacept taħt il-ġilda
Antikorpi diretti kontra l-molekula sħiħa ta' abatacept jew għall-porzjon CTLA-4 ta' abatacept ġew ivvalutati permezz ta' assaġġ ECL f'pazjenti b'pJIA wara kura ripetuta b'abatacept taħt il-ġilda. B'mod ġenerali, 6.9% (15/218) tal-individwi (koorti kkombinati) kellhom rispons immunoġeniku pożittiv relattiv għal-linja bażi matul il-perjodu kumulattiv, inkluż il-perjodu qasir ta' kura ta' 4 xhur, il-perijodu ta' kura ta' estensjoni ta' 20 xahar u l-perjodu ta' segwitu ta' 6 xhur wara abatacept. Fil-koorti ta' dawk bejn is-6 u s-17-il sena, ir-rata globali ta' seropożittività matul il-perjodu kumulattiv inkluż fil-perjodu ta' segwitu wara abatacept kienet ta' 4.7 % (8/172): 2.3 % (4/172) fuq il-kura u ta' 13.6 % (6/44) wara t-twaqqif ta' abatacept (≥ 28 jum wara l-aħħar doża). Fil-koorti ta' dawk bejn is-sentejn u l-ħames snin, ir-rata globali ta' seropożittività matul il-perjodu kumulattiv inkluż fil-perjodu ta' segwitu wara abatacept kienet ta' 15.2 % (7/46): 10.9 % (5/46) fuq il-kura u ta' 37.5 % (3/8) wara t-twaqqif ta' abatacept (≥ 28 jum wara l-aħħar doża).

L-antikorpi globali kontra abatacept kienu ġeneralment temporanji u ta' titer baxx. In-nuqqas ta' methotrexate konkomitanti ma deherx li kien assoċjat ma' rata ogħla ta' seropożittività. Is-sinifikanza tal-inċidenza ogħla fil-koorti ta' dawk bejn is-sentejn u l-ħames snin mhijiex magħrufa, meta wieħed iqis id-differenza fid-daqs tal-kampjuni. Il-preżenza ta' antikorpi ma kinitx assoċjata ma' reazzjonijiet avversi, jew ma' tibdil fl-effikaċja jew fil-konċentrazzjonijiet ta' abatacept fis-serum, fl-ebda koorti.

Perjodu ta' estensjoni fit-tul
Waqt il-perjodu ta' estensjoni tal-istudji ta' pJIA (20 xahar fl-istudju ta' pJIA taħt il-ġilda li għadu għaddej u 5 snin fl-istudju ta' pJIA IV), il-profil ta' sigurtà fil-pazjenti ta' pJIA li kellhom 6 sa 17-il sena kien komparabbli ma' dak li ġie osservat fil-pazjenti adulti. Pazjent wieħed ġie dijanjostikat bi sklerożi multipla meta kien fil-perjodu ta' estensjoni tal-istudju ta' pJIA IV. Ġiet irrapportata reazzjoni avversa serja waħda ta' infezzjoni (axxessi fid-dirgħajn u fir-riġlejn) fil-koorti ta' dawk bejn is-sentejn u l-ħames snin matul il-perjodu ta' estensjoni ta' 20 xahar tal-istudju pJIA SC.

Data dwar is-sigurtà fit-tul fil-koorti ta' età bejn is-sentejn u l-ħames snin b'pJIA kienet limitata, iżda l-evidenza eżistenti ma żvelat l-ebda tħassib ġdid dwar is-sikurezza f'din il-popolazzjoni pedjatrika iżgħar fl-età. Matul il-perjodu kumulattiv ta' 24 xahar tal-istudju pJIA SC (perjodu qasir ta' 4 xhur flimkien ma' perjodu ta' estensjoni ta' 20-xahar), ġiet irrapportata frekwenza ogħla ta' infezzjonijiet fil-koorti ta' dawk bejn is-sentejn u l-ħames snin (87.0 %) meta mqabbla ma' dik rapportata fil-koorti ta' dawk bejn is-6-17-il sena (68.2 %). Dan kien dovut l-aktar minħabba infezzjonijiet mhux serji fl-apparat respiratorju ta' fuq fil-koorti ta' dawk bejn is-sentejn u l-ħames snin.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati effetti sekondarji suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Dożi sa 50 mg/kg ingħataw fil-vini mingħajr sinjali ta' effett tossiku. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi u l-pazjent għandu jingħata trattament sintomatiku addattat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosuppressanti, immunosuppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA24

Abatacept huwa proteina tal-fużjoni li tikkonsisti mid-domain ekstraċellulari ta' l-antiġen 4 assoċjat mal-limfoċite T ċitotossika (CTLA-4) uman mqabbad ma' porzjon Fc modifikat ta' immunoglobulina umana G1 (IgG1) umana. Abatacept huwa magħmul permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti fiċ-ċelluli ta' l-ovarju tal-ħamster Ċiniż.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Abatacept selettivament jimmodula sinjal ko-stimulatorju ewlieni li huwa meħtieġ għal attivazjoni totali ta' limfoċiti-T li juru CD28. Attivazzjoni totali ta' limoċiti-T teħtieġ żewġ sinjali pprovduti minn ċelluli li fihom antiġen: ir-rikonoxximent ta' antigen speċifiku minn riċettur taċ-ċellula-T (sinjal 1) u t-tieni, sinjal li huwa ko-stimulatorju. Linja ko-stimulatorja maġġura tinvolvi li CD80 jaqbad ma' molekoli ta' CD86 fuq il-wiċċ ta' ċelluli li fihom antiġen għar-iċettur CD28 fuq il-limfoċiti T (sinjal 2). Abatacept selettivament jinibixxi din il-linja ta' ko-stimulazzjoni billi jaqbad speċifikament ma' CD80 u CD86. Studji indikaw li risponsi naïve għal limfoċiti-T huma iktar affetwati b'abatacept milli risponsi għal limfoċiti-T tal-memorja.

Studji *in vitro* u f'mudelli ta' l-annimali juru li abatacept jimmodula risponsi ta' antikorpi li huma dipendenti fuq limfoċiti-T u infjammazzjoni. *In vitro*, abatacept jattenwa l-attivazzjoni ta' limfociti-T umani kif ġie mkejjel bi tnaqqis fil-proliferazzjoni u produzzjoni ta' cytokines. Abatacept inaqqas il-produzzjoni ta' TNFα, interferon-γ, u interleukin-2 li huma speċifiċi għall-antiġen, mill-limfoċiti-T.

Effetti farmakodinamiċi

B'abatacept, ġie osservat tnaqqis fil-livelli fis-serum ta'riċetturi interleukin-2 solubuli, markatur ta' l-attivazzjoni tal- limfoċiti-T; interleukin-6 fis-serum, prodott ta' makrofaġi sinovjali attivati u sinoviċite simili għal fibroblast f'artrite tar-rewmatiżmu; fattur ta' rewmatojde, awto-antikorp magħmul miċ-ċelluli tal-plasma; u proteina C-reattiva, li tirreaġġixxi fil-fażi akuta ta' infjammazjoni. Barra minn hekk, il-livelli fis-serum ta' matrix metalloproteinases-3, li jipproduċi l-qerda tal-qarquċa u rimudellar tat-tessut, naqsu. Ġie osservat ukoll tnaqqis fit-TNFα fis-serum.

Effikaċja klinika u sigurtà f'adulti b'artrite rewmatojde

L-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept ġol-vini ġew ivvalutati fi provi kliniċi double-blind ikkontrollati bi plaċebo magħmulin fuq bażi każwali f'pazjenti adulti b'artrite tar-rewmatiżmu attiva ddijanjostikata skond il-kriterji tal-kulleġġ Amerikan tar-rewmatoloġija (ACR). Studji I, II, III, V u VI ħtieġu pazjenti li kellhom tal-inqas 12-il ġog fi stat teneru u 10 ġogi minfuħin fuq bażi każwali. Studju IV ma kellux bżonn ta' xi numru speċifiku ta' ġogi teneri jew minfuħin. L-Istudju SC-I kien studju double-blind, double-dummy, mhux ta' inferjorità, randomizzat, imwettaq fuq pazjenti stratifikati skont il-piż tal-ġisem (< 60 kg, 60 sa 100 kg, > 100 kg) li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept mogħti taħt il-ġilda u ġol-vini f'individwi b'artrite rewmatika (RA), li kienu qegħdin jirċievu methotrexate (MTX) fl-isfond, u esperjenzaw rispons inadegwat għal MTX (MTX-IR).

Fi studji I, II u V, l-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept meta mqabbla ma' plaċebo ġew ivvalutati f'pazjenti b'risponsi inadegwati għal methotrexate u li komplew fuq id-doża stabbli tagħhom ta' methotrexate. Barra minn hekk, studju V investiga s-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept jew infliximab meta mqabbla ma' plaċebo. Fi studju III, l-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept ġew ivvalutati f'pazjenti b'rispons mhux adegwat għal inibitur ta' TNF, bl-inibitur ta' TNF mwaqqfa qabel l-għażla fuq bażi każwali; DMARDs oħra ġew permessi. Studju IV ivvaluta primarjament is-sigurtà f'pazjenti b'artrite tar-rewmatiżmu attiva li ħtieġu intervent addizzjonali minkejja li kienu qegħdin fuq terapija b'DMARDs bijoloġiċi u/jew mhux bijoloġiċi; DMARDs kollha li kienu qed jintużaw meta l-pazjenti daħlu fl-istudju baqgħu jintużaw. Fi studju VI, l-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept kienu evalwati f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu methotrexate u li kienu pożittivi għal Fattur tar-Rewmatojde (RF) u/jew anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2 (Anti CCP2), b'artrite rewmatojde bikrija u li tmermer (marda li damet ≤ sentejn) u li ġew magħżula b'mod każwali biex jirċievu abatacept flimkien ma' methotrexate jew methotrexate flimkien ma' plaċebo. Fl-istudju SC-I, l-għan kien li jintwerew in-non-inferjorità tal-effikaċja u l-komparabilità tas-sigurtà ta' abatacept taħt il-ġilda meta mqabbel mal-għoti fil-vini f'individwi b'RA moderata għal severament attiva u li kellhom rispons inadegwat għal MTX.

Studju SC-II investiga l-effikaċja u s-sigurtà relattiva ta' abatacept u adalimumab, it-tnejn mogħtija taħt il-ġilda mingħajr doża għolja tal-bidu ġol-vina u b'MTX fl-isfond, f'pazjenti b'RA attiva minn moderata sa severa u b'rispons inadegwat għal terapija b'MTX fil-passat. Fi studju SC-III, abatacept taħt il-ġilda ġie evalwat flimkien ma' methotrexate, jew bħala monoterapija ta' abatacept, u mqabbel ma' monoterapija ta' MTX fl-induzzjoni ta' remissjoni wara 12-il xahar ta' kura, u fl-induzzjoni tar-remissjoni wara 12-il xahar ta' kura, u ż-żamma possibbli ta' remissjoni mingħajr mediċina wara rtirar sħiħ tal-mediċina, f'pazjenti adulti li qatt ma ġew ikkurati b'MTX qabel, b'artrite rewmatojde attiva ħafna, bikrija (DAS28-CRP medju ta' 5.4, durata tas-sintomi medja inqas minn 6.7 xhur) b'fatturi ta' tbassir dgħajfin għal marda li tipprogressa malajr (eż., antikorpi tal-proteina antiċitrullinati [ACPA+], kif imkejjel skont assaġġ kontra CCP2, u/jew RF+, erożjonijiet fil-ġog fil-linja bażi).

Pazjenti ta' studju I ġew mifrudin fuq bażi każwali biex jirċievu abatacept 2 jew 10 mg/kg jew plaċebo għal 12-il xahar. Pazjenti ta' studju II, III, IV u VI ġew mifrudin fuq bażi każwali biex jirċievu doża fissa ta' bejn wieħed u ieħor 10 mg/kg ta' abatacept jew plaċebo għal 12 (studji II, IV u VI) jew 6 xhur (studju III). Id-doża ta' abatacept kienet 500 mg għall-pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 60 kg, 750 mg għall-pazjenti li kienu jiżnu 60 sa 100 kg, u 1,000 mg għall-pazjenti li kienu jiżnu iktar minn 100 kg. Fl-istudju SC-I, abatacept ingħata taħt il-ġilda lill-pazjenti wara doża waħda tal-bidu ta' abatacept ġol-vini u suċċessivament kull ġimgħa. Il-pazjenti komplew jieħdu d-doża attwali tagħhom ta' MTX mill-jum tar-randomizzazzjoni. Pazjenti ta' studju V ġew mifrudin fuq bażi każwali biex jirċievu din l-istess doża fissa ta' abatacept jew 3 mg/kg infloximab jew plaċebo għal 6 xhur. Studju V kompla għal sitt xhur oħra fil-gruppi ta' abatacept u infliximab biss.

Studji I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II u SC-III evalwaw 339, 638, 389, 1,441, 431, 509, 1,371, 646 u 351 pazjent adult rispettivament.

<u>Rispons kliniku</u>

Rispons ACR
Il-perċentwali ta' pazjenti ttrattati b'abatacept li ġabu ACR ta' 20, 50 jew 70 rispons fi studju II (pazjenti b'rispons mhux adegwat għal methotrexate), fi studju III (pazjenti b'rispons mhux adegwat għal inibitur ta' TNF), fi studju VI (pazjenti li qatt ma ġew ikkurati b'methotrexate), u fi studju SC-I (abatacept taħt il-ġilda) jidhru f'Tabella 3.

F'pazjenti ttrattati b'abatacept fi studji II u III, titjib fir-risponsi ta' ACR 20 li huwa statistikament sinifikattiv kontra l-plaċebo ġie osservat wara l-għoti ta' l-ewwel doża (jum 15), u dan it-titjib baqa' sinjifikanti għall-kumplament ta' l-istudji. Fi studju VI, ġie osservat titjib statistkament sinifikanti fir-rispons ta' ACR 20 f'pazjenti li kienu qed jiġu kkurati b'abatacept flimkien ma' methotexate meta mqabbel ma' methotrexate flimkien ma' plaċebo għal 29 jum, u dan baqa' jiġi sostnut matul il-perjodu tal-istudju. Fi studju II, 43 % tal-pazjenti li ma laħqux risponsi ta' ACR 20 wara 6 xhur żviluppaw respons ta' ACR 20 fi tnax il-xahar.

Fl-istudju SC-I, abatacept mogħti taħt il-ġilda (SC) ma kienx inferjuri meta mqabbel ma' infużjonijiet ġol-vini IV ta' abatacept fir-rigward tar-rispons ta' ACR 20 sa 6 xhur tal-kura. Il-pazjenti ttrattati b'abatacept taħt il-ġilda wkoll kisbu risponsi simili ta' ACR 50 u 70 bħal dawk il-pazjenti li rċevew abatacept ġol-vini wara 6 xhur.

Ma dehret l-ebda differenza fir-rispons kliniku bejn abatacept mogħti taħt il-ġilda u abatacept mogħti fil-vini fit-3 gruppi ta' piż. F'SC-I, ir-rati ta' rispons ta' ACR 20 f'jum 169 għal abatacept mogħti taħt il-ġilda u ġol-vini kienu rispettivament 78.3 % (472/603 SC) u 76.0 % (456/600 IV) f'pazjenti li kellhom < 65 sena, kontra 61.1 % (55/90 SC) u 74.4 % (58/78 IV) għal pazjenti li kellhom ≥ 65 sena.

Tabella 3: Risponsi kliniċi fi provi kkontrollati

	Perċentwali ta' pazjenti							
	Għoti ġol-vini						Għoti taħt il-ġilda	
	Qatt ma ħadu MTX		Rispons mhux adegwat għal MTX		Rispons mhux adegwat għal Inibitur ta' TNF		Rispons mhux adegwat għal MTX	
	Studju VI		Studju II		Studju III		Studju SC-I	
Rata ta' Rispons	Abatacept[a] +MTX n = 256	Plaċebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Plaċebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Plaċebo +DMARDs[b] n = 133	Abatacept[f] SC +MTX n = 693	Abatacept[f] IV +MTX n = 678
ACR 20								
Jum 15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
Xahar 3	64 %[††]	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
Xahar 6	75 %[†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 %[§]	76 %
Xahar 12	76 %[‡]	62 %	73 %***	40 %	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 50								
Xahar 3	40 %[‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
Xahar 6	53 %[‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
Xahar 12	57 %[‡]	42 %	48 %***	18 %	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 70								
Xahar 3	19 %[†]	10 %	13 %***	3 %	6 %[††]	1 %	13 %	16 %
Xahar 6	32 %[†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
Xahar 12	43 %[‡]	27 %	29 %***	6 %	NA[d]	NA[d]	NA	NA
Rispons Kliniku Maġġuri[c]	27 %[‡]	12 %	14 %***	2 %	NA[d]	NA[d]	NA	NA
Remissjoni DAS28-CRP[e]								
Xahar 6	28 %[‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24 %[§§]	25 %
Xahar 12	41 %[‡]	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0.05, abatacept vs. plaċebo.
** p < 0.01, abatacept vs. plaċebo.
*** p < 0.001, abatacept vs. plaċebo.
[†] p < 0.01, abatacept flimkien ma' MTX vs. MTX flimkien ma' placebo
[‡] p < 0.001, abatacept flimkien ma' MTX vs. MTX flimkien ma' placebo
[††] p < 0.05, abatacept flimkien ma' MTX vs. MTX flimkien ma' plaċebo
[§] 95 % CI: −4.2, 4.8 (ibbażat fuq marġinu speċifikat minn qabel għal non-inferjorità ta' −7.5 %)
[§§]dejta ITT hija ppreżentata fit-tabella
[a] Doża fissa li tqarreb 10 mg/kg (ara sezzjoni 4.2).
[b] DMARDs konkurrenti inkludew wieħed jew aktar milli ġej: methotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, deheb, u anakinra.
[c] Rispons kliniku maġġuri huwa definit bħala l-ilħuq ta' rispons ta' ACR 70 għal perijodu kontinwu ta' 6 xhur.
[d] Wara perjodu ta' sitt xhur, il-pazjenti ngħataw l-opportunità li jidħlu fi studju open-label.
[e] DAS28-CRP Remissjoni hi mfissra bħala punteġġ ta' < 2.6 ta' DAS28-CRP
[f] Skont il-protokoll, id-dejta hija ppreżentata fit-tabella. Għal ITT; n = 736, 721 għal abatacept mogħti taħt il-ġilda (SC) u ġol-vina (IV), rispettivament

Fl-estensjoni open-label ta’ studji I, II, III, VI, u SC-I durabbli u sostnuti, ġew osservati risponsi ta’ ACR 20, 50, u 70 matul 7 snin, 5 snin, 5 snin, sentejn, u 5 snin, rispettivament, ta’ kura b’abatacept. Fi studju I, risponsi ta’ ACR ġew evalwati sa 7 snin fi 43 pazjent b’rispons ta’ 72 % għal ACR 20, rispons ta’ 58 % għal ACR 50, rispons ta’ 44 % għal ACR 70. Fi studju II, ir-risponsi ta’ ACR ġew evalwati wara 5 snin f’270 pazjent b’rispons ta’ 84 % għal ACR 20, rispons ta’ 61 % għal ACR 50, rispons ta’ 40 % għal ACR 70. Fi studju III, risponsi ta’ ACR ġew evalwati wara 5 snin f’91 pazjent b’rispons ta’ 74 % għal ACR 20, rispons ta’ 51 % għal ACR 50, u rispons ta’ 23 % għal ACR 70. Fi studju VI, risponsi għal ACR kienu evalwati wara sentejn f’232 pazjent b’85 % ta’ risponsi għal ACR 20, 74 % rispons għal ACR 50 u 54 % rispons għal ACR 70. Fl-istudju SC-I, ir-risponsi għal ACR ġew evalwati wara 5 snin b’rispons ta’ 85 % (356/421) għal ACR 20, rispons ta’ 66 % (277/423) għal ACR 50 u rispons ta’ 45 % (191/425) għal ACR 70.

B’abatacept kien hemm iktar titjib meta tqabbel ma’ plaċebo f’miżuri oħra ta’ l-attività tal-marda ta’ l-artrite tar-rewmatiżmu li ma ġewx inklużi fil-kriterji ta’ rispons ta’ l-ACR, bħal ebusija ta’ filgħodu.

Rispons DAS28
L-attività tal-marda ġiet ivvalutata wkoll bl-użu ta’ Skor ta’ l-Attività tal-Marda 28 (DAS 28 ESR). Kien hemm titjib sinifikanti ta’ DAS fi studji II, III, V u VI meta mqabbel ma’ plaċebo jew komparatur.

Fi studju VI, li kien jinkludi adulti biss, proporzjon sinifikanti ogħla ta’ pazjenti fil-grupp ta’ abatacept flimkien ma’ methotrexate (41 %) laħaq remissjoni skont kif imfissra b’DAS28 (CRP) (punteġġ ta’ < 2.6) meta mqabbel mal-grupp ta’ methotrexate flimkien mal-plaċebo (23 %) fis-sena 1. Ir-rispons wara sena 1 fil-grupp ta’ abatacept baqa’ jiġi sostnut tul it-tieni sena.

Studju V: abatacept jew infliximab kontra plaċebo
Sar studju fuq bażi każwali, double blind biex jivvaluta s-sigurtà u l-effikaċja ta’ abatacept ġol-vini jew infliximab kontra l-plaċebo f’pazjenti li ma kellhomx rispons adegwat għal methotrexate (studju V). Ir-riżultat primarju kien bidla medja fl-attività tal-marda f’pazjenti ttrattati b’abatacept meta mqabbel ma’ dawk ttrattati bi plaċebo wara 6 xhur b’valutazzjoni sussegwenti double blind tas-sigurtà u l-effikaċja ta’ abatacept u infliximab wara 12-il xahar. Titjib ikbar ($p < 0.001$) f’DAS28 ġie osservat b’abatacept u b’infliximab meta mqabbla ma’ plaċebo wara 6 xhur fil-porzjon ta’ l-istudju kkontrollat minn plaċebo; ir-riżultati bejn il-gruppi ta’ abatacept u infliximab kienu simili. Ir-risponsi ta’ ACR fi studju V kienu konsistenti ma’ l-iskor ta’ DAS28. Ġie osservat aktar titjib wara 12-il xahar b’abatacept. Wara 6 xhur, l-inċidenza ta’ AE ta’ infezzjonijiet kienu 48.1 % (75), 52.1 % (86), u 51.8 % (57) u l-inċidenza ta’ AE serja ta’ infezzjonijiet kienet 1.3 % (2), 4.2 % (7), u 2.7 % (3) għal abatacept, infliximab u gruppi ta’ plaċebo rispettivament. Wara 12-il xahar, l-inċidenza ta’ AE ta’ infezzjonijiet kienet 59.6 % (93), 68.5 % (113), u l-inċidenza ta’ AE serja ta’ infezzjonijiet kienet 1.9 % (3) u 8.5 % (14) għall-gruppi ta’ abatacept u infliximab, rispettivament. Il-perjodu tal-istudju open label pprovda evalwazzjoni tal-mod ta’ ħidma ta’ abatacept li jsostni l-effikaċja għal individwi li ġew magħżula b’mod każwali biex jieħdu abatacept u r-rispons ta’ effikaċja ta’ dawk l-individwi li l-kura tagħhom inqalbet għal abatacept wara kura b’infliximab. It-tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġ medju ta’ DAS28 f’Jum 365 (-3.06) ġie sostnut sa Jum 729 (-3.34) f’dawk il-pazjenti li komplew jirċievu abatacept. F’dawk il-pazjenti li fil-bidu kienu jirċievu infliximab u mbagħad qalbu għal abatacept, it-tnaqqis fil-punteġġ medju ta’ DAS28 mil-linja bażi kien ta’ 3.29 f’Jum 729 u 2.48 f’Jum 365.

Studju SC-II:
Twettaq studju ta’ non-inferjorità, li fih il-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali, single (investigatur)-blinded, biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta’ abatacept mogħti taħt il-ġilda (SC) kull ġimgħa mingħajr doża għolja tal-bidu ta’ abatacept ġol-vini (IV), mqabbel ma’ adalimumab mogħti taħt il-ġilda kull ġimagħtejn, it-tnejn b’MTX fl-isfond, f’pazjenti b’rispons inadegwat għal methotrexate (studju SC-II). Il-punt aħħari primarju wera noninferjorità (marġni definit minn qabel ta’ 12 %) ta’ rispons ACR 20 wara 12-il xahar ta’ kura, 64.8% (206/318) għall-grupp ta’ abatacept SC u 63.4 % (208/328) għall-grupp ta’ adalimumab SC; id-differenza fil-kura kienet ta’ 1.8 % [95 % intervall ta’ fiduċja (CI): -5.6, 9,2 [sic: 9.2]], b’risponsi komparabbli matul il-perjodu kollu ta’ 24 xahar. Il-valuri rispettivi għal ACR 20 wara 24 xahar kienu 59.7 % (190/318) għall-grupp ta’

abatacept SC u 60.1 % (197/328) għall-grupp ta' adalimumab SC. Il-valuri rispettivi għal ACR 50 u ACR 70 wara 12 u 24 xahar kienu konsistenti u simili għal abatacept u adalimumab. It-tibdil medju aġġustat (standard error; SE) mil-linja bażi f'DAS28-CRP kien -2.35 (SE 0.08) [95 % CI: -2.51, -2.19] u -2.33 (SE 0.08) [95 % CI: -2.50, -2.17] fil-grupp ta' abatacept SC u fil-grupp ta' adalimumab, rispettivament, wara 24 xahar, b'tibdil simili maż-żmien. 44.4, 56.8] ta' pazjenti fil-grupp ta' abatacept u 53.3 % (130/244) [95 % CI: 47.0, 59.5] ta' pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kisbu DAS28 < 2.6. Titjib mil-linja bażi kif imkejjel minn HAQ-DI wara 24 xahar u maż-żmien kien simili wkoll bejn abatacept SC u adalimumab SC.

Evalwazzjonijiet tas-sigurtà u l-ħsara strutturali saru wara sena u sentejn. Il-profil tas-sigurtà globali fir-rigward ta' reazzjonijiet avversi kien simili bejn iż-żewġ gruppi fuq perjodu ta' 24 xahar. Wara 24 xahar, reazzjonijiet avversi ġew irrappurtati f'41.5 % (132/318) u 50 % (164/328) tal-pazjenti kkurati b'abatacept u adalimumab. Reazzjonijiet avversi serji ġew irrappurtati fi 3.5 % (11/318) u 6.1 % (20/328) tal-grupp rispettiv. Wara 24 xahar, 20.8 % (66/318) tal-pazjenti fuq abatacept u 25.3 % (83/328) fil-grupp ta' adalimumab kienu waqqfu l-kura.
F'SC-II, infezzjonijiet serji ġew irrappurtati fi 3.8 % (12/318) tal-pazjenti kkurati b'abatacept SC kull ġimgħa, li l-ebda waħda minnhom ma wasslet għal twaqqif u f'5.8 % (19/328) tal-pazjenti kkurati b'adalimumab SC kull ġimagħtejn, li wasslu għal 9 pazjenti li waqqfu l-kura f'perjodu ta' 24 xahar.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni kienet ta' 3.8 % (12/318) u 9.1 % (30/328) wara 12-il xahar (p = 0.006) u 4.1 % (13/318) u 10.4 % (34/328) wara 24 xahar għal abatacept SC u adalimumab SC, rispettivament. Fuq il-perjodu tal-istudju ta' sentejn, 3.8 % (12/318) u 1.5 % (5/328) tal-pazjenti kkurati b'abatacept SC u adalimumab SC rispettivament, irrappurtataw disturbi awtoimmuni minn ħfief sa moderati fis-severità (eż., psorjażi, il-fenomenu ta' Raynaud, eritema nodosum).

Studju SC-III: Induzzjoni ta' remissjoni f'pazjenti RA li qatt ma ġew ikkurati b'methotrexate qabel
Studju li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali u double-blinded evalwa abatacept SC f'kombinament ma' methotrexate (abatacept + MTX), monoterapija ta' abatacept SC, jew monoterapija ta' methotrexate (grupp MTX) fl-induzzjoni tar-remissjoni wara 12-il xahar ta' kura, u ż-żamma ta' remissjoni mingħajr mediċina wara rtirar sħiħ tal-mediċina f'pazjenti adulti li qatt ma ġew ikkurati b'MTX qabel, b'artrite rewmatojde attiva ħafna, bikrija b'fatturi ta' tbassir dgħajfin. L-irtirar sħiħ tal-mediċina wassal għat-telf tar-remissjoni (ritorn għall-attività tal-marda) fit-tliet fergħat kollha tal-kura (abatacept ma' methotrexate, abatacept jew methotrexate waħdu) f'maġġoranza tal-pazjenti (Tabella 4).

Tabella 4: Rati ta' remmissjoni fit-tmiem tal-kura bil-mediċina u fażijiet tal-irtirar tal-mediċina fi studju SC-III

Numru ta' pazjenti	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proporzjon ta' pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali bl-induzzjoni ta' remissjoni wara 12-il xahar ta' kura			
Remissjoni ta' DAS28[a]	60.9 %	45.2 %	42.5 %
Proporzjon ta' Probabbiltà (95 % CI) vs. MTX	2.01 (1.18, 3.43)	N/A	0.92 (0.55, 1.57)
Valur P	0.010	N/A	N/A
Remissjoni Klinika ta' SDAI[b]	42.0 %	25.0 %	29.3 %
Stima ta' Differenza (95 % CI) vs. MTX	17.02 (4.30, 29.73)	N/A	4.31 (-7.98, 16.61)
Remissjoni Klinika Boolean	37.0 %	22.4 %	26.7 %
Stima ta' Differenza (95 % CI) vs. MTX	14.56 (2.19, 26.94)	N/A	4.31 (-7.62, 16.24)
Proporzjon ta' pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali f'remissjoni wara 12-il xahar u 18-il xahar (6 xhur ta' rtirar sħiħ tal-mediċina)			
Remissjoni ta' DAS28[a]	14.8 %	7.8 %	12.4 %
Proporzjon ta' Probabbiltà (95 % CI) vs. MTX	2.51 (1.02, 6.18)	N/A	2.04 (0.81, 5.14)
Valur P	0.045	N/A	N/A

[a] Remissjoni definita minn DAS28 (DAS28-CRP < 2.6)
[b] Kriterju ta' SDAI (SDAI ≤ 3.3)

F'SC-III il-profili tas-sigurtà tat-tliet gruppi ta' kura (abatacept + MTX, monoterapij abatacept, grupp MTX) kienu simili b'mod ġenerali. Waqt il-perjodu tal-kura ta' 12-il xahar, ir-reazzjonijiet avversi kienu rrapportati f'44.5 % (53/119), 41.4 % (48/116), u 44.0 % (51/116) u reazzjonijiet avversi serji kienu rrapportati f'2.5 % (3/119), 2.6 % (3/116) u 0.9 % (1/116) ta' pazjenti kkurati fit-tliet gruppi ta' kura, rispettivament. Infezzjonijiet serji kienu rrapportati fi 0.8 % (1/119), 3.4 % (4/116) u 0 % (0/116) tal-pazjenti.

Rispons radjografiku

Ħsara strutturali fil-ġogi ġiet ivvalutata radjografikament fuq perijodu ta' sentejn fi studji II, VI u SC-II. Ir-riżultati ġew imkejla bl-użu ta' Genant-modified total Sharp score (TSS) u l-komponenti tiegħu, l-iskor ta' erożjoni u l-iskor tat-tidjiq ta' l-ispazju bejn il-ġogi (JSN).

Fi studju II, il-medja ta' TSS fil-linja bażi kienet ta' 31.7 f'pazjenti ttrattati b'abatacept u 33.4 f'pazjenti ttrattati bi plaċebo. Abatacept/methotrexate naqqas ir-rata ta' progressjoni tal-ħsara strutturali meta mqabbel ma' plaċebo/methotrexate wara 12-il xahar ta' trattament hekk kif muri fit-Tabella 5. Ir-rata ta' progressjoni tal-ħsara strutturali fis-sena 2 kienet ferm inqas minn dik f'sena 1 għal pazjenti mogħtija abatacept fuq bażi każwali ($p < 0.0001$). Individwi li kienu ser jipparteċipaw fl-estensjoni ta' perjodu fuq żmien twil wara sena ta' trattament double-blind, ilkoll irċevew kura b'abaracept u l-progressjoni radjografika ġiet mistħarrġa sa sena 5. Id-dejta kienet analizzata f'analiżi kif osservat fejn intużat il-bidla medja fil-punteġġ totali mill-aħħar viżta annwali. Il-bidla medja kienet, 0.41 u 0.74 minn sena 1 sa sena 2 (n = 290, 130), 0.37 u 0.68 minn sena 2 sa sena 3 (n = 293, 130). 0.34 u 0.43 minn sena 3 sa sena 4 (n = 290, 128) u l-bidla kienet 0.26 u 0.29 (n-233, 114) minn sena 4 sa sena 5 għal pazjenti oriġinarjament magħżula b'mod każwali biex jirċievu abatacept flimkien ma' MTX u plaċebo flimkien ma' MTX rispettivament.

Tabella 5: Tibdil radjografiku medju fuq 12-il xahar fi studju II

Parametru	Abatacept/MTX n = 391	Plaċebo/MTX n = 195	Valur-P[a]
Skor Sharp Totali	1.21	2.32	0.012
Skor ta' l-Erożjoni	0.63	1.14	0.029
Skor ta' JSN	0.58	1.18	0.009

[a] Ibbażat fuq analiżi mhux parametrika.

Fi studju VI, il-bidla medja f'TSS wara 12-il xahar kienet inqas b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b'abatacept flimkien ma' methotrexate meta mqabbla ma' dawk ikkurati b'methotrexate flimkien mal-plaċebo. Wara 12-il xahar 61 % (148/242) tal-pazjenti kkurati b'abatacept flimkien ma' methotrexate u 53 % (128/242) tal-pazjenti kkurati b'methotrexate flimkien ma' plaċebo ma kellhomx progressjoni (TSS ≤ 0). Il-progressjoni ta' ħsara strutturali kienet inqas f'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament kontinwu b'abatacept flimkien ma' methotrexate (għal 24 xahar) meta mqabbla ma' pazjenti li fil-bidu rċivew methotrexate flimkien ma' plaċebo (għal 12-il xahar) u wara qalbu għal fuq abatacept flimkien ma' methotrexate fit-12-il xahar ta' wara. Fost il-pazjenti li daħlu fil-perjodu open label għal 12-il xahar, 59 % (125/213) tal-pazjenti li rċivew it-trattament ta' abatacept flimkien ma' methotrexate u 48 % (92/192) tal-pazjenti li inizjalment irċivew methotrexate u wara qalbu għal kombinazzjoni ma' abatacept ma kellhomx progressjoni.

Fi studju SC-II, il-ħsara strutturali tal-ġogi ġiet evalwata permezz ta' mod radjografiku u espressa bħala bidla mil-linja bażi fil-van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) u l-komponenti tiegħu. Inibizzjoni simili ġiet osservata fiż-żewġ grupp tal-kura għal sa 24 xahar (mTSS (± devjazzjoni standard [SD] medja = 0.89 ±4.13 vs 1.13 ±8.66), punteġġ tal-erożjoni (0.41 ±2.57 vs 0.41 ±5.04), u punteġġ JSN (0.48 ±2.18 vs 0.72 ±3.81)) għal abatacept (n = 257) u adalimumab (n = 260), rispettivament).

Fi studju SC-III, il-ħsara strutturali fuq il-ġogi kienet ivvalutata bl-MRI. Il-grupp ta' abatacept + MTX kellu inqas progress fil-ħsara strutturali meta mqabbel mal-grupp ta' MTX kif rifless mid-differenza medja tal-kura tal-grupp ta' abatacept + MTX kontra l-grupp ta' MTX (Tabella 6).

Tabella 6: Valutazzjoni strutturali u infjammatorja tal-MRI fi studju SC-III

Differenza Medja tal-Kura bejn Abatacept SC + MTX vs. MTX fi 12-il Xahar (95 % CI)*	
Punteġġ tal-Erożjoni tal-MRI	-1.22 (-2.20, -0.25)
Punteġġ tal-Ostejite tal-MRI/Edema tal-Għadam	-1.43 (-2.68, -0.18)
Punteġġ tas-Sinovite tal-MRI	-1.60 (-2.42, -0.78)

* n = 119 għal Abatacept SC + MTX; n = 116 għall-MTX

Rispons ta' funzjoni fiżika

It-titjib fil-funzjoni fiżika ġie mkejjel bl-Indiċi tad-Disabilità tal-Kwestjonarju dwar il-Valutazzjoni tas-Saħħa (HAQ-DI) fi studji II, III, IV, V, u VI u HAQ-DI modifikat fi studju I. Fl-istudju SC-I, it-titjib mil-linja bażi kif imkejjel bil-HAQ-DI wara 6 xhur u maż-żmien kien simili bejn l-għoti taħt il-ġilda u l-għoti ġol-vini. Ir-riżultati minn studji II, III u IV jidhru f'Tabella 7.

Tabella 7: Titjib fil-funzjoni fiżika fi provi kkontrollati bi plaċebo

	Qatt ma Ħadu Methotrexate		Rispons mhux adegwat għal Methotrexate		Rispons mhux adegwat għal Inibitur ta' TNF	
	Studju VI		Studju II		Studju III	
Indiċi ta' Diżabilità ta' HAQ[c]	Abatacept[a] +MTX	Plaċebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Plaċebo +MTX	Abatacept[a] +DMARDs[b]	Plaċebo +DMARDs[b]
Linja Bażi (Medja)	1.7 (n = 254)	1.7 (n = 251)	1.69 (n = 422)	1.69 (n = 212)	1.83 (n = 249)	1.82 (n = 130)
Titjib Medju mil-Linja Bażi						
Xahar 6	0.85 (n = 250)	0.68 (n = 249)	0.59*** (n = 420)	0.40 (n = 211)	0.45*** (n = 249)	0.11 (n = 130)
Xahar 12	0.96 (n = 254)	0.76 (n = 251)	0.66*** (n = 422)	0.37 (n = 212)	NA[e]	NA[e]
Proporzjon ta' pazjenti b'titjib klinikament sinifikattiv[d]						
Xahar 6	72 %[†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Xahar 12	72 %[†]	62 %	64 %***	39 %	NA[e]	NA[e]

*** p < 0.001, abatacept vs. plaċebo.
[†] p < 0.05, abatacept flimkien ma' MTX vs MTX flimkien ma' placebo
[a] Doża fissa li tqarreb 10 mg/kg (ara sezzjoni 4.2).
[b] Użu ta' DMARDs fl-istess waqt inkluda wieħed jew aktar minn dawn li ġejjin: methotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, deheb, u anakinra.
[c] Kwestjonarju dwar il-Valutazzjoni tas-Saħħa; 0 = l-aħjar, 3 = l-agħar; 20 mistoqsija; 8 kategoriji: tbiddil u kura personali, qawmien, ikel, mixi, iġjene, ilħuq, qbid u attivitajiet.
[d] Tnaqqis f'HAQ-DI ta' ≥ 0.3 unità mil-linja bażi.
[e] Wara 6 xhur, pazjenti ngħataw l-opportunità li jidħlu fi studju open label.

Fi studju II, fost pazjenti b'titjib klinikament sinifikattiv wara 12-il xahar, 88 % żammew ir-rispons fit-18-il xahar, u 85 % żammew ir-rispons sa 24 xahar. Waqt il-perjodi open-label ta' studji I, II, III, u IV it-titjib fil-funzjoni fiżika nżamm sa 7 snin, 5 snin, 5 snin u sentejn, rispettivament.

Fi studju SC-III, il-proporzjon ta' individwi b'rispons tal-HAQ bħala kejl ta' titjib klinikament sinifikanti fil-funzjoni fiżika (it-tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġ ta' HAQ-DI ta' > 0.3) kien akbar għall-grupp ta' abatacept + MTX vs il-grupp tal-MTX f'xahar 12 (65.5 % vs 44.0%, rispettivament; id-differenza fil-kura vs il-grupp tal-MTX ta' 21.6 % [95 % CI: 8.3, 34.9]).

<u>Riżultati relatati mas-saħħa u mal-kwalità tal-ħajja</u>

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa ġiet ivvalutata bil-kwestjonarju SF-36 fis-6 xahar fi studji I, II u III u fit-12-il xahar fi studji I u II. F'dawn l-istudji, it-titjib klinikament u statistikament sinifikattiv ġie osservat fil-grupp ta' abatacept meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo fit-8 oqsma kollha tal-SF-36 (4 oqsma fiżiċi: funzjoni fiżika, rwol fiżiku, uġigħ fil-ġisem, saħħa b'mod ġenerali; u 4 oqsma mentali: vitalità, funzjoni soċjali, rwol emozzjonali, saħħa mentali), kif ukoll is-Sommarju tal-Komponent Fiżiku (Physical Component Summary – PCS) u s-Sommarju tal-Komponent Mentali (Mental Component Summary – MCS). Fi studju VI, titjib kien osservat wara 12-il xahar fil-grupp ta' abatacept flimkien ma' methotrexate meta mqabbel mal-grupp ta' methotrexate flimkien mal-plaċebo kemm fil-PCS u MCS, u baqa' jiġi sostnut għal sentejn.

Studju VII: Is-sigurta ta' abatacept f'pazjenti bi jew mingħajr washout minn terapija li ngħatat qabel ta' inibitur ta' TNF

Studju open label dwar abatacept ġol-vini fi sfond mhux bijoloġiku ta' DMARDs sar fuq pazjenti li għandhom artrite rewmatojde attiva li ma kellhomx rispons xieraq bit-terapija li ngħatat qabel (washout għal tal-anqas xahrejn: n = 449) jew attwali (ebda perjodu ta' washout, n = 597) għal terapija b'inibitur ta' TNF (studju VII). L-ewwel riżultati, inċidenzi ta' każijiet avversi, każijiet avversi serji u waqfien minħabba kazijiet avversi matul 6 xhur ta' kura, kienu simili bejn dawk li kienu utenti qabel u attwali ta' inibituri ta' TNF meta sar ir-reklutaġġ, bħalma kienet il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji.

Effikaċja klinika u sigurtà f'adulti b'artrite psorjatika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept ġew ivvalutati f'żewġ provi kliniċi randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi plaċebo (studji PsA-I u PsA-II) f'pazjenti adulti, ta' età ta' 18-il sena jew aktar. Il-pazjenti kellhom PsA attiva (≥ 3 ġogi minfuħin u ≥ 3 ġogi teneri) minkejja kura preċedenti b'terapija b'DMARD u kellhom leżjoni tal-ġilda psorjatika waħda li kkwalifikat ta' dijametru ta' tal-inqas 2 cm.

Fi studju PsA-I, 170 pazjent irċivew plaċebo jew abatacept ġol-vini f'jum 1, 15, 29, imbagħad kull 28 jum wara dak il-perjodu b'mod double blind għal 24 ġimgħa, segwit minn abatacept open-label 10 mg/kg ġol-vini kull 28 jum. Il-pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu plaċebo jew abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, jew żewġ dożi ta' 30 mg/kg segwit minn 10 mg/kg, mingħajr ma nqabżu għal 24 ġimgħa, segwit minn abatacept open-label 10 mg/kg fix-xahar ġol-vini kull xahar. Il-pazjenti kienu permessi li jirċievu dożi stabbli ta' methotrexate konkomitranti, kortikosterojdi ta' doża baxxa (ekwivalenti għal ≤ 10 mg ta' prednisone) u/jew NSAIDs waqt il-prova.

Fi studju PsA-II, 424 pazjent ġew randomizzati 1:1 biex jirċievu b'mod double-blind dożi fil-ġimgħa ta' plaċebo taħt il-ġildajew abatacept 125 mg mingħajr doża għolja tal-bidu għal 24 ġimgħa, segwiti minn abatacept open-label 125 mg taħt il-ġilda fil-ġimgħa. Il-pazjenti tħallew jirċievu dożi stabbli ta' methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine konkomitanti, kortikosterojdi ta' dożi baxxi (ekwivalenti għal ≤ 10 mg ta' prednisone) u/jew NSAIDs matul il-prova. Il-pazjenti li ma kinux kisbu tal-inqas titjib ta' 20 % mil-linja bażi fl-għadd tal-ġogi minfuħin jew teneri tagħhom sa Ġimgħa 16 qabżu għal abatacept open-label 125 mg taħt il-ġilda fil-ġimgħa.

Il-punt aħħari primarju għal kemm PsA-I u PsA-II kien il-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' ACR 20 f'Ġimgħa 24 (jum 169).

Rispons Kliniku

Sinjali u sintomi
Il-perċentwali ta' pazjenti li ġabu ACR ta' 20, 50 jew 70 rispons bid-doża rakkomandata ta' abatacept fi studji PsA-I (10 mg/kg ġol-vini) u PsA-II (125 mg taħt il-ġilda) huma ppreżentati fit-Tabella 8 ta' hawn taħt.

Tabella 8: Proporzjon ta' pazjenti b'risponsi ta' ACR f'ġimgħa 24 fi studji PsA-I u PsA-II

	PsA-I[a]			**PsA-II[b,c]**		
	Abatacept 10 mg/kg IV N = 40	**Plaċebo N = 42**	**Stima ta' differenza (95 % CI)**	**Abatacept 125 mg SC N = 213**	**Plaċebo N = 211**	**Stima ta' differenza (95% CI)**
ACR 20	47.5 %*	19.0 %	28.7 (9.4, 48.0)	39.4 %*	22.3 %	17.2 (8.7, 25.6)
ACR 50	25.0 %	2.4 %	22.7 (8.6, 36.9)	19.2 %	12.3 %	6.9 (0.1, 13.7)
ACR 70	12.5 %	0 %	12.5 (2.3, 22.7)	10.3 %	6.6 %	3.7 (-1.5, 8.9)

* p < 0.05 kontra plaċebo, il-valuri p ma ġewx ivvalutati għal ACR 50 u ACR 70.
[a] 37 % tal-pazjenti ġew ikkurati qabel b'inibitur ta' TNF.

[b] 61 % tal-pazjenti ġew ikkurati qabel b'inibitur ta' TNF.
[c] Il-pazjenti li kellhom titjib ta' inqas minn 20 % fl-għadd ta' ġogi teneri jew minfħun f'Ġimgħa 16 issodisfaw il-kriterji li jaqbżu u ġew ikkunsidrati bħala li ma kinux irrispondew.

Proporzjon ferm ogħla ta' pazjenti ġabu rispons ta' ACR 20 wara l-kura b' abatacept 10 mg/kg ġol-vini f'PsA-I jew 125 mg taħt il-ġilda f'PsA-II meta mqabbel ma' plaċebo f'Ġimgħa 24 fil-popolazzjonijiet ta' studju globali. Ġew osservati risponsi ta' ACR 20 ogħla b'abatacept vs plaċebo irrispettivament mill-kura b'inibitur ta' TNF ta' qabel fiż-żewġ studji. Fl-istudju iżgħar PsA-I, ir-risponsi ta' ACR 20 b'abatacept 10 mg/kg ġol-vini vs plaċebo f'pazjenti li ma kellhomx esperjenza ta' inibitur ta' TNF kienu ta' 55.6 % vs 20.0 %, rispettivament, u f'pazjenti li kellhom esperjenza ta' inibitur ta' TNF kienu ta' 30.8 % vs 16.7 %, rispettivament. Fl-istudju PsA-II, ir-risponsi ta' ACR 20 b'abatacept 125 mg taħt il-ġilda vs plaċebo f'pazjenti li ma kellhomx esperjenza ta' inibitur ta' TNF kienu ta' 44.0 % vs 22.2 %, rispettivament (21.9 [8.3, 35.6], stima ta' differenza [95 % CI]), u f'pazjenti li kellhom esperjenza ta' inibitur ta' TNF kienu ta' 36.4 % vs 22.3 %, rispettivament (14.0 [3.3, 24.8], stima ta' differenza [95 % CI]).

Fi studju PsA-II, dehru risponsi ta' ACR 20 ogħla b'abatacept 125 mg taħt il-ġilda vs. plaċebo irrispettivament minn kura b'DMARD mhux bijoloġika konkomitanti. Ir-risponsi ta' ACR 20 b'abatacept 125 mg taħt il-ġilda vs. plaċebo f'pazjenti li ma użawx DMARDs mhux bijoloġiċi kienu ta' 27.3 % vs 12.1%, rispettivament, (15.15 [1.83, 28.47], stima ta' differenza [95 % CI]), u f'pazjenti li kienu użaw DMARDs mhux bijoloġiċi kienu ta' 44.9 % vs 26.9 %, rispettivament, (18.00 [7.20, 28.81], stima ta' differenza [95 % CI]). Ir-risponsi kliniċi nżammu jew komplew jitjiebu sa sena fi studji PsA-I u PsA-II.

Rispons strutturali

Fi studju PsA-II, il-proporzjon ta' pazjenti li ma jipprogressawx radjografiċi (bidla ta' ≤ 0 mil-linja bażi) f'SHS totali modifikati mill-PsA fuq ir-raġġi X f'Ġimgħa 24 kien akbar b'abatacept 125 mg taħt il-ġilda (42.7 %) milli bi plaċebo (32.7 %) (10.0 [1.0, 19.1], stima ta' differenza [95 % CI]).

Rispons ta' Funzjoni Fiżika

Fi studju PsA-I, il-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥ 0.30 mil-linja bażi fil-punteġġ ta' HAQ-DI kien ta' 45.0 % b'abatacept ġol-vini vs 19.0 % bi plaċebo (26.1 [6.8, 45.5], stima ta' differenza [95 % CI]) f'Ġimgħa 24. Fi studju PsA-II, il-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis ta' tal-inqas ≥ 0.35 mil-linja bażi f'HAQ-DI kien ta' 31.0 % b'abatacept vs 23.7 % bi plaċebo (7.2 [-1.1, 15.6], stima ta' differenza [95 % CI]). It-titjib fil-punteġġi ta' HAQ-D1 inżamm jew tjieb sa sena b'kura b'abatecept li baqgħet għaddejja kemm fl-istudju PsA-I kif ukoll fl-istudju PsA-II.

Ma deher l-ebda tibdil sinifikanti fil-punteġġi ta' PASI b'kura b'abatacept matul il-perjodu double-blind ta' 24 ġimgħa. Il-pazjenti li daħlu fiż-żewġ studji PsA kellhom psorjasi ħafifa sa moderata b'punteġġi ta' PASI medjani ta' 8.6 f'PsA-I u 4.5 f'PsA-II. Fl-istudju PsA-I, il-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' PASI 50 kien ta' 28.6 % b'abatacept vs. 14.3 % bi placebo (14.3 [-15.3, 43.9], stima ta' differenza [95 % CI]), u l-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' PASI 75 kien ta' 14.3 % b'abatacept vs. 4.8 % bi placebo (9.5 [-13.0, 32.0], stima ta' differenza [95 % CI]). Fl-istudju PsA-II, il-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' PASI 50 kien ta' 26.7 % b'abatacept vs. 19.6 % bi placebo (7.3 [-2.2, 16.7], stima ta' differenza [95 % CI]), u l-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' PASI 75 kien ta' 16.4 % b'abatacept vs. 10.1 % bi placebo (6.4 [-1.3, 14.1], stima ta' differenza [95 % CI]).

Popolazzjoni pedjatrika b'artrite idjopatika ġovanili poliartikulari

Taħt il-ġilda

L-effikaċja ta' abatacept taħt il-ġilda fit-tfal ta' età ta' sentejn sa 17-il sena hija bbażata fuq esponiment farmakokinetiku u estrapolazzjoni ta' effikaċja stabbilita minn abatacept ġol-vini f'pazjenti ta' pJIA u abatacept taħt il-ġilda f'pazjenti adulti b'RA, u hija appoġġjata minn dejta minn studju kliniku li għadu għaddej. F'dan l-istudju ngħataw kura tfal u adolexxenti b'pJIA bejn

moderatament u severament attiva, bejn is-sentejn u s-17-il sena (46 pazjent fil-koorti ta' dawk bejn is-sentejn u l-ħames snin ta' etàu 173 pazjent fil-koorti ta' dawk bejn is-6 snin u s-17-il sena ta' età) li kellhom rispons inadegwat jew li kellhom intolleranza għal mill-inqas DMARD waħda, li setgħet kienet tinkludi aġenti bijoloġiċi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept taħt il-ġilda ġew ivvalutati fi studju b'tikketta miftuħa, b'fergħa unika b'punt aħħari primarju ta' konċentrazzjoni minima fi stat fiss (c_{min}) wara 4 xhur (perjodu qasir) fil- ta' dawk bejn is-6 u s-17-il sena. Il-pazjenti komplew il-kura b'abatacept f'estensjoni open-label li għadha għaddejja, li vvalutat is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul għal 20 xahar addizzjonali.

Fil-linja bażi, 79 % tal-219-il pazjent irreġistrati u kkurati fl-istudju kienu qed jieħdu methotrexate (doża medja fid-dħul tal-istudju, 12.3 mg/m^2/ġimgħa) u 21 % tal-pazjenti rċivew monoterapija ta' abatacept. Mill-219-il pazjent li daħlu fl-istudju, 56 (25.6 %) kienu ġew ikkurati preċedentement b'terapija DMARD bijoloġika (li tinkludi inibituri ta' TNF u tocilizumab).

Il-pazjenti li daħlu fil-prova kienu ta' medja ta' età ta' 10.6 snin b'durata medja tal-marda ta' 2.4 snin. Dawn kellhom marda attiva, b'għadd tal-ġogi attiv medju ta' 11.8, numru medju ta' ġogi b'telf ta' mozzjoni ta' 10.3, u livell miżjud medju ta' proteina C-reattiva (CRP) ta' 1.24 mg/dL fil-linja bażi.

Mill-219-il pazjent ikkurati, 205 temmew il-perjodu ta' żmien qasir u 200 daħlu fil-perjodu ta' estensjoni fit-tul li għadu għaddej. Fil-koorti ta' dawk bejn is-sentejn u l-ħames snin ta' età, 39 (84.8 %) pazjent temmew is-sentejn. Fil-koorti ta' dawk bejn is-6 u s 17-il sena ta' età, 132 (76.3 %) pazjent temmew is-sentejn.

Ir-rati ta' rispons fi tmiem l-espożizzjoni għal żmien qasir huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 9:

Tabella 9: Proporzjon (%) ta' pazjenti ta' JIA poliartikulari b'risponsi ACRP jew marda inattiva fl-aħħar tal-perjodu ta' żmien qasir (4 xhur)

	Etajiet 2 sa 17-il sena
	n = 219
ACRP30	84.5 %
ACRP50	75.3 %
ACRP70	57.1 %
ACRP90	34.7 %
ACRP100	20.1 %
Marda inattiva*	34.2 %

* Ebda ġog attiv, valutazzjoni globali tat-tabib tas-severità tal-marda ≤ 10 mm u CRP ≤ 0.6 mg/dL.

Ir-risponsi ACRP u r-riżultati tal-marda inattiva nżammu tul sentejn.

Ġol-vini
Ġew irreġistrati tfal u adolexxenti b'pJIA attiva moderata sa severa, etajiet 6 sa 17-il sena b'rispons inadegwat jew intolleranza għal tal-inqas DMARD wieħed, li seta' inkluda aġenti bijoloġiċi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept ġol-vini ġew ivvalutati fi studju ta' tliet partijiet. Perjodu A kien perjodu inizjali tal-bidu ta' 4 xhur, open label li kien maħsub biex jinduċi rispons għal ACR Pedi 30. Il-pazjenti li kisbu tal-inqas rispons għal ACR Pedi 30 fl-aħħar tal-Perjodu A ġew randomizzati f'fażi tal-irtirar double-blind (Perjodu B), u rċivew jew abatacept jew plaċebo għal 6 xhur jew sal-aggravament tal-marda pJIA kif definit fl-istudju. Ħlief jekk kienu waqfu minħabba raġunijiet ta' sigurtà, il-pazjenti kollha li temmew, jew li kellhom aggravament matul Perjodu B, jew li ma kinux irrispondew f'Perjodu A, ġew offruti li jipparteċipaw f'Perjodu Ċ, l-estensjoni open label li analizzat is-sigurtà u l-effikaċja fuq perijodu ta' tul ta' żmien.

F'Perjodu A, il-pazjenti kollha rċivew 10 mg/kg ta' abatacept f'jiem 1, 15, 29, 57 u 85 u kienu evalwati f'jum 113. Matul perjodu A, 74 % kienu qed jieħdu methotrexate (medja tad-doża meta daħlu

fl-istudju, 13.2 mg/m^2/ġimgħa), u għaldaqstant, 26 % tal-pazjenti rċivew abatacept waħdu f'Perjodu A. Mill-190 tal-pazjenti li daħlu fl-istudju, 57 (30 %) kienu kkurati b'terapija inibitur ta' TNF fil-passat.

Dawk li rrispondew għal ACR Pedi 30 fl-aħħar tal-Perjodu A ġew randomizzati fil-Perjodu B, il-fażi tal-irtirar, double-blind, biex jirċievu jew abatacept jew plaċebo għal 6 xhur jew sal-aggravament ta' JIA.

Aggravament kien definit bħala:

- aggravament ta' ≥ 30 % f'tal-inqas 3 mis-6 varjabbli tas-sett ewlenin ta' pJIA
- aggravament ta' ≥ 30 % f'mhux aktar minn 1 mis-6 varjabbli tas-sett ewlenin ta' pJIA
- aggravament ta' ≥ 2 ċm (possibbli sa 10 ċm) irid ikun preżenti jekk l-Evalwazzjoni Globali tat-Tabib jew tal-Ġenitur tkun intużat biex tiddefinixxi aggravament
- aggravament f'≥ 2 ġogi jrid ikun preżenti jekk in-numru ta' ġogi attivi jew ġogi b'medda limitata ta' moviment ikun intuża biex jiddefinixxi aggravament

Il-pazjenti li pparteċipaw fil-prova kellhom medja ta' 12.4 snin b'medja tat-tul ta' żmien tal-marda ta' 4.4 snin. Huma kellhom marda attiva, bil-medja fil-linja bażi tal-għadd ta' ġogi attivi ta' 16 u medja tan-numru ta' ġogi b'telf ta' moviment ta' 16; u livelli għolja ta' proteina reattiva-Ċ (CRP) (medja, 3.2 mg/dL) u ESRs (medja, 32 mm/siegħa). Is-sottotipi tagħhom ta' pJIA mal-bidu tal-marda kienu: oligoartikulari (16%), poliartikulari (64%; 20% tat-total kienu pożittivi għall-fattur tar-rewmatojde), u sistemiċi (20%).

Mill-190 pazjent irreġistrati, 170 temmew Perjodu A, 65 % (123/190) kisbu rispons għal ACR Pedi 30, u 122 ġew randomizzati għal Perjodu B. Ir-risponsi kienu simili fis-sottotipi kollha ta' pJIA li ġew studjati u għal pazjenti bi jew mingħajr użu ta' methotrexate. Mill-133 (70 %) tal-pazjenti mingħajr l-ebda terapija b'inibitur ta' TNF fil-passat, 101 (76 %) kisbu mill-inqas rispons għal ACR Pedi 30; mis-57 pazjent li fil-passat irċivew terapija b'inibitur ta' TNF, 22 (39 %) kisbu mill-inqas rispons għal ACR Pedi 30.

Matul Perjodu B, iż-żmien għall-aggravament tal-marda għall-pazjenti randomizzati għal plaċebo kien sinifikament iqsar minn dak għal dawk randomizzati għal abatacept (punt aħħari primarju, p = 0.0002; test log-rank). B'mod sinifikanti, iktar reċipjenti tal-plaċebo kellhom aggravament matul Perjodu B (33/62; 53 %) minn dawk li baqgħu jieħdu abatacept (12/60; 20 %; chi-square p < 0.001). Ir-riskju ta' aggravament tal-marda għal pazjenti li komplew abatacept kien inqas minn terz ta' dak tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo (stima tal-proporzjon ta' periklu = 0.31; 95 % CI 0.16, 0.59).

Ħafna mill-pazjenti randomizzati fil-Perjodu B daħlu fil-Perjodu Ċ (58/60 reċipjenti ta' abatacept tal-Perjodu B; 59/62 reċipjenti ta' plaċebo tal-Perjodu B), kif għamlu 36 mis-47 mhux reċipjenti tal-Perjodu A (n = 153pazjenti totali).

Ir-rati ta' rispons fit-tmiem ta' Perjodu A, fit-tmiem ta' Perjodu B u wara 5 snin ta' espożizzjoni f'Perjodu Ċ, qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 10:

Tabella 10: Proporzjon (%) ta' pazjenti ta' JIA poliartikulari b'risponsi ACR jew marda inattiva

	Tmiem il-Perjodu A (jum 113)	Tmiem il-Perjodu B[a] (jum 169)		Perjodu Ċ[b] (jum 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Plaċebo	Grupp ta' abatacept f'Perjodu B	Grupp tal-plaċebo f'Perjodu B	Dawk li ma rrispondewx f'Perjodu A
	n = 190	n = 58	n = 59	n = 33	n = 30	n = 13
ACR 30	65	85	68	97	87	69
ACR 50	50	79	53	94	80	69
ACR 70	28	55	31	79	63	54
ACR 90	13	41	15	67	40	39
Marda inattiva	Mhux evalwata	31	10	52	33	31

[a] jum 169 L-aħħar Osservazzjoni Rapportata (LOCF) għal pazjenti li ngħataw kura fil-Perjodu C
[b] Kif osservat

Il-parteċipanti fil-Perjodu Ċ f'jum 1765 inkludew 33 mit-58 reċipjent ta' abatacept tal-Perjodu B, 30 mid-59 reċipjent ta' plaċebo ta' Perjodu B, u 13 mis-36 li ma rrispondewx ta' Perjodu A. Id-durata medja ta' kura b'abatacept fil-Perjodu Ċ kienet 1815-il jum (medda 57–2,415-il jum; kważi 61 xahar). Mitt individwu u tnejn (67%) tal-persuni kienu rċivew mill-inqas 1,080 jum (~ 36 xahar) ta' terapija b'abatacept f'Perjodu Ċ. Il-pazjenti kollha kellhom mill-inqas 4 xhur ta' kura open label b'abatacept fil-passat f'Perjodu A.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Adulti b'artrite rewmatojde

L-istima ġeometrika medja (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għall-bijodisponibilità ta' abatacept wara għoti taħt il-ġilda meta mqabbla ma' għoti ġol-vini hija 78.6 % (64.7 %, 95.6 %). Il medja - (medda) għal c_{min} u c_{max} fi stat fiss osservata wara 85 jum ta' kura kienet ta' 32.5 mcg/mL (6.6 sa 113.8 mcg/mL) u 48.1 mcg/mL (9.8 sa 132.4 mcg/mL), rispettivament. L-istimi medji għat-tneħħija sistemika (0.28 mL/h/kg), il-volum ta' distribuzzjoni (0.11 L/kg), u l-half-life terminali (14.3-il jum) kienu komparabbli bejn l-għoti taħt il-ġilda u l-għoti fil-vini.

Sar studju wieħed biex jiġi determinat l-effett tal-użu ta' abatacept bħala monoterapija, fuq l-immunoġeniċità, wara għoti taħt il-ġilda mingħajr load fil-vini. Meta ma ngħatatx id-doża qawwija tal-bidu fil-vini, konċentrazzjoni minima medja ta' 12.6 mcg/mL inkisbet wara ġimagħtejn ta' dożaġġ. Ir-rispons tal-effikaċja maż-żmien f'dan l-istudju deher konsistenti ma' studji li inkludew doża qawwija tal-bidu ġol-vini, madankollu, l-effett tan-nuqqas ta' doża qawwija tal-bidu ġol-vini fuq il-bidu tal-effikaċja ma ġiex studjat b'mod formali.

B'mod konsistenti mad-dejta dwar l-għoti fil-vini, analiżi farmakokinetika tal-popolazjoni għal abatacept mogħti taħt il-ġilda f'pazjenti RA żvelat li kien hemm tendenza lejn eliminazzjoni ogħla ta' abatacept ma' żieda fil-piż tal-ġisem. L-età u s-sess (meta ġew ikkoreġuti għall-piż tal-ġisem) ma kellhom l-ebda effett fuq l-eliminazzjoni apparenti. L-għoti konkomitanti ta' MTX, NSAIDs, kortikosterojdi u inibituri ta' TNF ma influwenzax l-eliminazzjoni apparenti ta' abatacept.

Adulti b'artrite psorjatika

F'PsA-I, il-pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu plaċebo jew abatacept ġol-vini 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), jew żewġ dożi ta' 30 mg/kg segwiti minn 10 mg/kg (30/10 mg/kg), f'jum 1, 15, 29, imbagħad kull 28 jum wara dan il-perjodu. F'dan l-istudju, il-

konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' abatacept kienu relatati mad-doża. Il-medja ġeometrika (CV%) c_{min} f'jum 169 kien 8 mcg/mL (56.3 %) għar-reġimen ta' 3/3 mg/kg, 24.3 mcg/mL (40.8%) għal 10/10 mg/kg, u 26.6 mcg/mL (39.0 %) għar-reġimen ta' 30/10 mg/kg.

Fl-istudju PsA-II wara għoti taħt il-ġilda kull ġimgħa ta' abatacept b'125 mg, l-istat fiss ta' abatacept intlaħaq f'jum 57 bil-medja ġeometrika (CV%) c_{min} li tvarja minn 22.3 (54.2 %) sa 25.6 (47.7 %) mcg/mL f'jiem 57 sa 169, rispettivament.

Konsistenti mar-riżultati osservati aktar kmieni f'pazjenti b'RA, l-analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għal abatacept f'pazjenti b'PsA wrew li kien hemm tendenza lejn tneħħija ogħla (L/h) ta' abatacept iktar kemm żdied il-piż tal-ġisem.

Popolazzjoni pedjatrika b'pJIA

Il-farmakokinetika ta' abatacept għal injezzjoni taħt il-ġilda ġiet studjata f'pazjenti ta' età ta' sentejn sa 17-il sena,

L-istat fiss ta' abatacept inkiseb sa jum 85 wara d-dożaġġ ta' abatacept taħt il-ġilda fil-ġimgħa f'livelli tal-piż tal-ġisem. Konċentrazzjonijiet minimi komparabbli fil-livelli tal-piż u l-gruppi tal-età nkisbu mir-reġimen tad-dożaġġ taħt il-ġilda f'livelli tal-piż tal-ġisem. Il-konċentrazzjoni minima medja (medda) ta' abatacept f'jum 113 kienet 46.2 mcg/mL (13.4 sa 96.2 mcg/mL), 48.0 mcg/mL (22.4 sa 122.1 mcg/mL), u 38.5 mcg/mL (9.3 sa 73.2 mcg/mL) f'pazjenti ta' pJIA pedjatriċi li jiżnu 10 sa < 25 kg, 25 sa < 50 kg, u ≥ 50 kg, rispettivament.

Il-farmakokinetika ta' abatacept hija simili f'pazjenti ta' RA adulti u ta' pJIA pedjatriċi ħlief għall-assorbiment SC ogħla f'pazjenti ta' pJIA. Il-bijodisponibbiltà SC (F) żdiedet bi 28 % u r-rata ta' assorbiment kostanti (KA) kienet ogħla f'pazjenti ta' pJIA milli f'pazjenti ta' RA.

B'mod konsistenti mad-data ġol-vini, l-analiżijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni għal abatacept taħt il-ġilda f'pazjenti ta' pJIA wriet li kien hemm tendenza lejn tneħħija ogħla ta' abatacept ma' żieda fil-piż tal-ġisem. L-età u s-sess (meta ġew ikkoreġuti għall-piż tal-ġisem) ma affettwawx l-eliminazzjoni apparenti. Il-medikazzjoni konkomitanti, bħal methotrexate, kortikosterojdi, u NSAIDs, ma influwenzatx it-tneħħija apparenti ta' abatacept.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-ebda mutaġeniċità jew klastoġeniċità ma ġew osservati b'abatacept f'batterija ta' studji *in vitro*. Fi studju dwar il-karċinogeniċita fil-ġrieden, kien hemm żidiet fl-inċidenza fil-limfomi malinni u f'tumuri fil-glandoli mammarji (fin-nisa). Iż-żieda fl-inċidenza ta' limfomi u tumuri mammarji osservati fil-ġrieden ttrattati b'abatacept setgħet kienet assoċjata ma' tnaqqis fil-kontroll tal-vajrus tal-lewkimja tal-ġrieden u l-vajrus tat-tumuri tal-glandoli mammarji tal-ġrieden, rispettivament, fil-preżenza ta' immunomodulazzjoni fuq żmien twil. Fi studju ta' sena fuq it-tossiċità fix-xadini tat-tip cynomolgus, abatacept ma ġiex assoċjat ma' xi tossiċità sinifikanti. Effetti farmakoloġiċi riversibbli kienu jikkonsistu fi tnaqqis temporanju minimu fl-IgG tas-serum, u tbattil minimu għal sever taċ-ċentri tal-ġerminazzjoni tal-limfomi fil-milsa u/jew fil-glandoli limfatiċi. L-ebda evidenza ta' limfomi jew bdil morfoloġiku ta' qabel formazzjoni ta' tumur ma ġiet osservata, minkejja l-preżenza ta' vajrus, lymphocryptovirus, li hu magħruf li jikkawża feriti f'xadini immunosuppressati fil-limitu ta' żmien stipulat ta' dan l-istudju. Ir-relevanza ta' dawn is-sejbiet għall-użu kliniku ta' abatacept għandha mhux magħrufa.

Fil-firien, abatacept ma kellux effetti mhux mixtieqa fuq il-fertilità ta' l-irġiel jew tan-nisa. Saru studji fuq l-iżvilupp embrijo-fetali b'abatacept fil-ġrieden, firien u fniek b'dożi sa 20-30 darba d-doża umana ta' 10 mg/kg u ma ġie osservat l-ebda effett mhux mixtieq fil-frieħ. Fil-firien u l-fniek, l-espożizzjoni għal abatacept kienet sa 29 darba iktar l-espożizzjoni mid-doża umana ta' 10 mg/kg ibbażata fuq AUC. Ġie muri li abatacept jaqsam il-plaċenta fil-fniek u l-firien. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid b'abatacept fil-firien, ma dehru l-ebda effetti mhux mixtieqa fi frieħ tal-firien nisa li ngħataw abatacept f'doża sa 45 mg/kg, li tirrappreżenta 3-darbiet l-espożizzjoni umana ta' 10 mg/kg

ibbażata fuq AUC. F'doża ta' 200 mg/kg, li tirrappreżenta 11-il darba l-espożizzjoni umana b'doża umana ta' 10 mg/kg ibbażata fuq AUC, ġie osservat tibdil limitat fil-funzjoni ta' l-immunità (żieda ta' 9 darbiet iktar fil-medja tar-rispons ta' antikorpi dipendenti fuq iċ-ċelluli-T fi frieħ nisa u infjammazzjoni tat-tirojde ta' ferħ mara (wieħed) minn 10 ifrieħ irġiel u 10 nisa evalwati b'din id-doża.

Studji mhux kliniċi li huma rilevanti għall-użu fil-popolazzjoni pedjatrika

Studji fuq firien esposti għal abatacept urew anormalitajiet fis-sistema immuni li jinkludu inċidenza baxxa ta' infezzjonijiet li jwasslu għall-mewt (firien ġovanili). Flimkien ma' dan, infjammazzjoni tat-tirojde u tal-frixa kienet osservata b'mod frekwenti kemm f'firien ġovanili u adulti li kienu esposti għal abatacept. Firien ġovanili dehru li huma aktar sensittivi għal infjammazzjoni limfoċitika ta' tirojdi. Studji fuq ġrieden u xadini adulti ma wrewx sejbiet simili. X'aktarx li ż-żieda fis-suxxettibbilità għal infezzjonijiet opportunistiċi osservati f'firien ġovanili hi assoċjata mal-espożizzjoni għal abatacept qabel l-iżvilupp ta' risponsi tal-memorja. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati għall-persuni mhijiex magħrufa.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Poloxamer 188
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Disodium phosphate anhydrous
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

ORENCIA 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Siringa (ħġieġ tat-tip 1) mimlija għal-lest ta' 0.4 mL bi protezzjoni awtomatika ta' sigurtà tal-labra u estensuri tal-flanġ (planġer abjad).
Pakketti ta' 4 siringi mimlijn għal-lest bi protezzjoni għal-labra.

ORENCIA 87.5 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Siringa mimlija għal-lest ta' 0.7 mL (ħġieġ ta' tip 1) bi protezzjoni awtomatika għal-labra u extenders tal-flanġ (planġer blu ċar).
Pakketti ta' 4 siringi mimlijn għal-lest bi protezzjoni għal-labra.

ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Siringa mimlija għal-lest ta' 1 mL (ħġieġ ta' tip 1) b'extenders tal-flanġ jew siringa mimlija għal-lest ta' 1 mL bi protezzjoni awtomatika għal-labra u extenders tal-flanġ (planġer oranġjo).
Pakketti ta' 1 jew 4 siringi mimlijin għal-lest u pakkett multiplu li fih 12-il siringa mimlijin għal-lest (3 pakketti ta' 4).
Pakketti ta' 1, 3 jew 4 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra u pakkett multiplu li fih 12-il siringa mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra (3 pakketti ta' 4).

Is-siringa tal-ħġieġ tat-tip I għandha tapp miksi tal-bromobutyl u labra mwaħħla tal-istainless steel mgħottija bi protezzjoni iebsa għal-labra.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal ġestjoni ieħor

Il-prodott mediċinali qiegħed għal użu ta' darba biss. Wara li s-siringa mimlija għal-lest titneħħa minn ġol-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest għandha titħalla tilħaq it-temperatura tal-kamra billi tistenna 30 minuta, qabel ma tinjetta ORENCIA. Is-siringa m'għandhiex tiċċaqlaq bis-saħħa.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Mejju 2007
Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Mejju 2012

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 125 mg ta' abatacept f'1 mL.

Abatacept huwa proteina tal-fużjoni magħmula permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli ta' l-ovarju tal-ħamster Ċiniż.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f'pinna mimlija għal-lest (ClickJect).

Is-soluzzjoni hija ċara, mingħajr kulur għal isfar mitfi b'pH ta' 6.8 sa 7.4.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojde

ORENCIA, meta kkombinat ma' methotrexate, huwa indikat:
- għat-trattament ta' l-artrite tar-rewmatiżmu (RA) attiva li tkun minn moderata għal serja, f'pazjenti adulti li ma rrispondewx b'mod xieraq għal terapija li ngħatat qabel b'mediċina jew mediċini oħra ta' kontra r-rewmatiżmu li jimmodifikaw l-marda (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) li jinkludu methotrexate (MTX) jew impeditur ta' fattur ta' nekrożi tat-tumuri (TNF)-alfa.
- il-kura ta' mard attiv ħafna u progressiv f'pazjenti adulti bl-artrite tar-rewmatiżmu li ma ġewx ikkurati qabel b'methotrexate.

Intwera tnaqqis fil-progressjoni tal-ħsara fil-ġogi kif ukoll titjib fil-funzjoni fiżika waqt kura ta' kombinazzjoni b'abatacept u methotrexate.

Artrite psorjatika

ORENCIA, waħdu jew f'kombinazzjoni ma' methotrexate (MTX), huwa indikat għall-kura ta' artrite psorjatika (psoriatic arthritis, PsA) attiva f'pazjenti adulti meta r-rispons għal terapija b'DMARD li ngħatat qabel, inkluż MTX kien inadegwat, u għal min ma jeħtieġx terapija sistemika addizzjonali għal leżjonijiet tal-ġilda psorjatiċi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament irid jinbeda u jiġi sorveljat minn tobba speċjalisti b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' artrite tar-rewmatiżmu.

Jekk ma jkunx hemm rispons għal abatacept fi żmien 6 xhur ta' kura, it-tkomplija tal-kura, għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

Artrite tar-rewmatiżmu

Adulti
ORENCIA mogħti taħt il-ġilda (SC) jista' jinbeda bi jew mingħajr doża għolja tal-bidu billi tintuża infużjoni fil-vini (IV). ORENCIA SC għandu jingħata kull ġimgħa f'doża ta' 125 mg permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda irrispettivament mill-piż (ara sezzjoni 5.1). Jekk tingħata infużjoni IV waħda biex tinbeda l-kura (doża għolja tal-bidu IV qabel l-għoti SC), l-ewwel 125 mg ta' abatacept SC għandhom jingħataw fi żmien jum mill-infużjoni IV, segwiti mill-injezzjonijiet SC ta' 125 mg abatacept kull ġimgħa (għall-pożoloġija tad-doża tal-bidu ġol-vina, jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.2 ta' ORENCIA 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni).

Pazjenti li jaqilbu minn terapija b'ORENCIA fil-vini għal għoti taħt il-ġilda għandhom jamministraw l-ewwel doża taħt il-ġilda minflok id-doża skedata fil-vini li jmiss.

L-ebda aġġustament fid-doża m'huwa meħtieġ meta jintuża f'kombinazzjoni ma' DMARDs, kortikosterojdi, saliċilati, mediċini għal kontra l-infjammazzjonijiet li m'humiex sterojdi (NSAIDs), jew analġeżiċi.

Artrite Psorjatika

Adulti
ORENCIA għandu jingħata fil-ġimgħa b'doża ta' 125 mg b'injezzjoni taħt il-ġilda (SC) mingħajr il-bżonn ta' doża għolja tal-bidu ġol-vini (IV).
Pazjenti li jaqilbu minn terapija b'ORENCIA fil-vini għal għoti taħt il-ġilda għandhom jamministraw l-ewwel doża taħt il-ġilda minflok id-doża skedata fil-vini li jmiss.

Doża maqbuża
Jekk pazjent jaqbeż injezzjoni ta' ORENCIA u jkun sa tlett ijiem mid-data ppjanata, huwa/hija għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jieħdu id-doża maqbuża immedjatament u jibqgħu fuq l-iskeda oriġinali ta' darba fil-ġimgħa. Jekk id-doża tinqabeż b'aktar minn tlett ijiem, il-pazjent għandu jiġi infurmat dwar meta għandu jieħu d-doża li jmiss, abbażi ta' ġudizzju mediku (kundizzjoni tal-pazjent, stat tal-attività tal-marda, eċċ).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani
Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 4.4).

Mard tal-fwied u tal-kliewi
ORENCIA ma ġiex studjat f'dawn il-gruppi ta' pazjenti. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni tad-doża.

Popolazzjoni pedjatrika
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ORENCIA soluzzjoni għal injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest għal għoti taħt il-ġilda fit-tfal ta' taħt it-18-il sena ma għadhom ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda data disponibbli.

ORENCIA trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa disponibbli għal pazjenti pedjatriċi ta' età ta' 6 snin u akbar għall-kura ta' pJIA (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ORENCIA trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni).

ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni siringa mimlija għal-lest għal għoti taħt il-ġilda huwa disponibbli għal pazjenti pedjatriċi ta' età ta' sentejn u akbar għall-kura ta' pJIA (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ORENCIA Soluzzjoni għal Injezzjoni siringa mimlija għal-lest).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal taħt il-ġilda.
ORENCIA huwa maħsub għall-użu taħt il-gwida ta' professjonista tal-kura tas-saħħa. Wara taħriġ xieraq fit-teknika tal-għoti ta' injezzjoni taħt il-ġilda, pazjent jista' jinjetta lilu nnifsu b'ORENCIA jekk tabib/professjonista tal-kura tas-saħħa jiddeċiedi li dan huwa xieraq.

Il-kontenut totali (1 mL) tal-pinna- mimlija għal-lest għandu jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda biss. Is-siti tal-injezzjoni għandhom jinbidlu u l-injezzjonijiet m'għandhom qatt jingħataw f'partijiet fejn il-ġilda tkun sensittiva, imbenġla, ħamra, jew iebsa.

Struzzjonijiet komprensivi għall-preparazzjoni u l-għoti ta' ORENCIA f'pinna mimlija għal-lest huma mogħtija fil-fuljett ta' tagħrif u "Struzzjonijiet importanti għall-użu". Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjonijiet serji u mhux ikkontrollati bħal sepsis u infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Kombinazzjoni ma' inibituri ta' TNF

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' abatacept f'kombinazzjoni ma' inibituri ta' TNF (ara sezzjoni 5.1). Fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo, meta pazjenti ttrattati b'inibituri ta' TNF tqabblu mal-pazjenti li kienu qed jieħdu plaċebo, pazjenti li rċevew kombinazzjoni ta' inibituri ta' TNF ma' abatacept, esperjenzaw żieda fl-infezzjonijiet globali u f'infezzjonijiet serji (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' abatacept flimkien ma' inibituri ta' TNF m'huwiex rakkomandat.

Waqt it-transizzjoni minn terapija b'inibituri ta' TNF għal terapija b'ORENCIA, il-pazjenti jeħtieġu jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjoni (ara sezzjoni 5.1, studju VII).

Reazzjonijiet allerġiċi

Fi provi kliniċi, reazzjonijiet allerġiċi ġew irrapportati fuq bażi mhux komuni ma' l-għoti ta' abatacept, fejn pazjenti ma kienux meħtieġa li jkunu ttrattati minn qabel biex jipprevjenu reazzjonijiet allerġiċi (ara sezzjoni 4.8). Anafilassi jew reazzjonijiet anafilattojdi jistgħu jseħħu wara l-ewwel infużjoni u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġie rrappurtat każ ta' anafilassi fatali wara l-ewwel infużjoni b'ORENCIA. Jekk isseħħ xi reazzjoni allerġika jew anafilattika serja, terapija b'ORENCIA ġol-vina jew taħt il-ġilda -trid titwaqqaf minnufih u għandha tinbeda terapija addattata u l-użu ta' ORENCIA għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.8).

Effetti fuq is-sistema immuni

Prodotti mediċinali li jaffetwaw is-sistema immuni, inkluż ORENCIA, jistgħu jaffetwaw id-difiża tal-persuna kontra infezzjonijiet u tumuri malinni, u jaffetwaw ir-rispons għat-tilqim.

L-għoti ta' ORENCIA flimkien ma' sustanzi immunosuppressivi jew immunomodulatorji bijoloġiċi jistgħu jsaħħu l-effetti ta' ORENCIA fuq is-sistema immuni. M'hemmx evidenza biżejjed biex tiġi vvalutata s-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept fuq is-sistema immuni (ara sezzjoni 4.5).

Infezzjonijiet
Infezzjonijiet serji inklużi sepsi u pnewmonja ġew irrapportati b'abatacept (ara sezzjoni 4.8). Xi wħud minn dawn l-infezzjonijiet kienu fatali. Ħafna mill-infezzjonijiet serji ġraw f'pazjenti fuq terapija immunosuppressiva konkomitanti li barra il-marda bażika tagħhom, setgħet tiddisponihom aktar minn qabel għall-infezzjonijiet. F'pazjenti b'infezzjonijiet attivi, trattament b'ORENCIA m'għandux jinbeda,qabel ma jiġu kkontrollati l-infezzjonijiet. It-tobba jridu joqgħodu attenti meta jikkunsidraw l-użu ta' ORENCIA f'pazjenti b'pasat mediku ta' infezzjonijiet rikorrenti jew li jkollhom xi kundizzjonijiet li jistgħu joħolqulhom predispożizzjoni għal infezzjonijiet. Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qegħdin jirċievu trattament b'ORENCIA għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. L-għoti ta' ORENCIA għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa infezzjoni serja.

L-ebda żieda fit-tuberkulożi ma ġiet irrapportata fl-istudji kliniċi ewlenin ikkontrollati bi plaċebo; madankollu il-pazjenti kollha li kienu qed jieħdu ORENCIA kienu skrinjati għat-tuberkolożi. Is-sigurtà ta' ORENCIA f'individwi b'tuberkolożi moħbija mhijiex magħrufa. Kien hemm rapporti ta' tuberkolożi f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu ORENCIA (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti għandhom jiġu skrinjati għal tuberkolożi mhux attiva qabel ma dawn jibdew jieħdu ORENCIA. Il-linji gwida mediċi disponibbli għandhom jitqiesu wkoll.

Terapiji ta' kontra r-rewmatiżmu ġew assoċjati ma' ri-attivazzjoni ta' l-epatite B. Għalhekk, testijiet għall-epatite virali jridu jsiru skond il-linji gwidi ippubblikati qabel ma tinbeda terapija b'ORENCIA.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)
Ġew irrappurtati każijiet ta' PML f'pazjenti li kienu qed jirċievu abatacept l-aktar flimkien ma' medikazzjoni Immunosoppressiva oħra. PML tista' tkun fatali u għandha tiġi kkunsidrata fid-dijanjożi differenzjali f'pazjenti b'immunosoppressjoni b'sintomi newroloġiċi, psikjatriċi u konjittivi ġodda jew li jmorru għall-agħar. Jekk iseħħu sintomi li jissuġġerixxu PML waqt it-terapija b'ORENCIA, il-kura b'ORENCIA għandha titwaqqaf u jinbdew miżuri dijanjostiċi adattati.

Tumuri malinni
Fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo, il-frekwenza ta' tumuri malinni f'pazjenti ttrattati b'abatacept u bi plaċebo kienet 1.2 % u 0.9 % rispettivament (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li diġà kellhom tumuri malinni ma ġewx inklużi f'dawn il-provi kliniċi. Fi studji dwar il-karċinoġeniċità fuq il-ġrieden, ġiet innotata żieda fil-limfomi u tumuri mammarji. Is-sinifikat kliniku ta' din l-osservazjoni m'huwiex magħruf (ara sezzjoni 5.3). Ir-rwol potenzjali ta' abatacept fl-iżvilupp ta' tumuri malinni inkluż limfomi fl-umani m'huwiex magħruf. Kien hemm rapporti ta' kanċers tal-ġilda mhux melanoma f'pazjenti li kienu qed jirċievu ORENCIA (ara sezzjoni 4.8). Eżami perjodiku tal-ġilda hu rakkomandat għall-pazjenti kollha, b'mod partikulari għal dawk b'fatturi ta' riskju għall-kanċer tal-ġilda.

Tilqim
Pazjenti kkurati b'ORENCIA jistgħu jirċievu tilqim ieħor fl-istess ħin, ħlief tilqim ħaj. Ma jistax jingħata tilqim b'vaċċin tat-tip ħaj flimkien ma' abatacept jew fi żmien tliet xhur minn meta jitwaqqaf trattament b'ORENCIA. Prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema immuni inkluż abatacept, jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' xi tilqim (ara sezzjoni 4.5).

<u>Pazjenti anzjani</u>

Total ta' 404 pazjenti ta' 65 sena jew ikbar, inklużi 67 pazjent ta' 75 sena jew ikbar, irċevew abatacept ġol-vini fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo. Total ta' 270 pazjent ta' 65 sena u aktar, inklużi 46 pazjent ta' 75 sena u aktar, irċevew abatacept taħt il-ġilda fi provi kliniċi kkontrollati. Il-frekwenzi ta' infezzjonijiet serji jew ta' tumuri malinni meta mqabbla ma' plaċebo fost pazjenti ta' 'l fuq minn 65 sena, ittrattati b'abatacept fil-vini, kienu ogħla milli fost dawk ta' taħt il-65 sena. Bl-istess mod, il-frekwenzi ta' infezzjonijiet serji u ta' tumuri malinni fost pazjenti ta' 'l fuq minn 65 sena, ittrattati b'abatacept taħt il-ġilda, kienu ogħla minn dawk ta' taħt il-65 sena. Minħabba li hemm inċidenza ogħla ta' infezzjonijiet u tumuri malinni fl-anzjani b'mod ġenerali, trattament għall-anzjani għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.8).

Proċessi awto-immuni

Jeżisti tħassib teoretiku li trattament b'abatacept jista' jżid ir-riskju ta' proċessi awto-immuni fl-adulti, per eżempju deterjorazzjoni ta' sklerożi multipla. Fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo, trattament b'abatacept ma wassalx għal żieda fil-formazzjoni ta' awtoantikorpi, bħal anitkorpi antinukleari u anti-dsDNA, meta mqabbel ma' trattament bi plaċebo (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3).

Pazjenti fuq dieta li tikkontrolla t-teħid ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 0.014 mmol ta' sodju (0.322 mg) f'kull siringa mimlija għal-lest, jiġifieri huwa essenzjalment 'ħieles mis-sodju'.

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Kombinazzjoni ma' inibituri ta' TNF

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' abatacept f'kombinazzjoni ma' inibituri ta' TNF (ara sezzjoni 5.1). Waqt li inibituri ta' TNF ma affettwawx l-eliminazzjoni ta' abatacept, fi provi kliniċi ikkontrollati bi plaċebo, pazjenti li rċevew trattament b'abatacept flimkien ma' inibituri ta' TNF esperjenzaw iktar infezzjonijiet u infezzjonijiet serji minn dawk il-pazjenti li ngħataw inibituri ta' TNF biss. Għalhekk terapija ta' abatacept mogħtija flimkien ma' inibituri ta' TNF m'hijiex rakkomandata.

Kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett ta' methotrexate, NSAIDs u kortikosterojdi fuq l-eliminazzjoni ta' abatacept (ara sezzjoni 5.2).

Ma ġew identifikati punti sostanzjali ta' sigurtà bl-użu ta' abatacept meta mogħti flimkien ma' sulfasalazine, hydroxychloroquine jew leflunomide.

Kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra li jaffetwaw is-sistema immuni u ma' tilqim

L-għoti fl-istess ħin ta' abatacept ma' sustanzi immunosuppressivi jew immunomodulatorji bijoloġiċi jista' jsaħħaħ l-effetti ta' abatacept is-sistema immuni. M'hemmx biżżejjed tagħrif sabiex jiġu vvalutati s-sigurtà u l-effiċjenza ta' abatacept f'kombinazzjoni ma' anakinra jew ma' rituximab (ara sezzjoni 4.4).

Tilqim
Vaċċinazzjonijiet ħajjin ma għandhomx jingħataw fl-istess ħin ma' abatacept jew fi żmien 3 xhur mit-twaqqif tiegħu. M'hemm ebda tagħrif disponibbli dwar it-trasmissjoni sekondarja ta' infezzjoni minn persuni li jirċievu vaċċini ħajjin għal pazjenti li jirċievu abatacept. Prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema immuni, inkluż abatacept, jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' xi immunizzazzjonijiet (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Studji esploratorji biex jevalwaw l-effett ta' abatacept fuq ir-rispons tal-antikorpi għat-tilqima f'persuni b'saħħithom kif ukoll ir-rispons tal-antikorpi għat-tilqima kontra l-influwenza u t-tilqim pnewmokokkali f'pazjenti b'artrite rewmatojde jissuġġerixxu li abatacept jista' jnaqqas l-effettività tar-rispons immuni, iżda ma jinibixxix b'mod sinifikanti l-ħila li persuna tiżviluppa rispons immuni klinikament sinifikanti jew pożittiv.

Abatacept ġie evalwat fi studju open-label f'pazjenti b'artrite rewmatojde li ngħataw it-tilqima pnewmokokkali ta' 23 valent. Wara t-tilqima pnewmokokkali, 62 mill-112-il pazjent ikkurati

b'abatacept kienu kapaċi jipproduċu rispons immuni adegwat ta' mill-inqas żieda bid-doppju ta' titres ta' antikorpi għat-tilqima polysaccharide pnewmokokkali.

Abatacept ġie evalwat ukoll fi studju open-label f'pazjenti b'artrite rewmatojde li ngħataw it-tilqima b'virus trivalenti kontra l-influwenza staġjonali. Wara t-tilqima kontra l-influwenza, 73 mill-119-il pazjent ikkurati b'abatacept mingħajr livelli ta' antikorpi protettivi fil-linja bażi kienu kapaċi jipproduċu rispons immuni adegwat ta' mill-inqas żieda ta' 4 darbiet ta' titres ta' antikorpi għat-tilqima trivalenti kontra l-influwenza.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Tqala u nisa li jista' jkollhom it-tfal

M'hemmx biżżejjed tagħrif dwar l-użu ta' abatacept f'nisa tqal. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku ma ġie osservat l-ebda effett mhux mixtieq fuq l-iżvilupp embrijo-fetali f'dożi sa 29 darba d-doża fl-umani ta' 10 mg/kg fuq il-bażi ta' AUC. Fi studju fuq l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien, ġie osservat tibdil limitat fuq il-funzjoni ta' l-immunità f'dożi li hija 11-il darba ogħla mid-doża fl-umani ta' 10 mg/kg fuq il-bażi ta'AUC (ara sezzjoni 5.3).

ORENCIA ma għandux jintuża waqt it-tqala ħlief meta l-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ kura b'abatacept.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' abatacept.

Abatacept jista' jaqsam il-plaċenta fis-serum tat-trabi li twieldu minn nisa kkurati b'abatacept waqt it-tqala. Għaldaqstant, dawn it-trabi jistgħu jkunu f'riskju ikbar ta' infezzjoni. Is-sigurtà tal-għoti tal-vaċċini ħajjin lil trabi esposti għal abatacept *in utero* mhijiex magħrufa. L-għoti ta' vaċċini ħajjin lil trabi esposti għal abatacept *in utero* mhuwiex rakkomandat għal 14-il ġimgħa wara l-aħħar espożizzjoni tal-omm għal abatacept waqt it-tqala.

Treddigħ

Intwera li abatacept huwa preżenti fil-ħalib tal-ġrieden.

Mhux magħruf jekk abatacept jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

It-treddigħ għandu jitwaqqaf matul it-trattament b'ORENCIA u għal 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' trattament b'abatacept.

Fertilità

Ma sarux studji formali fuq l-effetti potenzjali ta' abatacept fuq il-fertilità umana.
Fil-firien, abatacept ma kellu l-ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilità ta' l-irġiel jew tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Fuq il-bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, abatacept huwa mistenni li ma jkollu l-ebda influwenza jew influwenza negliġibbli fuq il-kapaċità ta' sewqan u tħaddim ta' magni. Madankollu, sturdament u preċiżjoni viżiva mnaqqsa ġew irrapportati bħala reazzjonijiet avversi komuni u mhux komuni rispettivament minn pazjenti kkurati b'ORENCIA. Għaldaqstant, jekk pazjent jesperjenza sintomi bħal dawn, is-sewqan u l-użu ta' makkinarju għandu jiġi evitat.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà f'artrite rewmatojde

Abatacept ġie studjat f'pazjenti b'artrite tar-rewmatiżmu attiva fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo (2,653 pazjent b'abatacept, 1,485 bi plaċebo).

Fi provi kliniċi b'abatacept ikkontrollati bi plaċebo, reazzjonijiet avversi (ARs) ġew irrapportati f'49.4 % tal-pazjenti ttrattati b'abatacept u f'45.8 % tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo. L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati (≥ 5 %) fost pazjenti ttrattati b'abatacept kienu uġigħ ta' ras, nawsja u infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (fosthom sinużite). Il-proporzjon ta' pazjenti li ma komplewx it-trattament minħabba ARs kien ta' 3.0 % għal pazjenti ttrattati b'abatacept u 2.0 % għal dawk ittrattati bi plaċebo.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Fit-Tabella 1 hemm elenkati r-reazzjonijiet avversi osservati fi provi kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ippreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza, permezz ta' dawn il-kategoriji: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari ħafna (< 1/10,000). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżlin skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji huma mniżżlin l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (inkluż trakeite, nasofarinġite, u sinużite)
	Komuni	Infezzjoni fin-naħa t'isfel tal-apparat respiratorju (inkluż bronkite), infezzjoni fis-sistema tal-awrina, infezzjonijiet ta' herpes (li jinkludu herpes simplex, herpes orali u herpes zoster), pulmonite, influwenza
	Mhux komuni	Infezzjoni fis-snien, onikomikożi, sepsis, infezzjonijiet muskulo-skeletali, axxeżi tal-ġilda, pajelonefrite, rinite, infezzjoni fil-widnejn
	Rari	Tuberkolożi, batteremija, infezzjoni gastrointestinali, marda infjammatorja tal-pelvis
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Mhux komuni	Karċinoma taċ-ċelloli bażiċi, papilloma tal-ġilda
	Rari	Limfoma, neoplasmi malinni fil-pulmun, karċinoma taċ-ċelloli skwamużi
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Mhux komuni	Tromboċitopenja, lewkopenja
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva

Disturbi psikjatriċi	Mhux komuni	Dipressjoni, ansjetà, disturb fl-irqad (li jinkludi nuqqas ta' rqad)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni Mhux komuni	Uġigħ ta' ras, sturdament Emigranja, parasteżija
Disturbi fl-għajnejn	Mhux komuni	Konġuntivite, għajn xotta, tnaqqis fl-akutezza tal-vista
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Vertigo
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Palpitazzjonijiet, takikardja, bradikardja
Disturbi vaskulari	Komuni Mhux komuni	Pressjoni għolja, żieda fil-pressjoni tad-demm Pressjoni baxxa, sensazzjoni ta' sħana kbira f'daqqa fil-ġisem, fwawar, vaskulite, tnaqqis fil-pressjoni tad-demm
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni Mhux komuni	Sogħla Aggravar ta' mard pulmonari ostruttiv kroniku, bronkospażmu, tħarħir, dispnea, għafis fil-griżmejn
Disturbi gastro-intestinali	Komuni Mhux komuni	Uġigħ ta' żaqq, dijareja, nawsja, dispepsja, ulċera fil-ħalq, stomatite aftuża, rimettar Gastrite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (inkluż żieda fit-transaminases)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni Mhux komuni	Raxx (inkluż dermatite) Żieda fit-tendenza għat-tbenġil, ġilda xotta, alopeċja, prurite, urtikarja, psorjażi, akne, eritema, iperidrosi
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Artrajġja, uġigħ fl-estremitajiet
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Amenorrea, menorraġija
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni Mhux komuni	Għeja, ħedla, reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni, reazzjonijiet sistemiċi għall-injezzjoni* Mard simili għall-influwenza, żieda fil-piż

* (eż. prurite, għafis fil-gerżuma, dispnea)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet
Fil-provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo b'abatacept, infezzjonijiet li ta' l-inqas jista' jkollhom il-possibbiltà li għandhom x'jaqsmu mat-trattament ġew irrapportati fi 22.7 % tal-pazjenti ttrattati b'abatacept u f'20.5 % tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo.

Infezzjonijiet serji li ta' l-inqas jista' jkollhom il-possibbiltà li għandhom x'jaqsmu mat-trattament ġew irrapportati f'1.5 % tal-pazjenti ttrattati b'abatacept u f'1.1 % tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo. It-tip ta' infezzjonijiet serji kien simili bejn il-gruppi ta' kura b'abatacept u bi plaċebo (ara sezzjoni 4.4).

Ir-rata ta' inċidenza (95 % CI) għal infezzjonijiet serji kienet ta' 3.0 (2.3, 3.8) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept u ta' 2.3 (1.5, 3.3) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo fl-istudji fl-istudji double-blind.

Fil-perjodu kumulattiv fil-provi kliniċi li saru fuq 7,044 pazjent ittrattat b'abatacept waqt 20,510 sena ta' pazjenti, ir-rata ta' inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 2.4 għal kull 100 sena ta' pazjent, u r-rata annwalizzata ta' inċidenza baqgħet stabbli.

Tumuri malinni
Fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo, tumuri malinni ġew rappurtati f'1.2 % (31/2,653) tal-pazjenti trattati b'abatacept u f'0.9 % (14/1,485) tal-pazjenti trattati bi plaċebo. Ir-rati ta' inċidenza ta' tumuri malinni kienu ta' 1.3 (0.9, 1.9) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept u ta' 1.1 (0.6, 1.9) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo.

Fil-perjodu kumulattiv 7,044 pazjent trattati b'abatacept matul 21,011 sena ta' pazjent (li minnhom aktar minn 1,000 kienu trattati b'abatacept għal aktar minn 5 snin), ir-rati tal-inċidenza tat-tumuri malinni kienet ta' 1.2 (1.1, 1.4) għal kull 100 sena ta' pazjent, u r-rati annwalizzati ta' inċidenza baqgħu stabbli.

Fil-provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo l-aktar tumur malinn rapportat b'mod frekwenti kien kanċer tal-ġilda mhux melanoma; 0.6 (0.3, 1.0) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept u ta' 0.4 (0.1, 0.9) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo u ta' 0.5 (0.4, 0.6) għal kull 100 sena ta' pazjent fil-perjodu kumulattiv.

Fil-provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo l-aktar kanċer tal-organi rrapportat b'mod frekwenti kien kanċer tal-pulmun 0.17 (0.05, 0.43) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept u ta' 0 għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo u ta' 0.12 (0.08, 0.17) għal kull 100 sena ta' pazjent fil-perjodu kumulattiv. L-aktar tumur malinn ematoloġiku komuni kien limfoma 0.04 (0, 0.24) għal kull 100 sena ta' pazjent għal pazjenti li ngħataw kura b'abatacept u ta' 0 għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo u ta' 0.06 (0.03, 0.1) għal kull 100 sena ta' pazjent fil-perjodu kumulattiv.

Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD)
Fi studju IV, kien hemm 37 pazjent b'COPD ttrattati b'abatacept ġol-vini u 17 ttrattati bi plaċebo. Il-pazjenti b'COPD ttrattati b'abatacept żviluppaw reazzjonijiet avversi b'iktar frekwenza milli dawk ttrattati bi plaċebo (51.4 % vs. 47.1 %, rispettivament). Disturbi respiratorji seħħew bi frekwenza ikbar f'pazjenti trattati b'abatacept milli f'dawk trattati bi plaċebo (10.8 % vs. 5.9 % rispettivament); dawn inkludew aggravar ta' COPD u dispneja. Perċentwal ikbar ta' pazjenti b'COPD li ġew ttrattati b'abatacept milli minn dawk ttrattati bi plaċebo żviluppaw reazzjonijiet avversi serji (5.4 % vs. 0 %), inkluż aggravar ta' COPD (1 minn 37 pazjent [2.7 %]) u bronkite (1 minn 37 pazjent [2.7 %]).

Proċessi awtoimmuni
Terapija b'abatacept ma wasslitx għal żieda fil-formazzjoni ta' awto-antikorpi, jiġifieri antikorpi antinukleari u antidsDNA, meta mqabbla mal-plaċebo.

Ir-rata ta' inċidenza ta' disturbi awtoimmuni f'pazjenti li ngħataw kura b'abatacept matul il-perjodu 'double blind' kienet ta' 8.8 (7.6, 10.1) għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment u għal pazjenti li ngħataw kura bi plaċebo din kienet ta' 9.6 (7.9, 11.5) għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment. Ir-rata ta' inċidenza f'pazjenti li ngħataw kura b'abatacept kienet ta' 3.8 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-perjodu kumulattiv. L-aktar disturbi frekwenti rrappurtati li huma marbuta mas-sistema awtoimmuni minbarra l-indikazzjoni studjata waqt il-perjodu kumulattiv kienu psorjasi, għoqiedi rewmatojdi (rheumatoid nodule), u s-Sindromu ta' Sjogren.

Immunoġeniċità f'pazjenti adulti ttrattati b'abatacept ġol-vini
Antikorpi li ġew diretti kontra l-molekula ta' abatacept ġew ivvalutati b'analiżi ta' ELISA fi 3,985 pazjent b'artrite rewmatojde ttrattati għal mhux aktar minn 8 snin b'abatacept. Mija u sebgħa u tmenin mit-3,877 (4.8 %) tal-pazjenti żviluppaw antikorpi anti-abatacept waqt li kienu qed jieħdu l-kura. F'pazjenti vvalutati għall-antikorpi kontra abatacept wara t-twaqqif ta' abatacept (> 42 jum wara l-aħħar doża), 103 mill-1,888 (5.5 %) kienu seropożittivi.

Kampjuni li ġew ikkonfermati li għandhom attività li jingħaqdu ma' CTLA-4 ġew ivvalutati għall-preżenza ta' antikorpi newtralizzanti. Tnejn u għoxrin minn fost 48 pazjent li seta' jiġi vvalutat urew attività newtralizzanti sinifikanti. Ir-rilevanza klinika potenzjali għal formazzjoni ta' antikorpi newtralizzanti mhijiex magħrufa.

Kollox ma' kollox, ma kien hemm ebda korrelazzjoni apparenti ta' żvilupp ta' antikorpi ma' rispons kliniku jew avvenimenti avversi. Madankollu, in-numru ta' pazjenti li żviluppaw antikorpi kien limitat wisq biex issir valutazzjoni definittiva. Minħabba li l-analiżi ta' l-immunoġeniċità mhumiex speċifiċi għall-prodott, it-tqabbil ta' rati ta' antikorpi ma' dawk minn prodotti oħra mhuwiex adegwat.

Immunoġeniċità f'pazjenti adulti ttrattati b'abatacept taħt il-ġilda
L-istudju SC-I qabbel l-immunoġeniċità għal abatacept wara għoti taħt il-ġilda jew ġol-vini kif valutat minn analiżi ta' ELISA. Matul il-perjodu double blind inizjali ta' 6 xhur (perjodu ta' żmien qasir), il-frekwenza ġenerali ta' immunoġeniċità għal abatacept kienet 1.1 % (8/725) u 2.3 % (16/710) għall-gruppi li ħaduh taħt il-ġilda u dawk li ħaduh fil-vini, rispettivament. Ir-rata hija konsistenti mal-esperjenza ta' qabel, u ma kien hemm l-ebda effett ta' immunoġeniċità fuq il-farmakokinetika, is-sigurtà, jew l-effikaċja.

L-immunoġeniċità għal abatacept wara għoti taħt il-ġilda għal żmien twil ġiet valutata b'analiżi elettrokimiluminixxenza (ECL) ġdida. Mhux xieraq tqabbil tar-rati ta' inċidenza fl-analiżijiet differenti, billi l-analiżi ECL ġiet żviluppata sabiex tkun iżjed sensittiva u tolleranti għall-mediċina mill-analiżi ELISA preċedenti. Il-frekwenza ta' immunoġeniċità kumulattiva għal abatacept mill-analiżi ECL b'minn tal-inqas kampjun wieħed pożittiv fil-perjodi qosra u twal kombinati kienet ta' 15.7 % (215/1369) waqt li kien qiegħed jittieħed abatacept, b'tul ta' żmien medju ta' esponiment ta' 48.8 xahar, u 17.3 % (194/1121) wara t-twaqqif (> 21 jum sa 168 jum wara l-aħħar doża). Ir-rata ta' inċidenza ta' espożizzjoni aġġustata (espressa għal kull 100 persuna-sena) baqgħet stabbli matul il-perjodu tal-kura.

B'mod konsistenti mal-esperjenza ta' qabel, it-tajters u l-persistenza tar-risponsi tal-antikorpi kienu ġeneralment baxxi u ma żdiedux wara l-issoktar tad-dożi (6.8 % tal-individwi kienu seropożittivi f'żewġ viżti konsekuttivi), u ma kien hemm l-ebda korrelazzjoni apparenti tal-iżvilupp ta' antikorpi mar-rispons kliniku, l-avvenimenti avversi, jew il-farmakokinetika.

Fi studju SC-III, f'pazjenti kkurati dehru rati simili tal-immunoġeniċità għall-gruppi ta' abatacept + MTX, u tal-monoterapija ta' abatacept (2.9 % (3/103) u 5.0 % (5/101), rispettivament) waqt il-perjodu double-blind ta' 12-il xahar. Bħal fi studju SC-I, ma kienx hemm effett tal-immunoġeniċità fuq is-sigurtà u l-effikaċja.

L-immunoġeniċità u s-sigurtà ta' abatacept wara twaqqif u bidu mill-ġdid tal-kura
Sar studju fil-programm ta' taħt il-ġilda sabiex jinvestiga l-effett tat-twaqqif (tliet xhur) u l-bidu mill-ġdid tal-kura b'abatacept taħt il-ġilda fuq l-immunoġeniċità. Wara t-twaqqif tal-kura b'abatacept taħt il-ġilda, iż-żieda fir-rata ta' immunoġeniċità kienet konsistenti ma' dik li dehret wara t-twaqqif ta'

abatacept mogħti fil-vini. Meta reġgħet inbdiet it-terapija, ma kienx hemm reazzjonijiet għall-injezzjoni u l-ebda tħassib ieħor tas-sigurtà f'pazjenti li kienu twaqqfu sa tliet xhur mit-terapija taħt il-ġilda meta mqabbel ma' dawk li baqgħu jieħdu terapija taħt il-ġilda, kemm jekk it-terapija reġgħet inbdiet b'doża tal-bidu ġol-vini kif ukoll jekk ma reġgħetx inbdiet b'doża tal-bidu ġol-vini. Is-sigurtà osservata fil-grupp ta' kura li reġa' beda t-terapija mingħajr b'doża tal-bidu ġol-vini kienet konsistenti wkoll ma' dik osservata fl-istudji l-oħra.

F'SC-III, iż-żieda fir-rati tal-immunoġeniċità kienu osservati f'individwi ttestjati waqt 6 xhur ta' rtirar sħiħ tal-mediċina fil-gruppi ta' abatacept + MTX u tal-monoterapija ta' abatacept (37.7 % [29/77] u 44.1 % [27/59], rispettivament) b'risponsi ġeneralment baxxi ta' tajters u antikorpi. Ma ġie osservat l-ebda impatt kliniku ta' dawn ir-risponsi tal-antikorpi, u l-ebda tħassib dwar is-sigurtà ma kien osservat mal-bidu mill-ġdid tat-terapija b'abatacept.

Reazzjonijiet tal-Injezzjoni f'pazjenti adulti ttrattati b'abatacept taħt il-ġilda
L-istudju SC-I qabbel is-sigurtà ta' abatacept billi inkluda r-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni wara għoti taħt il-ġilda jew ġol-vini. Il-frekwenza ġenerali tar-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienet 2.6 % (19/736) u 2.5 % (18/721) għall-grupp li ħa abatacept taħt il-ġilda u l-grupp li ħa plaċebo taħt il-ġilda (abatacept fil-vini), rispettivament. Ir-reazzjonijiet kollha fis-sit tal-injezzjoni kienu deskritti bħala ħfief għal moderati (ematoma, ħakk, jew eritema) u ġeneralment ma kinux jeħtieġu l-waqfien tal-mediċina. Matul il-perjodu kumulattiv tal-istudju meta ġew inklużi l-individwi kollha ttrattati b'abatacept f'7 studji fejn il-mediċina ngħatat taħt il-ġilda, il-frekwenza ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienet ta' 4.6 % (116/2,538) b'rata ta' inċidenza ta' 1.32 għal kull 100 sena ta' persuna. Wara l-użu ta' ORENCIA mogħti taħt il-ġilda, waslu rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' reazzjonijiet ta' injezzjoni sistemika (eż. prurite, sensazzjoni ta' għafis tal-gerżuma, dispnea).

Tagħrif dwar is-sigurtà relatata mal-klassi farmakoloġika
Abatacept huwa l-ewwel modulatur selettiv ta' aktar minn stimulu wieħed. It-tagħrif dwar is-sigurtà relattiva fi prova klinika meta mqabbla ma' infliximab huwa mogħti fil-qosor f'sezzjoni 5.1.

<u>Sommarju tal-profil ta' sigurtà f'artrite psorjatika</u>

Abatacept ġie studjat f'pazjenti b'artrite psorjatika attiva f'żewġ provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo (341 pazjent b'abatacept, 253 pazjent bi plaċebo) (ara Sezzjoni 5.1). Waqt il-perjodu ta' 24 ġimgħa kkontrollat bi plaċebo fl-istudju ikbar PsA-II, il-proporzjon ta' pazjenti b'reazzjonijiet avversi kien simili fil-gruppi ta' kura ta' abatacept u plaċebo (15.5 % u 11.4 %, rispettivament). Ma kien hemm l-ebda reazzjoni avversa li seħħet f'$\geq$ 2 % fi kwalunkwe grupp ta' kura matul il-perjodu ta' 24 ġimgħa kkontrollat bi plaċebo. Il-profil ta' sigurtà globali kien komparabbli bejn l-istudji PsA-I u PsA-II u konsistenti mal-profil ta' sigurtà f'artrite tar-rewmatiżmu (Tabella 1).

<u>Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati</u>

Huwa importanti li jiġu rrappurtati effetti sekondarji suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V

4.9 Doża eċċessiva

Dożi sa 50 mg/kg ingħataw fil-vini mingħajr sinjali ta' effett tossiku. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi u l-pazjent għandu jingħata trattament sintomatiku addattat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosuppressanti, immunosuppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA24

Abatacept huwa proteina tal-fużjoni li tikkonsisti mid-domain ekstraċellulari ta' l-antiġen 4 assoċjat mal-limfoċite T ċitotossika (CTLA-4) uman mqabbad ma' porzjon Fc modifikat ta' immunoglobulina umana G1 (IgG1) umana. Abatacept huwa magħmul permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti fiċ-ċelluli ta' l-ovarju tal-ħamster Ċiniż.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Abatacept selettivament jimmodula sinjal ko-stimulatorju ewlieni li huwa meħtieġ għal attivazjoni totali ta' limfoċiti-T li juru CD28. Attivazzjoni totali ta' limoċiti-T teħtieġ żewġ sinjali pprovduti minn ċelluli li fihom antiġen: ir-rikonoxximent ta' antigen speċifiku minn riċettur taċ-ċellula-T (sinjal 1) u t-tieni, sinjal li huwa ko-stimulatorju. Linja ko-stimulatorja maġġura tinvolvi li CD80 jaqbad ma' molekoli ta' CD86 fuq il-wiċċ ta' ċelluli li fihom antiġen għar-iċettur CD28 fuq il-limfoċiti T (sinjal 2). Abatacept selettivament jinibixxi din il-linja ta' ko-stimulazzjoni billi jaqbad speċifikament ma' CD80 u CD86. Studji indikaw li risponsi naïve għal limfoċiti-T huma iktar affetwati b'abatacept milli risponsi għal limfoċiti-T tal-memorja.

Studji *in vitro* u f'mudelli ta' l-annimali juru li abatacept jimmodula risponsi ta' antikorpi li huma dipendenti fuq limfoċiti-T u infjammazzjoni. *In vitro*, abatacept jattenwa l-attivazzjoni ta' limfociti-T umani kif ġie mkejjel bi tnaqqis fil-proliferazzjoni u produzzjoni ta' cytokines. Abatacept inaqqas il-produzzjoni ta' TNFα, interferon-γ, u interleukin-2 li huma speċifiċi għall-antiġen, mill-limfoċiti-T.

Effetti farmakodinamiċi

B'abatacept, ġie osservat tnaqqis fil-livelli fis-serum ta'riċetturi interleukin-2 solubuli, markatur ta' l-attivazzjoni tal- limfoċiti-T; interleukin-6 fis-serum, prodott ta' makrofaġi sinovjali attivati u sinoviċite simili għal fibroblast f'artrite tar-rewmatiżmu; fattur ta' rewmatojde, awto-antikorp magħmul miċ-ċelluli tal-plasma; u proteina C-reattiva, li tirreaġġixxi fil-fażi akuta ta' infjammazjoni. Barra minn hekk, il-livelli fis-serum ta' matrix metalloproteinases-3, li jipproduċi l-qerda tal-qarquċa u rimudellar tat-tessut, naqsu. Ġie osservat ukoll tnaqqis fit-TNFα fis-serum.

Effikaċja klinika u sigurtà f'adulti b'artrite rewmatojde

L-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept ġol-vini ġew ivvalutati fi provi kliniċi double-blind ikkontrollati bi plaċebo magħmulin fuq bażi każwali f'pazjenti adulti b'artrite tar-rewmatiżmu attiva ddijanjostikata skond il-kriterji tal-kulleġġ Amerikan tar-rewmatoloġija (ACR). Studji I, II, III, V u VI ħtieġu pazjenti li kellhom tal-inqas 12-il ġog fi stat teneru u 10 ġogi minfuħin fuq bażi każwali. Studju IV ma kellux bżonn ta' xi numru speċifiku ta' ġogi teneri jew minfuħin. L-Istudju SC-I kien studju double-blind, double-dummy, mhux ta' inferjorità, randomizzat, imwettaq fuq pazjenti stratifikati skont il-piż tal-ġisem (< 60 kg, 60 sa 100 kg, > 100 kg) li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept mogħti taħt il-ġilda u ġol-vini f'individwi b'artrite rewmatika (RA), li kienu qegħdin jirċievu methotrexate (MTX) fl-isfond, u esperjenzaw rispons inadegwat għal MTX (MTX-IR).

Fi studji I, II u V, l-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept meta mqabbla ma' plaċebo ġew ivvalutati f'pazjenti b'risponsi inadegwati għal methotrexate u li komplew fuq id-doża stabbli tagħhom ta' methotrexate. Barra minn hekk, studju V investiga s-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept jew infliximab meta mqabbla ma' plaċebo. Fi studju III, l-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept ġew ivvalutati f'pazjenti b'rispons mhux adegwat għal inibitur ta' TNF, bl-inibitur ta' TNF mwaqqfa qabel l-għażla fuq bażi każwali; DMARDs oħra ġew permessi. Studju IV ivvaluta primarjament is-sigurtà f'pazjenti b'artrite tar-rewmatiżmu attiva li ħtieġu intervent addizzjonali minkejja li kienu qegħdin fuq terapija b'DMARDs bijoloġiċi u/jew mhux bijoloġiċi; DMARDs kollha li kienu qed jintużaw meta l-pazjenti

daħlu fl-istudju baqgħu jintużaw. Fi studju VI, l-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept kienu evalwati f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu methotrexate u li kienu pożittivi għal Fattur tar-Rewmatojde (RF) u/jew anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2 (Anti CCP2), b'artrite rewmatojde bikrija u li tmermer (marda li damet ≤ sentejn) u li ġew magħżula b'mod każwali biex jirċievu abatacept flimkien ma' methotrexate jew methotrexate flimkien ma' plaċebo. Fl-istudju SC-I, l-għan kien li jintwerew in-non-inferjorità tal-effikaċja u l-komparabilità tas-sigurtà ta' abatacept taħt il-ġilda meta mqabbel mal-għoti fil-vini f'individwi b'RA moderata għal severament attiva u li kellhom rispons inadegwat għal MTX. Studju SC-II investiga l-effikaċja u s-sigurtà relattiva ta' abatacept u adalimumab, it-tnejn mogħtija taħt il-ġilda mingħajr doża għolja tal-bidu ġol-vina u b'MTX fl-isfond, f'pazjenti b'RA attiva minn moderata sa severa u b'rispons inadegwat għal terapija b'MTX fil-passat. Fi studju SC-III, abatacept taħt il-ġilda ġie evalwat flimkien ma' methotrexate, jew bħala monoterapija ta' abatacept, u mqabbel ma' monoterapija ta' MTX fl-induzzjoni ta' remissjoni wara 12-il xahar ta' kura, u fl-induzzjoni tar-remissjoni wara 12-il xahar ta' kura, u ż-żamma possibbli ta' remissjoni mingħajr mediċina wara rtirar sħiħ tal-mediċina, f'pazjenti adulti li qatt ma ġew ikkurati b'MTX qabel, b'artrite rewmatojde attiva ħafna, bikrija (DAS28-CRP medju ta' 5.4, durata tas-sintomi medja inqas minn 6.7 xhur) b'fatturi ta' tbassir dgħajfin għal marda li tipprogressa malajr (eż., antikorpi tal-proteina antiċitrullinati [ACPA+], kif imkejjel skont assaġġ kontra CCP2, u/jew RF+, erożjonijiet fil-ġog fil-linja bażi).

Pazjenti ta' studju I ġew mifrudin fuq bażi każwali biex jirċievu abatacept 2 jew 10 mg/kg jew plaċebo għal 12-il xahar. Pazjenti ta' studju II, III, IV u VI ġew mifrudin fuq bażi każwali biex jirċievu doża fissa ta' bejn wieħed u ieħor 10 mg/kg ta' abatacept jew plaċebo għal 12 (studji II, IV u VI) jew 6 xhur (studju III). Id-doża ta' abatacept kienet 500 mg għall-pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 60 kg, 750 mg għall-pazjenti li kienu jiżnu 60 sa 100 kg, u 1,000 mg għall-pazjenti li kienu jiżnu iktar minn 100 kg. Fl-istudju SC-I, abatacept ingħata taħt il-ġilda lill-pazjenti wara doża waħda tal-bidu ta' abatacept ġol-vini u suċċessivament kull ġimgħa. Il-pazjenti komplew jieħdu d-doża attwali tagħhom ta' MTX mill-jum tar-randomizzazzjoni. Pazjenti ta' studju V ġew mifrudin fuq bażi każwali biex jirċievu din l-istess doża fissa ta' abatacept jew 3 mg/kg infloximab jew plaċebo għal 6 xhur. Studju V kompla għal sitt xhur oħra fil-gruppi ta' abatacept u infliximab biss.

Studji I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II u SC-III evalwaw 339, 638, 389, 1,441, 431, 509, 1,371, 646 u 351 pazjent adult rispettivament.

Rispons kliniku

Rispons ACR
Il-perċentwali ta' pazjenti ttrattati b'abatacept li ġabu ACR ta' 20, 50 jew 70 rispons fi studju II (pazjenti b'rispons mhux adegwat għal methotrexate), fi studju III (pazjenti b'rispons mhux adegwat għal inibitur ta' TNF), fi studju VI (pazjenti li qatt ma ġew ikkurati b'methotrexate), u fi studju SC-I (abatacept taħt il-ġilda) jidhru f'Tabella 2.

F'pazjenti ttrattati b'abatacept fi studji II u III, titjib fir-risponsi ta' ACR 20 li huwa statistikament sinifikattiv kontra l-plaċebo ġie osservat wara l-għoti ta' l-ewwel doża (jum 15), u dan it-titjib baqa' sinjifikanti għall-kumplament ta' l-istudji. Fi studju VI, ġie osservat titjib statistkament sinifikanti fir-rispons ta' ACR 20 f'pazjenti li kienu qed jiġu kkurati b'abatacept flimkien ma' methotexate meta mqabbel ma' methotrexate flimkien ma' plaċebo għal 29 jum, u dan baqa' jiġi sostnut matul il-perjodu tal-istudju. Fi studju II, 43 % tal-pazjenti li ma laħqux risponsi ta' ACR 20 wara 6 xhur żviluppaw respons ta' ACR 20 fi tnax il-xahar.

Fl-istudju SC-I, abatacept mogħti taħt il-ġilda (SC) ma kienx inferjuri meta mqabbel ma' infużjonijiet ġol-vini (IV) ta' abatacept fir-rigward tar-rispons ta' ACR 20 sa 6 xhur tal-kura. Il-pazjenti ttrattati b'abatacept taħt il-ġilda wkoll kisbu risponsi simili ta' ACR 50 u 70 bħal dawk il-pazjenti li rċevew abatacept ġol-vini wara 6 xhur.

Ma dehret l-ebda differenza fir-rispons kliniku bejn abatacept mogħti taħt il-ġilda u abatacept mogħti fil-vini fit-3 gruppi ta' piż. F'SC-I, ir-rati ta' rispons ta' ACR 20 f'jum 169 għal abatacept mogħti taħt il-ġilda u ġol-vini kienu rispettivament 78.3 % (472/603 SC) u 76.0 % (456/600 IV) f'pazjenti li kellhom < 65 sena, kontra 61.1 % (55/90 SC) u 74.4 % (58/78 IV) għal pazjenti li kellhom ≥ 65 sena.

Tabella 2: Risponsi kliniċi fi provi kkontrollati

	Perċentwali ta' pazjenti							
	Għoti ġol-vini						**Għoti taħt il-ġilda**	
	Qatt ma ħadu MTX		**Rispons mhux adegwat għal MTX**		**Rispons mhux adegwat għal Inibitur ta' TNF**		**Rispons mhux adegwat għal MTX**	
	Studju VI		**Studju II**		**Studju III**		**Studju SC-I**	
Rata ta' Rispons	Abatacept[a] +MTX n = 256	Plaċebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Plaċebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Plaċebo +DMARDs[b] n = 133	Abatacept[f] SC +MTX n = 693	Abatacept[f] IV +MTX n = 678
ACR 20								
Jum 15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
Xahar 3	64 %[††]	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
Xahar 6	75 %[†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 %[§]	76 %
Xahar 12	76 %[‡]	62 %	73 %***	40 %	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 50								
Xahar 3	40 %[‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
Xahar 6	53 %[‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
Xahar 12	57 %[‡]	42 %	48 %***	18 %	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 70								
Xahar 3	19 %[†]	10 %	13 %***	3 %	6 %[††]	1 %	13 %	16 %
Xahar 6	32 %[†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
Xahar 12	43 %[‡]	27 %	29 %***	6 %	NA[d]	NA[d]	NA	NA
Rispons Kliniku Maġġuri[c]	27 %[‡]	12 %	14 %***	2 %	NA[d]	NA[d]	NA	NA
Remissjoni DAS28-CRP[e]								
Xahar 6	28 %[‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24 %[§§]	25 %
Xahar 12	41 %[‡]	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* $p < 0.05$, abatacept vs. plaċebo.
** $p < 0.01$, abatacept vs. plaċebo.
*** $p < 0.001$, abatacept vs. plaċebo.
[†] $p < 0.01$, abatacept flimkien ma' MTX vs. MTX flimkien ma' placebo
[‡] $p < 0.001$, abatacept flimkien ma' MTX vs. MTX flimkien ma' placebo
[††] $p < 0.05$, abatacept flimkien ma' MTX vs. MTX flimkien ma' plaċebo
[§] 95 % CI: −4.2, 4.8 (ibbażat fuq marġinu speċifikat minn qabel għal non-inferjorità ta' −7.5 %)
[§§]dejta ITT hija ppreżentata fit-tabella
[a] Doża fissa li tqarreb 10 mg/kg (ara sezzjoni 4.2).
[b] DMARDs konkurrenti inkludew wieħed jew aktar milli ġej: methotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, deheb, u anakinra.
[c] Rispons kliniku maġġuri huwa definit bħala l-ilħuq ta' rispons ta' ACR 70 għal perijodu kontinwu ta' 6 xhur.
[d] Wara perjodu ta' sitt xhur, il-pazjenti ngħataw l-opportunità li jidħlu fi studju open-label.
[e] DAS28-CRP Remissjoni hi mfissra bħala punteġġ ta' < 2.6 ta' DAS28-CRP
[f] Skont il-protokoll, id-dejta hija ppreżentata fit-tabella. Għal ITT; n = 736, 721 għal abatacept mogħti taħt il-ġilda (SC) u ġol-vina (IV), rispettivament

Fl-estensjoni open-label ta' studji I, II, III, VI, u SC-I durabbli u sostnuti, ġew osservati risponsi ta' ACR 20, 50, u 70 matul 7 snin, 5 snin, 5 snin, sentejn, u 5 snin, rispettivament, ta' kura b'abatacept. Fi studju I, risponsi ta' ACR ġew evalwati sa 7 snin fi 43 pazjent b'rispons ta' 72 % għal ACR 20, rispons ta' 58 % għal ACR 50, rispons ta' 44 % għal ACR 70. Fi studju II, ir-risponsi ta' ACR ġew evalwati wara 5 snin f'270 pazjent b'rispons ta' 84 % għal ACR 20, rispons ta' 61 % għal ACR 50, rispons ta' 40 % għal ACR 70. Fi studju III, risponsi ta' ACR ġew evalwati wara 5 snin f'91 pazjent b'rispons ta' 74 % għal ACR 20, rispons ta' 51 % għal ACR 50, u rispons ta' 23 % għal ACR 70. Fi studju VI, risponsi għal ACR kienu evalwati wara sentejn f'232 pazjent b'85 % ta' risponsi għal ACR 20, 74 % rispons għal ACR 50 u 54 % rispons għal ACR 70. Fl-istudju SC-I, ir-risponsi għal ACR ġew evalwati wara 5 snin b'rispons ta' 85 % (356/421) għal ACR 20, rispons ta' 66 % (277/423) għal ACR 50 u rispons ta' 45 % (191/425) għal ACR 70.

B'abatacept kien hemm iktar titjib meta tqabbel ma' plaċebo f'miżuri oħra ta' l-attività tal-marda ta' l-artrite tar-rewmatiżmu li ma ġewx inklużi fil-kriterji ta' rispons ta' l-ACR, bħal ebusija ta' filgħodu.

Rispons DAS28
L-attività tal-marda ġiet ivvalutata wkoll bl-użu ta' Skor ta' l-Attività tal-Marda 28 (DAS 28 ESR). Kien hemm titjib sinifikanti ta' DAS fi studji II, III, V u VI meta mqabbel ma' plaċebo jew komparatur.

Fi studju VI, li kien jinkludi adulti biss, proporzjon sinifikanti ogħla ta' pazjenti fil-grupp ta' abatacept flimkien ma' methotrexate (41 %) laħaq remissjoni skont kif imfissra b'DAS28 (CRP) (punteġġ ta' < 2.6) meta mqabbel mal-grupp ta' methotrexate flimkien mal-plaċebo (23 %) fis-sena 1. Ir-rispons wara sena 1 fil-grupp ta' abatacept baqa' jiġi sostnut tul it-tieni sena.

Studju V: abatacept jew infliximab kontra plaċebo
Sar studju fuq bażi każwali, double blind biex jivvaluta s-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept ġol-vini jew infliximab kontra l-plaċebo f'pazjenti li ma kellhomx rispons adegwat għal methotrexate (studju V). Ir-riżultat primarju kien bidla medja fl-attività tal-marda f'pazjenti ttrattati b'abatacept meta mqabbel ma' dawk ttrattati bi plaċebo wara 6 xhur b'valutazzjoni sussegwenti double blind tas-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept u infliximab wara 12-il xahar. Titjib ikbar ($p < 0.001$) f'DAS28 ġie osservat b'abatacept u b'infliximab meta mqabbla ma' plaċebo wara 6 xhur fil-porzjon ta' l-istudju kkontrollat minn plaċebo; ir-riżultati bejn il-gruppi ta' abatacept u infliximab kienu simili. Ir-risponsi ta' ACR fi studju V kienu konsistenti ma' l-iskor ta' DAS28. Ġie osservat aktar titjib wara 12-il xahar b'abatacept. Wara 6 xhur, l-inċidenza ta' AE ta' infezzjonijiet kienu 48.1 % (75), 52.1 % (86), u 51.8 % (57) u l-inċidenza ta' AE serja ta' infezzjonijiet kienet 1.3 % (2), 4.2 % (7), u 2.7 % (3) għal abatacept, infliximab u gruppi ta' plaċebo rispettivament. Wara 12-il xahar, l-inċidenza ta' AE ta' infezzjonijiet kienet 59.6 % (93), 68.5 % (113), u l-inċidenza ta' AE serja ta' infezzjonijiet kienet 1.9 % (3) u 8.5 % (14) għall-gruppi ta' abatacept u infliximab, rispettivament. Il-perjodu tal-istudju open label pprovda evalwazzjoni tal-mod ta' ħidma ta' abatacept li jsostni l-effikaċja għal individwi li ġew magħżula b'mod każwali biex jieħdu abatacept u r-rispons ta' effikaċja ta' dawk l-individwi li l-kura tagħhom inqalbet għal abatacept wara kura b'infliximab. It-tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġ medju ta' DAS28 f'Jum 365 (-3.06) ġie sostnut sa Jum 729 (-3.34) f'dawk il-pazjenti li komplew jirċievu abatacept. F'dawk il-pazjenti li fil-bidu kienu jirċievu infliximab u mbagħad qalbu għal abatacept, it-tnaqqis fil-punteġġ medju ta' DAS28 mil-linja bażi kien ta' 3.29 f'Jum 729 u 2.48 f'Jum 365.

Studju SC-II:
Twettaq studju ta' non-inferjorità, li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, single(investigatur)-blinded, biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' abatacept mogħti taħt il-ġilda (SC) kull ġimgħa mingħajr doża għolja tal-bidu ta' abatacept ġol-vina (IV), mqabbel ma' adalimumab mogħti taħt il-ġilda kull ġimagħtejn, it-tnejn b'MTX fl-isfond, f'pazjenti b'rispons inadegwat għal methotrexate (Studju SC-II). Il-punt aħħari primarju wera noninferjorità (marġni definit minn qabel ta' 12 %) ta' rispons ACR 20 wara 12-il xahar ta' kura, 64.8 % (206/318) għall-grupp ta' abatacept SC u 63.4 % (208/328) għall-grupp ta' adalimumab SC; id-differenza fil-kura kienet ta' 1.8 % [95 % intervall ta' fiduċja (CI): -5.6, 9,2 [sic: 9.2]], b'risponsi komparabbli matul il-perjodu kollu ta'

24 xahar. Il-valuri rispettivi għal ACR 20 wara 24 xahar kienu 59.7 % (190/318) għall-grupp ta' abatacept SC u 60.1 % (197/328) għall-grupp ta' adalimumab SC. Il-valuri rispettivi għal ACR 50 u ACR 70 wara 12 u 24 xahar kienu konsistenti u simili għal abatacept u adalimumab. It-tibdil medju aġġustat (standard error; SE) mil-linja bażi f'DAS28-CRP kien -2.35 (SE 0.08) [95 % CI: -2.51, -2.19] u -2.33 (SE 0.08) [95 % CI: -2.50, -2.17] fil-grupp ta' abatacept SC u fil-grupp ta' adalimumab, rispettivament, wara 24 xahar, b'tibdil simili maż-żmien. 44.4, 56.8] ta' pazjenti fil-grupp ta' abatacept u 53.3 % (130/244) [95 % CI: 47.0, 59.5] ta' pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kisbu DAS28 < 2.6. Titjib mil-linja bażi kif imkejjel minn HAQ-DI wara 24 xahar u maż-żmien kien simili wkoll bejn abatacept SC u adalimumab SC.

Evalwazzjonijiet tas-sigurtà u l-ħsara strutturali saru wara sena u sentejn. Il-profil tas-sigurtà globali fir-rigward ta' reazzjonijiet avversi kien simili bejn iż-żewġ gruppi fuq perjodu ta' 24 xahar. Wara 24 xahar, reazzjonijiet avversi ġew irrappurtati f'41.5 % (132/318) u 50 % (164/328) tal-pazjenti kkurati b'abatacept u adalimumab. Reazzjonijiet avversi serji ġew irrappurtati fi 3.5 % (11/318) u 6.1 % (20/328) tal-grupp rispettiv. Wara 24 xahar, 20.8 % (66/318) tal-pazjenti fuq abatacept u 25.3 % (83/328) fil-grupp ta' adalimumab kienu waqqfu l-kura.

F'SC-II, infezzjonijiet serji ġew irrappurtati fi 3.8% (12/318) tal-pazjenti kkurati b'abatacept SC kull ġimgħa, li l-ebda waħda minnhom ma wasslet għal twaqqif u f'5.8 % (19/328) tal-pazjenti kkurati b'adalimumab SC kull ġimagħtejn, li wasslu għal 9 pazjenti li waqqfu l-kura f'perjodu ta' 24 xahar.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni kienet ta' 3.8 % (12/318) u 9.1 % (30/328) wara 12-il xahar (p = 0.006) u 4.1 % (13/318) u 10.4 % (34/328) wara 24 xahar għal abatacept SC u adalimumab SC, rispettivament. Fuq il-perjodu tal-istudju ta' sentejn, 3.8 % (12/318) u 1.5 % (5/328) tal-pazjenti kkurati b'abatacept SC u adalimumab SC rispettivament, irrappurtataw disturbi awtoimmuni minn ħfief sa moderati fis-severità (eż., psorjażi, il-fenomenu ta' Raynaud, eritema nodosum).

Studju SC-III: Induzzjoni ta' remissjoni f'pazjenti RA li qatt ma ġew ikkurati b'methotrexate qabel
Studju li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali u double-blinded evalwa abatacept SC f'kombinament ma' methotrexate (abatacept + MTX), monoterapija ta' abatacept SC, jew monoterapija ta' methotrexate (grupp MTX) fl-induzzjoni tar-remissjoni wara 12-il xahar ta' kura, u ż-żamma ta' remissjoni mingħajr mediċina wara rtirar sħiħ tal-mediċina f'pazjenti adulti li qatt ma ġew ikkurati b'MTX qabel, b'artrite rewmatojde attiva ħafna, bikrija b'fatturi ta' tbassir dgħajfin. L-irtirar sħiħ tal-mediċina wassal għat-telf tar-remissjoni (ritorn għall-attività tal-marda) fit-tliet fergħat kollha tal-kura (abatacept ma' methotrexate, abatacept jew methotrexate waħdu) f'maġġoranza tal-pazjenti (Tabella 3).

Tabella 3: Rati ta' remmissjoni fit-tmiem tal-kura bil-mediċina u fażijiet tal-irtirar tal-mediċina fi studju SC-III

Numru ta' pazjenti	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proporzjon ta' pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali bl-induzzjoni ta' remissjoni wara 12-il xahar ta' kura			
Remissjoni ta' DAS28[a]	60.9 %	45.2 %	42.5 %
Proporzjon ta' Probabbiltà (95 % CI) vs. MTX	2.01 (1.18, 3.43)	N/A	0.92 (0.55, 1.57)
Valur P	0.010	N/A	N/A
Remissjoni Klinika ta' SDAI[b]	42.0 %	25.0 %	29.3 %
Stima ta' Differenza (95 % CI) vs. MTX	17.02 (4.30, 29.73)	N/A	4.31 (-7.98, 16.61)
Remissjoni Klinika Boolean	37.0 %	22.4 %	26.7 %
Stima ta' Differenza (95 % CI) vs. MTX	14.56 (2.19, 26.94)	N/A	4.31 (-7.62, 16.24)
Proporzjon ta' pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali f'remissjoni wara 12-il xahar u 18-il xahar (6 xhur ta' rtirar sħiħ tal-mediċina)			
Remissjoni ta' DAS28[a]	14.8 %	7.8 %	12.4 %
Proporzjon ta' Probabbiltà (95 % CI) vs. MTX	2.51 (1.02, 6.18)	N/A	2.04 (0.81, 5.14)
Valur P	0.045	N/A	N/A

[a] Remissjoni definita minn DAS28 (DAS28-CRP < 2.6)
[b] Kriterju ta' SDAI (SDAI ≤ 3.3)

F'SC-III il-profili tas-sigurtà tat-tliet gruppi ta' kura (abatacept + MTX, monoterapij abatacept, grupp MTX) kienu simili b'mod ġenerali. Waqt il-perjodu tal-kura ta' 12-il xahar, ir-reazzjonijiet avversi kienu rrapportati f'44.5 % (53/119), 41.4 % (48/116), u 44.0 % (51/116) u reazzjonijiet avversi serji kienu rrapportati f'2.5 % (3/119), 2.6 % (3/116) u 0.9 % (1/116) ta' pazjenti kkurati fit-tliet gruppi ta' kura, rispettivament. Infezzjonijiet serji kienu rrapportati fi 0.8 % (1/119), 3.4 % (4/116) u 0 % (0/116) tal-pazjenti.

Rispons radjografiku

Ħsara strutturali fil-ġogi ġiet ivvalutata radjografikament fuq perijodu ta' sentejn fi studji II, VI u SC-II. Ir-riżultati ġew imkejla bl-użu ta' Genant-modified total Sharp score (TSS) u l-komponenti tiegħu, l-iskor ta' erożjoni u l-iskor tat-tidjiq ta' l-ispazju bejn il-ġogi (JSN).

Fi studju II, il-medja ta' TSS fil-linja bażi kienet ta' 31.7 f'pazjenti ttrattati b'abatacept u 33.4 f'pazjenti ttrattati bi plaċebo. Abatacept/methotrexate naqqas ir-rata ta' progressjoni tal-ħsara strutturali meta mqabbel ma' plaċebo/methotrexate wara 12-il xahar ta' trattament hekk kif muri fit-Tabella 4. Ir-rata ta' progressjoni tal-ħsara strutturali fis-sena 2 kienet ferm inqas minn dik f'sena 1 għal pazjenti mogħtija abatacept fuq bażi każwali ($p < 0.0001$). Individwi li kienu ser jipparteċipaw fl-estensjoni ta' perjodu fuq żmien twil wara sena ta' trattament double-blind, ilkoll irċevew kura b'abaracept u l-progressjoni radjografika ġiet mistħarrġa sa sena 5. Id-dejta kienet analizzata f'analiżi kif osservat fejn intużat il-bidla medja fil-punteġġ totali mill-aħħar viżta annwali. Il-bidla medja kienet, 0.41 u 0.74 minn sena 1 sa sena 2 (n = 290, 130), 0.37 u 0.68 minn sena 2 sa sena 3 (n = 293, 130). 0.34 u 0.43 minn sena 3 sa sena 4 (n = 290, 128) u l-bidla kienet 0.26 u 0.29 (n-233, 114) minn sena 4 sa sena 5 għal pazjenti oriġinarjament magħżula b'mod każwali biex jirċievu abatacept flimkien ma' MTX u plaċebo flimkien ma' MTX rispettivament.

Tabella 4: Tibdil radjografiku medju fuq 12-il xahar fi studju II

Parametru	Abatacept/MTX n = 391	Plaċebo/MTX n = 195	Valur-P[a]
Skor Sharp Totali	1.21	2.32	0.012
Skor ta' l-Erożjoni	0.63	1.14	0.029
Skor ta' JSN	0.58	1.18	0.009

[a] Ibbażat fuq analiżi mhux parametrika.

Fi studju VI, il-bidla medja f'TSS wara 12-il xahar kienet inqas b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b'abatacept flimkien ma' methotrexate meta mqabbla ma' dawk ikkurati b'methotrexate flimkien mal-plaċebo. Wara 12-il xahar 61 % (148/242) tal-pazjenti kkurati b'abatacept flimkien ma' methotrexate u 53 % (128/242) tal-pazjenti kkurati b'methotrexate flimkien ma' plaċebo ma kellhomx progressjoni (TSS ≤ 0). Il-progressjoni ta' ħsara strutturali kienet inqas f'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament kontinwu b'abatacept flimkien ma' methotrexate (għal 24 xahar) meta mqabbla ma' pazjenti li fil-bidu rċivew methotrexate flimkien ma' plaċebo (għal 12-il xahar) u wara qalbu għal fuq abatacept flimkien ma' methotrexate fit-12-il xahar ta' wara. Fost il-pazjenti li daħlu fil-perjodu open label għal 12-il xahar, 59 % (125/213) tal-pazjenti li rċivew it-trattament ta' abatacept flimkien ma' methotrexate u 48 % (92/192) tal-pazjenti li inizjalment irċivew methotrexate u wara qalbu għal kombinazzjoni ma' abatacept ma kellhomx progressjoni.

Fi studju SC-II, il-ħsara strutturali tal-ġogi ġiet evalwata permezz ta' mod radjografiku u espressa bħala bidla mil-linja bażi fil-van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) u l-komponenti tiegħu. Inibizzjoni simili ġiet osservata fiż-żewġ grupp tal-kura għal sa 24 xahar (mTSS (± devjazzjoni standard [SD] medja = 0.89 ±4.13 vs 1.13 ±8.66), punteġġ tal-erożjoni (0.41 ±2.57 vs 0.41 ±5.04), u punteġġ JSN (0.48 ±2.18 vs 0.72 ±3.81)) għal abatacept (n = 257) u adalimumab (n = 260), rispettivament).

Fi studju SC-III, il-ħsara strutturali fuq il-ġogi kienet ivvalutata bl-MRI. Il-grupp ta' abatacept + MTX kellu inqas progress fil-ħsara strutturali meta mqabbel mal-grupp ta' MTX kif rifless mid-differenza medja tal-kura tal-grupp ta' abatacept + MTX kontra l-grupp ta' MTX (Tabella 5).

Tabella 5: Valutazzjoni strutturali u infjammatorja tal-MRI fi studju SC-III

Differenza Medja tal-Kura bejn Abatacept SC + MTX vs. MTX fi 12-il Xahar (95 % CI)*	
Punteġġ tal-Erożjoni tal-MRI	-1.22 (-2.20, -0.25)
Punteġġ tal-Ostejite tal-MRI/Edema tal-Għadam	-1.43 (-2.68, -0.18)
Punteġġ tas-Sinovite tal-MRI	-1.60 (-2.42, -0.78)

* n = 119 għal Abatacept SC + MTX; n = 116 għall-MTX

Rispons ta' funzjoni fiżika

It-titjib fil-funzjoni fiżika ġie mkejjel bl-Indiċi tad-Disabilità tal-Kwestjonarju dwar il-Valutazzjoni tas-Saħħa (HAQ-DI) fi studji II, III, IV, V, u VI u HAQ-DI modifikat fi studju I. Fl-istudju SC-I, it-titjib mil-linja bażi kif imkejjel bil-HAQ-DI wara 6 xhur u maż-żmien kien simili bejn l-għoti taħt il-ġilda u l-għoti ġol-vini. Ir-riżultati minn studji II, III u IV jidhru f'Tabella 6.

Tabella 6: Titjib fil-funzjoni fiżika fi provi kkontrollati bi plaċebo

	Qatt ma Ħadu Methotrexate Studju VI		Rispons mhux adegwat għal Methotrexate Studju II		Rispons mhux adegwat għal Inibitur ta' TNF Studju III	
Indiċi ta' Diżabilità ta' HAQ[c]	Abatacept[a] +MTX	Plaċebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Plaċebo +MTX	Abatacept[a] +DMARDs[b]	Plaċebo +DMARDs[b]
Linja Bażi (Medja)	1.7 (n = 254)	1.7 (n = 251)	1.69 (n = 422)	1.69 (n = 212)	1.83 (n = 249)	1.82 (n = 130)
Titjib Medju mil-Linja Bażi						
Xahar 6	0.85 (n = 250)	0.68 (n = 249)	0.59*** (n = 420)	0.40 (n = 211)	0.45*** (n = 249)	0.11 (n = 130)
Xahar 12	0.96 (n = 254)	0.76 (n = 251)	0.66*** (n = 422)	0.37 (n = 212)	NA[e]	NA[e]
Proporzjon ta' pazjenti b'titjib klinikament sinifikattiv[d]						
Xahar 6	72 %[†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Xahar 12	72 %[†]	62 %	64 %***	39 %	NA[e]	NA[e]

*** $p < 0.001$, abatacept vs. plaċebo.
[†] $p < 0.05$, abatacept flimkien ma' MTX vs MTX flimkien ma' placebo
[a] Doża fissa li tqarreb 10 mg/kg (ara sezzjoni 4.2).
[b] DMARDs konkurrenti inkludew wieħed jew aktar milli ġej: methotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, deheb, u anakinra.
[c] Kwestjonarju dwar il-Valutazzjoni tas-Saħħa; 0 = l-aħjar, 3 = l-agħar; 20 mistoqsija; 8 kategoriji: tbiddil u kura personali, qawmien, ikel, mixi, iġjene, ilħuq, qbid u attivitajiet.
[d] Tnaqqis f'HAQ-DI ta' ≥ 0.3 unità mil-linja bażi.
[e] Wara 6 xhur, pazjenti ngħataw l-opportunità li jidħlu fi studju open label.

Fi studju II, fost pazjenti b'titjib klinikament sinifikattiv wara 12-il xahar, 88% żammew ir-rispons fit-18-il xahar, u 85% żammew ir-rispons sa 24 xahar. Waqt il-perjodi open-label ta' studji I, II, III, u IV it-titjib fil-funzjoni fiżika nżamm sa 7 snin, 5 snin, 5 snin u sentejn, rispettivament.

Fi studju SC-III, il-proporzjon ta' individwi b'rispons tal-HAQ bħala kejl ta' titjib klinikament sinifikanti fil-funzjoni fiżika (it-tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġ ta' HAQ-DI ta' > 0.3) kien akbar għall-grupp ta' abatacept + MTX vs il-grupp tal-MTX f'xahar 12 (65.5 % vs 44.0 %, rispettivament; id-differenza fil-kura vs il-grupp tal-MTX ta' 21.6 % [95 % CI: 8.3, 34.9]).

<u>Riżultati relatati mas-saħħa u mal-kwalità tal-ħajja</u>

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa ġiet ivvalutata bil-kwestjonarju SF-36 fis-6 xahar fi studji I, II u III u fit-12-il xahar fi studji I u II. F'dawn l-istudji, it-titjib klinikament u statistikament sinifikattiv ġie osservat fil-grupp ta' abatacept meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo fit-8 oqsma kollha tal-SF-36 (4 oqsma fiżiċi: funzjoni fiżika, rwol fiżiku, uġigħ fil-ġisem, saħħa b'mod ġenerali; u 4 oqsma mentali: vitalità, funzjoni soċjali, rwol emozzjonali, saħħa mentali), kif ukoll is-Sommarju tal-Komponent Fiżiku (Physical Component Summary – PCS) u s-Sommarju tal-Komponent Mentali (Mental Component Summary – MCS). Fi studju VI, titjib kien osservat wara 12-il xahar fil-grupp ta' abatacept flimkien ma' methotrexate meta mqabbel mal-grupp ta' methotrexate flimkien mal-plaċebo kemm fil-PCS u MCS, u baqa' jiġi sostnut għal sentejn.

Studju VII: Is-sigurta ta' abatacept f'pazjenti bi jew mingħajr washout minn terapija li ngħatat qabel ta' inibitur ta' TNF

Studju open label dwar abatacept ġol-vini fi sfond mhux bijoloġiku ta' DMARDs sar fuq pazjenti li għandhom artrite rewmatojde attiva li ma kellhomx rispons xieraq bit-terapija li ngħatat qabel (washout għal tal-anqas xahrejn: n = 449) jew attwali (ebda perjodu ta' washout, n = 597) għal terapija b'inibitur ta' TNF (studju VII). L-ewwel riżultati, inċidenzi ta' każijiet avversi, każijiet avversi serji u waqfien minħabba kazijiet avversi matul 6 xhur ta' kura, kienu simili bejn dawk li kienu utenti qabel u attwali ta' inibituri ta' TNF meta sar ir-reklutaġġ, bħalma kienet il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji.

Studju SC-I: Sottostudju tal-pinna mimlija għal-lest

Il-pazjenti fis-sottostudju (n = 117) tal-estensjoni open-label tal-istudju SC-I rċivew 125 mg ta' abatacept mogħti taħt il-ġilda kull ġimgħa permezz tas-siringa mimlija għal-lest għal tal-anqas 4 xhur, imbagħad inqalbu biex jirċievu 125 mg abatacept SC mogħti kull ġimgħa permezz tal-pinna mimlija għal-lest għal 12-il ġimgħa. Il-medja ġeometrika aġġustata ta' abatacept fi stat fiss fl-iżjed punt baxx (Cminss) kienet 25.3 mcg/mL għall-pinna mimlija għal-lest taħt il-ġilda u 27.8 mcg/mL għas-siringa mimlija għal-lest taħt il-ġilda bi proporzjon ta' 0.91 [90 % CI: 0.83, 1.00]. Matul il-perjodu b'pinna mimlija għal-lest ta' 12-il ġimgħa tas-sottostudju, ma kien hemm ebda mewt jew SAEs relatati. Tliet pazjenti kellhom SAEs (infezzjoni tal-ġerħa kirurġika, influwenza H1N1, u iskemija mijokardijaka f'kull pazjent, rispettivament) li ma kinux ikkunsidrati relatati mal-mediċina tal-istudju. Kien hemm sitt każijiet globali ta' twaqqif matul dan il-perjodu, li wieħed minnhom biss kien minħabba AE (l-SAE ta' infezzjoni tal-ġerħa kirurġika). Żewġ pazjenti (2/117, 1.7 %) li użaw il-pinna mimlija għal-lest esperjenzaw reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni.

Effikaċja klinika u sigurtà f'adulti b'artrite psorjatika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' abatacept ġew ivvalutati f'żewġ provi kliniċi randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi plaċebo (studji PsA-I u PsA-II) f'pazjenti adulti, ta' età ta' 18-il sena jew aktar. Il-pazjenti kellhom PsA attiva (≥ 3 ġogi minfuħin u ≥ 3 ġogi teneri) minkejja kura preċedenti b'terapija b'DMARD u kellhom leżjoni tal-ġilda psorjatika waħda li kkwalifikat ta' dijametru ta' tal-inqas 2 cm.

Fi studju PsA-I, 170 pazjent irċivew plaċebo jew abatacept ġol-vini f'Jum 1, 15, 29, imbagħad kull 28 jum wara dak il-perjodu b'mod double blind għal 24 ġimgħa, segwit minn abatacept open-label 10 mg/kg ġol-vini kull 28 jum. Il-pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu plaċebo jew abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, jew żewġ dożi ta' 30 mg/kg segwit minn 10 mg/kg, mingħajr ma nqabżu għal 24 ġimgħa, segwit minn abatacept open-label 10 mg/kg fix-xahar ġol-vini kull xahar. Il-pazjenti tħallew jirċievu dożi stabbli ta' methotrexate konkomitanti, kortikosterojdi ta' dożi baxxi (ekwivalenti għal ≤ 10 mg ta' prednisone) u/jew NSAIDs matul il-prova.

Fi studju PsA-II, 424 pazjent ġew randomizzati 1:1 biex jirċievu b'mod double-blind dożi fil-ġimgħa ta' plaċebo taħt il-ġildajew abatacept 125 mg mingħajr doża għolja tal-bidu għal 24 ġimgħa, segwiti minn abatacept open-label 125 mg taħt il-ġilda fil-ġimgħa. Il-pazjenti tħallew jirċievu dożi stabbli ta' methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine konkomitanti, kortikosterojdi ta' dożi baxxi (ekwivalenti għal ≤ 10 mg ta' prednisone) u/jew NSAIDs matul il-prova. Il-pazjenti li ma kinux kisbu tal-inqas titjib ta' 20 % mil-linja bażi fl-għadd tal-ġogi minfuħin jew teneri tagħhom sa Ġimgħa 16 qabżu għal abatacept open-label 125 mg taħt il-ġilda fil-ġimgħa.

Il-punt aħħari primarju għal kemm PsA-I u PsA-II kien il-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' ACR 20 f'Ġimgħa 24 (jum 169).

Rispons Kliniku

Sinjali u sintomi
Il-perċentwali ta' pazjenti li ġabu ACR ta' 20, 50 jew 70 rispons bid-doża rakkomandata ta' abatacept fi studji PsA-I (10 mg/kg ġol-vini) u PsA-II (125 mg taħt il-ġilda) huma ppreżentati fit-Tabella 7 ta' hawn taħt.

Tabella 7: Proporzjon ta' pazjenti b'risponsi ta' ACR f'ġimgħa 24 fi studji PsA-I u PsA-II

	PsA-I[a]			PsA-II[b,c]		
	Abatacept 10 mg/kg IV N = 40	**Plaċebo N = 42**	**Stima ta' differenza (95 % CI)**	**Abatacept 125 mg SC N = 213**	**Plaċebo N = 211**	**Stima ta' differenza (95 % CI)**
ACR 20	47.5 %*	19.0 %	28.7 (9.4, 48.0)	39.4 %*	22.3 %	17.2 (8.7, 25.6)
ACR 50	25.0 %	2.4 %	22.7 (8.6, 36.9)	19.2 %	12.3 %	6.9 (0.1, 13.7)
ACR 70	12.5 %	0 %	12.5 (2.3, 22.7)	10.3 %	6.6 %	3.7 (-1.5, 8.9)

* $p < 0.05$ kontra plaċebo, il-valuri p ma ġewx ivvalutati għal ACR 50 u ACR 70.
[a] 37 % tal-pazjenti ġew ikkurati qabel b'inibitur ta' TNF.
[b] 61 % tal-pazjenti ġew ikkurati qabel b'inibitur ta' TNF.
[c] Il-pazjenti li kellhom titjib ta' inqas minn 20 % fl-għadd ta' ġogi teneri jew minfħun f'Ġimgħa 16 issodisfaw il-kriterji li jaqbżu u ġew ikkunsidrati bħala li ma kinux irrispondew.

Proporzjon ferm ogħla ta' pazjenti ġabu rispons ta' ACR 20 wara l-kura b' abatacept 10 mg/kg ġol-vini f'PsA-I jew 125 mg taħt il-ġilda f'PsA-II meta mqabbel ma' plaċebo f'Ġimgħa 24 fil-popolazzjonijiet ta' studju globali. Ġew osservati risponsi ta' ACR 20 ogħla b'abatacept vs plaċebo irrispettivament mill-kura b'inibitur ta' TNF ta' qabel fiż-żewġ studji. Fl-istudju iżgħar PsA-I, ir-risponsi ta' ACR 20 b'abatacept 10 mg/kg ġol-vini vs plaċebo f'pazjenti li ma kellhomx esperjenza ta' inibitur ta' TNF kienu ta' 55.6 % vs 20.0 %, rispettivament, u f'pazjenti li kellhom esperjenza ta' inibitur ta' TNF kienu ta' 30.8 % vs 16.7 %, rispettivament. Fl-istudju PsA-II, ir-risponsi ta' ACR 20 b'abatacept 125 mg taħt il-ġilda vs plaċebo f'pazjenti li ma kellhomx esperjenza ta' inibitur ta' TNF kienu ta' 44.0 % vs 22.2 %, rispettivament (21.9 [8.3, 35.6], stima ta' differenza [95 % CI]), u f'pazjenti li kellhom esperjenza ta' inibitur ta' TNF kienu ta' 36.4 % vs 22.3 %, rispettivament (14.0 [3.3, 24.8], stima ta' differenza [95 % CI]).

Fi studju PsA-II, dehru risponsi ta' ACR 20 ogħla b'abatacept 125 mg taħt il-ġilda vs. plaċebo irrispettivament minn kura b'DMARD mhux bijoloġika konkomitanti. Ir-risponsi ta' ACR 20 b'abatacept 125 mg taħt il-ġilda vs. plaċebo f'pazjenti li ma użawx DMARDs mhux bijoloġiċi kienu ta' 27.3 % vs 12.1 %, rispettivament, (15.15 [1.83, 28.47], stima ta' differenza [95 % CI]), u f'pazjenti li kienu użaw DMARDs mhux bijoloġiċi kienu ta' 44.9 % vs 26.9 %, rispettivament, (18.00 [7.20, 28.81], stima ta' differenza [95 % CI]). Ir-risponsi kliniċi nżammu jew komplew jitjiebu sa sena fi studji PsA-I u PsA-II.

Rispons strutturali

Fi studju PsA-II, il-proporzjon ta' pazjenti li ma jipprogressawx radjografiċi (bidla ta' ≤ 0 mil-linja bażi) f'SHS totali modifikati mill-PsA fuq ir-raġġi X f'Ġimgħa 24 kien akbar b'abatacept 125 mg taħt il-ġilda (42.7%) milli bi plaċebo (32.7%) (10.0 [1.0, 19.1], stima ta' differenza [95% CI]).

Rispons ta' Funzjoni Fiżika

Fi studju PsA-I, il-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥ 0.30 mil-linja bażi fil-punteġġ ta' HAQ-DI kien ta' 45.0% b'abatacept ġol-vini vs 19.0% bi plaċebo (26.1 [6.8, 45.5], stima ta' differenza [95% CI]) f'Ġimgħa 24. Fi studju PsA-II, il-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis ta' tal-inqas ≥ 0.35 mil-linja bażi f'HAQ-DI kien ta' 31.0% b'abatacept vs 23.7% bi plaċebo (7.2 [-1.1, 15.6], stima ta' differenza [95% CI]). It-titjib fil-punteġġi ta' HAQ-D1 inżamm jew tjieb sa sena b'kura b'abatecept li baqgħet għaddejja kemm fl-istudju PsA-I kif ukoll fl-istudju PsA-II.

Ma deher l-ebda tibdil sinifikanti fil-punteġġi ta' PASI b'kura b'abatacept matul il-perjodu double-blind ta' 24 ġimgħa. Il-pazjenti li daħlu fiż-żewġ studji PsA kellhom psorjasi ħafifa sa moderata b'punteġġi ta' PASI medjani ta' 8.6 f'PsA-I u 4.5 f'PsA-II. Fl-istudju PsA-I, il-proporzjon ta' pazjenti

li ġabu rispons ta' PASI 50 kien ta' 28.6% b'abatacept vs. 14.3% bi placebo (14.3 [-15.3, 43.9], stima ta' differenza [95% CI]), u l-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' PASI 75 kien ta' 14.3% b'abatacept vs. 4.8% bi placebo (9.5 [-13.0, 32.0], stima ta' differenza [95% CI]). Fl-istudju PsA-II, il-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' PASI 50 kien ta' 26.7% b'abatacept vs. 19.6% bi placebo (7.3 [-2.2, 16.7], stima ta' differenza [95% CI]), u l-proporzjon ta' pazjenti li ġabu rispons ta' PASI 75 kien ta' 16.4% b'abatacept vs. 10.1% bi placebo (6.4 [-1.3, 14.1], stima ta' differenza [95% CI]).

Popolazzjoni pedjatrika

ORENCIA trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest huma approvati fil-pazjenti pedjatriċi b'pJIA. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' ORENCIA trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni 250 mg u ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest 125 mg 87.5 mg u 50 mg.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Adulti b'artrite rewmatojde

L-istima ġeometrika medja (intervall ta' kunfidenza ta' 90%) għall-bijodisponibilità ta' abatacept wara għoti taħt il-ġilda meta mqabbla ma' għoti ġol-vini hija 78.6% (64.7%, 95.6%). Il-medja (medda) għal c_{min} u c_{max} fi stat fiss osservata wara 85 jum ta' kura kienet ta' 32.5 mcg/mL (6.6 sa 113.8 mcg/mL) u 48.1 mcg/mL (9.8 sa 132.4 mcg/mL), rispettivament. L-istimi medji għat-tneħħija sistemika (0.28 mL/h/kg), il-volum ta' distribuzzjoni (0.11 L/kg), u l-half-life terminali (14.3-il jum) kienu komparabbli bejn l-għoti taħt il-ġilda u l-għoti fil-vini.

Sar studju wieħed biex jiġi determinat l-effett tal-użu ta' abatacept bħala monoterapija, fuq l-immunoġeniċità, wara għoti taħt il-ġilda mingħajr load fil-vini. Meta ma ngħatatx id-doża qawwija tal-bidu fil-vini, konċentrazzjoni minima medja ta' 12.6 mcg/mL inkisbet wara ġimagħtejn ta' dożaġġ. Ir-rispons tal-effikaċja maż-żmien f'dan l-istudju deher konsistenti ma' studji li inkludew doża qawwija tal-bidu ġol-vini, madankollu, l-effett tan-nuqqas ta' doża qawwija tal-bidu ġol-vini fuq il-bidu tal-effikaċja ma ġiex studjat b'mod formali.

B'mod konsistenti mad-dejta dwar l-għoti fil-vini, analiżi farmakokinetika tal-popolazjoni għal abatacept mogħti taħt il-ġilda f'pazjenti RA żvelat li kien hemm tendenza lejn eliminazzjoni ogħla ta' abatacept ma' żieda fil-piż tal-ġisem. L-età u s-sess (meta ġew ikkoreġuti għall-piż tal-ġisem) ma kellhom l-ebda effett fuq l-eliminazzjoni apparenti. L-għoti konkomitanti ta' MTX, NSAIDs, kortikosterojdi u inibituri ta' TNF ma influwenzax l-eliminazzjoni apparenti ta' abatacept.

Adulti b'artrite psorjatika

F'PsA-I, il-pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu plaċebo jew abatacept ġol-vini 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), jew żewġ dożi ta' 30 mg/kg segwiti minn 10 mg/kg (30/10 mg/kg), f'jum 1, 15, 29, imbagħad kull 28 jum wara dan il-perjodu. F'dan l-istudju, il-konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' abatacept kienu relatati mad-doża. Il-medja ġeometrika (CV%) c_{min} f'jum 169 kien 8 mcg/mL (56.3%) għar-reġimen ta' 3/3 mg/kg, 24.3 mcg/mL (40.8%) għal 10/10 mg/kg, u 26.6 mcg/mL (39.0%) għar-reġimen ta' 30/10 mg/kg.

Fl-istudju PsA-II wara għoti taħt il-ġilda kull ġimgħa ta' abatacept b'125 mg, l-istat fiss ta' abatacept intlaħaq f'jum 57 bil-medja ġeometrika (CV%) c_{min} li tvarja minn 22.3 (54.2%) sa 25.6 (47.7%) mcg/mL f'jiem 57 sa 169, rispettivament.

Konsistenti mar-riżultati osservati aktar kmieni f'pazjenti b'RA, l-analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għal abatacept f'pazjenti b'PsA wrew li kien hemm tendenza lejn tneħħija ogħla (L/h) ta' abatacept iktar kemm żdied il-piż tal-ġisem.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-ebda mutaġeniċità jew klastoġeniċità ma ġew osservati b'abatacept f'batterija ta' studji *in vitro*. Fi studju dwar il-karċinogeniċita fil-ġrieden, kien hemm żidiet fl-inċidenza fil-limfomi malinni u f'tumuri fil-glandoli mammarji (fin-nisa). Iż-żieda fl-inċidenza ta' limfomi u tumuri mammarji osservati fil-ġrieden ttrattati b'abatacept setgħet kienet assoċjata ma' tnaqqis fil-kontroll tal-vajrus tal-lewkimja tal-ġrieden u l-vajrus tat-tumuri tal-glandoli mammarji tal-ġrieden, rispettivament, fil-preżenza ta' immunomodulazzjoni fuq żmien twil. Fi studju ta' sena fuq it-tossiċità fix-xadini tat-tip cynomolgus, abatacept ma ġiex assoċjat ma' xi tossiċità sinifikanti. Effetti farmakoloġiċi riversibbli kienu jikkonsistu fi tnaqqis temporanju minimu fl-IgG tas-serum, u tbattil minimu għal sever taċ-ċentri tal-ġerminazzjoni tal-limfomi fil-milsa u/jew fil-glandoli limfatiċi. L-ebda evidenza ta' limfomi jew bdil morfoloġiku ta' qabel formazzjoni ta' tumur ma ġiet osservata, minkejja l-preżenza ta' vajrus, lymphocryptovirus, li hu magħruf li jikkawża feriti f'xadini immunosuppressati fil-limitu ta' żmien stipulat ta' dan l-istudju. Ir-relevanza ta' dawn is-sejbiet għall-użu kliniku ta' abatacept għandha mhux magħrufa.

Fil-firien, abatacept ma kellux effetti mhux mixtieqa fuq il-fertilità ta' l-irġiel jew tan-nisa. Saru studji fuq l-iżvilupp embrijo-fetali b'abatacept fil-ġrieden, firien u fniek b'dożi sa 20-30 darba d-doża umana ta' 10 mg/kg u ma ġie osservat l-ebda effett mhux mixtieq fil-frieħ. Fil-firien u l-fniek, l-espożizzjoni għal abatacept kienet sa 29 darba iktar l-espożizzjoni mid-doża umana ta' 10 mg/kg ibbażata fuq AUC. Ġie muri li abatacept jaqsam il-plaċenta fil-fniek u l-firien. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid b'abatacept fil-firien, ma dehru l-ebda effetti mhux mixtieqa fi frieħ tal-firien nisa li ngħataw abatacept f'doża sa 45 mg/kg, li tirrappreżenta 3-darbiet l-espożizzjoni umana ta' 10 mg/kg ibbażata fuq AUC. F'doża ta' 200 mg/kg, li tirrappreżenta 11-il darba l-espożizzjoni umana b'doża umana ta' 10 mg/kg ibbażata fuq AUC, ġie osservat tibdil limitat fil-funzjoni ta' l-immunità (żieda ta' 9 darbiet iktar fil-medja tar-rispons ta' antikorpi dipendenti fuq iċ-ċelluli-T fi frieħ nisa u infjammazzjoni tat-tirojde ta' ferħ mara (wieħed) minn 10 ifrieħ irġiel u 10 nisa evalwati b'din id-doża.

<u>Studji mhux kliniċi li huma rilevanti għall-użu fil-popolazzjoni pedjatrika</u>

Studji fuq firien esposti għal abatacept urew anormalitajiet fis-sistema immuni li jinkludu inċidenza baxxa ta' infezzjonijiet li jwasslu għall-mewt (firien ġovanili). Flimkien ma' dan, infjammazzjoni tat-tirojde u tal-frixa kienet osservata b'mod frekwenti kemm f'firien ġovanili u adulti li kienu esposti għal abatacept. Firien ġovanili dehru li huma aktar sensittivi għal infjammazzjoni limfoċitika ta' tirojdi. Studji fuq ġrieden u xadini adulti ma wrewx sejbiet simili. X'aktarx li ż-żieda fis-suxxettibbilità għal infezzjonijiet opportunistiċi osservati f'firien ġovanili hi assoċjata mal-espożizzjoni għal abatacept qabel l-iżvilupp ta' risponsi tal-memorja. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati għall-persuni mhijiex magħrufa.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Poloxamer 188
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Disodium phosphate anhydrous
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Siringa mimlija għal-lest ta' 1 mL (ħġieġ ta' Tip 1) f'pinna mimlija għal-lest. Is-siringa tal-ħġieġ tat-Tip I għandha tapp miksi u labra mwaħħla tal-istainless steel mgħottija bi protezzjoni iebsa għal-labra.

Pakketti ta' 4 pinen mimlijin għal-lest u pakkett multiplu li fih 12-il pinna mimlijin għal-lest (3 pakketti ta' 4).

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal ġestjoni ieħor

Il-prodott mediċinali qiegħed għal użu ta' darba biss. Wara li -l-pinna mimlija għal-lest titneħħa minn ġol-friġġ, -il-pinna mimlija għal-lest għandha titħalla tilħaq it-temperatura tal-kamra billi tistenna 30 minuta, qabel ma tinjetta ORENCIA. -Il-pinna m'għandhiex tiċċaqlaq bis-saħħa.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/011-012

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Mejju 2007
Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Mejju 2012

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

ANNESS II

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u EFFETTIV tal-prodott mediċinali

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bioloġika attiva

Bristol-Myers Squibb Co.
38 Jackson Road
Devens, MA 01434
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli mill-ħruġ tal-lott

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata, speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn ORENCIA jitqiegħed fis-suq, il-pazjenti kollha li huma mistennija jużaw ORENCIA jkollhom aċċess għall-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent (li tingħata f'kull pakkett tal-mediċina).

- **Kartuna ta' twissija għall-pazjent:**
  - Messaġġ ta' twissija għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa li fi kwalunkwe ħin jistgħu jkunu qed jagħtu kura lill-pazjent, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent qed juża ORENCIA
  - Li l-kura b'ORENCIA tista' żżid ir-riskju ta' infezzjonijiet u ta' reazzjonijiet allerġiċi.
  - Sinjali jew sintomi ta' tħassib għas-sigurtà u meta wieħed għandu jfittex parir mingħand professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa
  - Dettalji ta' kuntatt ta' min ippreskriva ORENCIA
  - Messaġġ ta' twissija għall-pazjenti li rċevew ORENCIA waqt li kienu tqal biex jinforma lill-persunal fil-qasam tal-kura tas-saħħa qabel ma jingħata xi tilqim lit-tarbija minħabba r-riskju potenzjali ta' infezzjoni serja kkawżata minn tilqim b'vaċċini ħajjin

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

IT-TAGĦRIF GĦANDU JIDHER FUQ l-imballaġġ estern

KARTUNA TA’ BARRA GĦAL PAKKETT TA’ KUNJETT 1

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 250 mg ta’ abatacept.

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: maltose, sodium dihydrogen phosphate monohydrate u sodium chloride

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1
Siringa 1 bla silikon

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vina wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

Għal użu ta’ darba biss.
Uża s-siringa bla silikon li tintrema wara l-użu, inkluża fil-pakkett għar-rikostituzzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif biex tkun taf kemm idum tajjeb il-prodott rikostitwit.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kull soluzzjoni mhux użata.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/001 kunjett u siringa mingħajr silikon

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

IT-TAGĦRIF GĦANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN

KARTUNA TA' BARRA GĦAL PAKKETTI MULTIPLI (INKLUŻ KAXXA BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 250 mg ta' abatacept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: maltose, sodium dihydrogen phosphate monohydrate u sodium chloride

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Pakkett multiplu: 2 kunjetti u 2 siringi mingħajr silikon (2 pakketti ta' 1)

Pakkett multiplu: 3 kunjetti u 3 siringi mingħajr silikon (3 pakketti ta' 1)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vina wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

Għal użu ta' darba biss.
Uża s-siringa bla silikon li tintrema wara l-użu, inkluża fil-pakkett għar-rikostituzzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Aqra l-fuljett ta' tagħrif biex tkun taf kemm idum tajjeb il-prodott rikostitwit.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kull soluzzjoni mhux użata.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/002 2 kunjetti u 2 siringi mingħajr silikon (2 pakketti ta' 1)
EU/1/07/389/003 3 kunjetti u 3 siringi mingħajr silikon (3 pakketti ta' 1)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

IT-TAGĦRIF GĦANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN

KARTUNA BĦALA PAKKETT LI JMSS MAL-PRODOTT (MINGĦAJR KAXXA BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 250 mg ta' abatacept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: maltose, sodium dihydrogen phosphate monohydrate u sodium chloride

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1
Siringa 1 bla silikon

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vina wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

Għal użu ta' darba biss.
Uża s-siringa bla silikon li tintrema wara l-użu, inkluża fil-pakkett għar-rikostituzzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Aqra l-fuljett ta' tagħrif biex tkun taf kemm idum tajjeb il-prodott rikostitwit.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kull soluzzjoni mhux użata.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/002 2 kunjetti u 2 siringi mingħajr silikon (2 pakketti ta' 1)
EU/1/07/389/003 3 kunjetti u 3 siringi mingħajr silikon (3 pakketti ta' 1)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

ORENCIA 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
abatacept
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OĦRAJN

Uża s-siringa bla silikon li tintrema wara l-użu, inkluża fil-pakkett għar-rikostituzzjoni.

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GĦAL PAKKETTI TA' 4 SIRINGI MIMLIJIN GĦAL-LEST BIL-PROTEZZJONI GĦAL-LABRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa waħda mimlija għal-lest fiha 50 mg abatacept f'0.4 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

4 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/013 4 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ORENCIA 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA GĦAS-SIRINGA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

ORENCIA 50 mg injezzjoni
abatacept
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GĦAL PAKKETTI TA' 4 SIRINGI MIMLIJIN GĦAL-LEST BIL-PROTEZZJONI GĦAL-LABRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 87.5 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa waħda mimlija għal-lest fiha 87.5 mg abatacept f'0.7 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

4 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/014 4 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ORENCIA 87.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA GĦAS-SIRINGA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

ORENCIA 87.5 mg injezzjoni
abatacept
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GĦALL-PAKKETTI TA' 1, 3 U 4 SIRINGI MIMLIJIN GĦAL-LEST BI PROTEZZJONI GĦAL-LABRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest fiha 125 mg abatacept f'1 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni għal-labra

3 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra

4 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/007 Siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni għal-labra
EU/1/07/389/008 4 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra
EU/1/07/389/010 3 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

IT-TAGĦRIF GĦANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN

KARTUNA TA' BARRA GĦALL-PAKKETT MULTIPLU (INKLUŻA L-KAXXA L-BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest fiha 125 mg abatacept f'1 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Pakkett multiplu: 12-il siringa mimlija għal-lest bil-protezzjoni għal-labra (3 pakketti ta' 4)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/009 12-il siringa mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra (3 pakketti ta' 4)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

IT-TAGĦRIF GĦANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN

KARTUNA BĦALA PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT, (MINGĦAJR KAXXA BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest fiha 125 mg abatacept f'1 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

4 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/009 12-il siringa mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra (3 pakketti ta' 4)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA GĦAS-SIRINGA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

ORENCIA 125 mg injezzjoni
abatacept
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OĦRAJN

IT-TAGĦRIF GĦANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN

KARTUNA TA' BARRA GĦALL-PAKKETTI TA' 1 U 4 SIRINGI MIMLIJIN GĦAL-LEST

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest fiha 125 mg abatacept f'1 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Siringa mimlija għal-lest

4 siringi mimlijin għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/004 Siringa mimlija għal-lest
EU/1/07/389/005 4 siringi mimlijin għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

IT-TAGĦRIF GĦANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN

KARTUNA TA' BARRA GĦALL-PAKKETT MULTIPLU (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest fiha 125 mg abatacept f'1 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Pakkett multiplu: 12-il siringa mimlijin għal-lest (3 pakketti ta' 4)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/006 12-il siringa mimlijin għal-lest (3 pakketti ta' 4)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

IT-TAGĦRIF GĦANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN

KARTUNA BĦALA PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT (MINGĦAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest fiha 125 mg abatacept f'1 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

4 siringi mimlijin għal-lest

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/006 12-il siringa mimlijin għal-lest (3 pakketti ta' 4)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GĦALL-PAKKETT TA' 4 PINEN MIMLIJIN GĦAL-LEST

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Pinna mimlija għal-lest fiha 125 mg abatacept f'1 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest (ClickJect)

4 pinen mimlijin għal-lest ClickJect

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/011 4 pinen mimlijin għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

IT-TAGĦRIF GĦANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN

KARTUNA TA' BARRA GĦAL PAKKETT MULTIPLU (INKLUŻA L-KAXXA BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Pinna mimlija għal-lest fiha 125 mg abatacept f'1 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest (ClickJect)

Pakkett multiplu: 12-il pinna mimlija għal-lest ClickJet (3 pakketti ta' 4)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/012 12-il pinna mimlijin għal-lest (3 pakketti ta' 4)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

IT-TAGĦRIF GĦANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN

KARTUNA BĦALA PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT (MINGĦAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
abatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Pinna mimlija għal-lest fiha 125 mg abatacept f'1 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest (ClickJect)

4 pinen mimlijin għal-lest ClickJect

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/389/012 12-il pinna mimlijin għal-lest (3 pakketti ta' 4)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA GĦALL-PINNA MIMLIJA GĦAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

ORENCIA 125 mg injezzjoni
abatacept
Użu għal taħt il-ġilda

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OĦRAJN

IL-KITBA TAL-KARTUNA TA' TWISSIJA GĦALL-PAZJENT DWAR ORENCIA IV

Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent dwar ORENCIA

Din il-kartuna ta' twissija fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti trid tkun taf qabel tingħata ORENCIA u matul t-trattament b'ORENCIA.

- Uri din il-kartuna lil kwalunkwe tabib involut fit-trattament tiegħek.

Infezzjonijiet

ORENCIA iżid ir-riskju li int tieħu infezzjoni.

- M'għandekx tiġi ttrattat/a b'ORENCIA jekk għandek infezzjoni serja.
- Għandek tiġi ċċekkjat/a għal ċerti infezzjonijiet qabel it-trattament b'ORENCIA.

Tuberkolożi (TB): Għandek tiġi ċċekkjat/a għal TB qabel trattament b'ORENCIA. Huwa importanti ferm li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qattx kellek TB, jew jekk kontx f'kuntatt mill-qrib ma' xi ħadd li kellu TB.

Epatite: It-terapiji antirewmatiċi ġew assoċjati ma' riattivazzjoni tal-epatite B. Għandek tiġi ċċekkjat/a għal epitate virali skond il-linji gwida ppubblikati.

Infezzjonijiet

– Jekk tiżviluppa sintomi li jissuġġerixxu li hemm xi infezzjonijiet, bħal deni, sogħla persistenti, telf fil-piż, jew nuqqas ta' attenzjoni, fittex attenzjoni medika minnufih.

Reazzjonijiet Allerġiċi

Reazzjonijiet allerġiċi jistgħu jseħħu wara l-użu ta' ORENCIA. Jekk ikollok sintomi bħal tagħfis fis-sider, tħarħir, sturdament sever, jew mejt, fittex għajnuna medika minnufih.

Dati tat-Trattament b'ORENCIA:

Bidu:

____

L-aktar reċenti:

____

- Ara l-fuljett ta' tagħrif ta' ORENCIA għal aktar informazzjoni.
- Jekk jogħġbok kun żgur li jkollok miegħek ukoll lista tal-mediċini kollha l-oħra tiegħek waqt kwalunkwe viżta li tagħmel lil professjonista tal-kura tas-saħħa.

Isem tal-Pazjent: ____________________

Isem tat-Tabib: ____________________

Telefon tat-Tabib: ____________________

Żomm din il-kartuna miegħek għal 3 xhur wara l-aħħar doża ta' ORENCIA, minħabba li jistgħu jseħħu effetti sekondarji wara l-aħħar doża tiegħek ta' ORENCIA.

ORENCIA ma għandux jintuża f'nisa tqal sakemm dan ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Jekk ingħatajt ORENCIA waqt li kont tqila, huwa importanti li tinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa tat-tarbija qabel it-tarbija tiegħek tingħata xi tilqima. It-tarbija tiegħek jaf tkun f'riskju ta' infezzjoni severa kkawżata minn "vaċċini ħajjin" għal 14-il ġimgħa mill-aħħar għoti ta' ORENCIA.

[Xxx SSSS]

IL-KITBA TAL-KARTUNA TA' TWISSIJA GĦALL-PAZJENT DWAR ORENCIA SC

Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent dwar ORENCIA

Din il-kartuna ta' twissija fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti trid tkun taf qabel tingħata ORENCIA u matul t-trattament b'ORENCIA.

- Uri din il-kartuna lil kwalunkwe tabib involut fit-trattament tiegħek.

Infezzjonijiet

ORENCIA iżid ir-riskju li int tieħu infezzjoni.

- M'għandekx tiġi ttrattat/a b'ORENCIA jekk għandek infezzjoni serja.
- Għandek tiġi ċċekkjat/a għal ċerti infezzjonijiet qabel it-trattament b'ORENCIA.

Tuberkolożi (TB): Għandek tiġi ċċekkjat/a għal TB qabel trattament b'ORENCIA. Huwa importanti ferm li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qattx kellek TB, jew jekk kontx f'kuntatt mill-qrib ma' xi ħadd li kellu TB.

Epatite: It-terapiji antirewmatiċi ġew assoċjati ma' riattivazzjoni tal-epatite B. Għandek tiġi ċċekkjat/a għal epitate virali skond il-linji gwida ppubblikati.

Infezzjonijiet

– Jekk tiżviluppa sintomi li jissuġġerixxu li hemm xi infezzjonijiet, bħal deni, sogħla persistenti, telf fil-piż, jew nuqqas ta' attenzjoni, fittex attenzjoni medika minnufih.

Reazzjonijiet Allerġiċi

Reazzjonijiet allerġiċi jistgħu jseħħu wara l-użu ta' ORENCIA. Jekk ikollok sintomi bħal tagħfis fis-sider, tħarħir, sturdament sever, jew mejt, fittex għajnuna medika minnufih.

Bidu tat-Trattament b'ORENCIA:

____

- Ara l-fuljett ta' tagħrif ta' ORENCIA għal aktar informazzjoni.
- Jekk jogħġbok kun żgur li jkollok miegħek ukoll lista tal-mediċini kollha l-oħra tiegħek waqt kwalunkwe viżta li tagħmel lil professjonista tal-kura tas-saħħa.

Isem tal-Pazjent: ____________________

Isem tat-Tabib: ____________________

Telefon tat-Tabib: ____________________

Żomm din il-kartuna miegħek għal 3 xhur wara l-aħħar doża ta' ORENCIA, minħabba li jistgħu jseħħu effetti sekondarji wara l-aħħar doża tiegħek ta' ORENCIA.

ORENCIA ma għandux jintuża f'nisa tqal sakemm dan ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Jekk ingħatajt ORENCIA waqt li kont tqila, huwa importanti li tinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa tat-tarbija qabel it-tarbija tiegħek tingħata xi tilqima. It-tarbija tiegħek jaf tkun f'riskju ta' infezzjoni severa kkawżata minn "vaċċini ħajjin" għal 14-il ġimgħa mill-aħħar għoti ta' ORENCIA.

[Xxx SSSS]

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent
ORENCIA 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
abatacept

Aqra l-fuljett ta' tagħrif kollu bir-reqqa qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu ORENCIA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu ORENCIA
3. Kif għandek tuża ORENCIA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen ORENCIA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu ORENCIA u għalxiex jintuża

ORENCIA fih is-sustanza attiva abatacept, proteina magħmula f'kulturi ta' ċelloli. ORENCIA jnaqqas l-attakk tas-sistema immuni fuq it-tessut normali billi jinterferixxi maċ-ċelloli immuni (imsejħin limfoċiti T) li jikkontribwixxu għall-iżvilupp tal-artrite tar-rewmatiżmu. ORENCIA jimmodula b'mod selettiv l-attivazzjoni ta' ċelluli T involuti fir-rispons infjammatorju tas-sistemi immuni.

ORENCIA jintuża biex jikkura l-artrite rewmatojde u l-artrite psorjatika fl-adulti u wkoll artrite idjopatika ġovanili poliartikulari fit-tfal ta' età ta' 6 snin u ikbar.

<u>Artrite Rewmatojde</u>
Artrite tar-rewmatiżmu hija marda progressiva sistematika u fit-tul li, jekk ma tiġix ittrattata, tista' twassal għal konsegwenzi serji, bħall-qerda tal-ġogi, żieda fid-disabilità u diffikultà biex twettaq l-attivitajiet ta' kuljum. F'nies b'artrite tar-rewmatiżmu, is-sistema immuni tal-ġisem stess tattakka t-tessuti normali tal-ġisem, u dan iwassal għal uġigħ u nefħa tal-ġogi. Dan jista' jikkawża ħsara fil-ġogi. L-artrite rewmatojde (RA) taffettwa lil kulħadd b'mod differenti. Fil-maġġoranza tal-persuni, is-sintomi tal-ġogi jiżviluppaw gradwalment fuq diversi snin. Madankollu, f'xi wħud, l-RA tista' tipprogressa malajr u f'oħrajn l-RA tista' tiżviluppa għal perjodu limitat u mbagħad tidħol f'perjodu ta' remissjoni. L-RA hija ġeneralment marda progressiva kronika (perjodu ta' żmien twil). Dan ifisser, li anke jekk tkun qiegħed fuq il-kura, kemm jekk għadu jkollok s-sintomi u sew jekk le, RA tista' tkun għadha qed tagħmillek il-ħsara fil-ġogi. Billi jinstab il-pjan ta' kura tajjeb għalik, inti tista' tnaqqas il-proċess ta' din il-marda, li jista' jgħinek tnaqqas il-ħsara fil-ġogi fit-tul, kif ukoll uġigħ u għeja u ttejjeb il-kwalità tal-ħajja globali tiegħek.

ORENCIA jintuża biex jikkura artrite rewmatojde attiva moderata sa severa meta ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal kura b'mediċini oħra li jimmodifikaw il-marda jew bi grupp ieħor ta' mediċini msejħa "imblokkaturi tal-fattur tan-nekrożi tat-tumur (TNF)". Jintuża flimkien ma' mediċina msejħa methotrexate.
ORENCIA jista' jintuża wkoll ma' methotrexate sabiex jikkura artrite rewmatojde attiva ħafna u progressiva mingħajr kura preċedenti ta' methotrexate.

<u>Artrite Psorjatika</u>
L-artrite psorjatika hija marda infjammatorja tal-ġogi, li normalment tkun akkumpanjata mill-psorjasi, marda infjammatorja tal-ġilda. Jekk għandek artrite psorjatika attiva, l-ewwel se tingħata mediċini oħrajn. Jekk int ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, int tista' tingħata ORENCIA biex:
- Tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

- Il-ħsara fuq l-għadam u l-ġogi tiegħek iddum iktar biex isseħħ.
- Ittejjeb il-funzjoni fiżika tiegħek u l-abbiltà tiegħek biex tagħmel attivitajiet normali ta' kuljum.

ORENCIA jintuża biex jikkura artrite psorjatika waħdu jew f'kombinament ma' methotrexate.

Artrite Idjopatika Ġovanili Poliartikulari

L-artrite idjopatika ġovanili poliartikulari hi marda infjammatorja fit-tul li taffettwa ġog wieħed jew aktar fit-tfal u fl-adolexxenti.

ORENCIA trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jintuża fit-tfal u fl-adolexxenti ta' bejn is-6 u s-17-il sena meta mediċina preċedenti li timmodifika l-marda ma tkunx ħadmet tajjeb biżżejjed jew mhijiex adattata għalihom. ORENCIA normalment jintuża flimkien ma' methotrexate, għalkemm ORENCIA jista' wkoll jintuża waħdu fil-każ ta' intolleranza għal methotrexate jew jekk il-kura b'methotrexate ma tkunx xierqa.

ORENCIA jintuża biex:
- il-ħsara fuq il-ġogi ddum iktar biex isseħħ
- itejjeb il-funzjoni fiżika
- itejjeb sinjali u sintomi oħra ta' artrite idjopatika ġovanili poliartikulari

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu ORENCIA

Tiħux ORENCIA
- **jekk inti allerġiku għal** abatacept jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-mediċina (imniżżla f'taqsima 6).
- **jekk għandek infezzjoni serja jew mhux ikkontrollata**, m'għandekx tibda l-kura b'ORENCIA. Jekk ikollok infezzjoni, dan jista' jpoġġik f'riskju ta' effetti sekondarji serji ta' ORENCIA.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek:
- **jekk tesperjenza reazzjonijiet allerġiċi** bħal tagħfis fis-sider, tħarħir, sturdamenti qawwija jew sturdamenti oħra, nefħa jew raxx tal-ġilda **avża lit-tabib tiegħek minnufih**.
- jekk inti, is-sieħeb/sieħba tiegħek jew min jieħu ħsiebek tinnotaw **sintomi newroloġiċi ġodda jew li jmorru għall-agħar** inkluż dgħufija ġenerali fil-muskoli, disturb tal-vista, diffikultà biex titkellem, **bidla fil-mod kif timxi** jew problema bil-**bilanċ** tiegħek, **bidliet fil-ħsieb, fil-memorja u fl-orjentazzjoni** li jwasslu għal konfużjoni u bidliet fil-personalità **kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament** għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni serja u potenzjalment fatali rari ħafna tal-moħħ magħrufa bħala lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML).
- **jekk għandek kwalunkwe tip ta' infezzjoni**, inkluż infezzjoni fit-tul jew lokalizzata, jekk tieħu infezzjonijiet ta' spiss jew jekk **għandek xi sintomu ta' infezzjoni (eż. deni, telqa, problemi dentali), huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek.** ORENCIA jista' jbaxxi l-abbiltà ta' ġismek li jiġġieled kontra infezzjoni u t-trattament jista' jagħmlek iktar probabbli li tieħu infezzjoni jew jiggrava xi infezzjoni li diġà għandek.
- **jekk kellek it-tuberkolożi (TB)** jew jekk għandek sintomi ta' tuberkolożi (sogħla persistenti, telf fil-piż, nuqqas ta' konċentrazzjoni, deni ħafif) **avża lit-tabib tiegħek**. Qabel ma tingħata ORENCIA, it-tabib tiegħek jeżaminak għat-tuberkolożi jew jagħmillek test tal-ġilda.
- **jekk għandek epatite virali** avża lit-tabib tiegħek. Qabel ma tingħata ORENCIA, it-tabib tiegħek jista' jeżaminak għall-epatite.
- **jekk għandek kanċer,** it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tibqa' tingħata ORENCIA xorta waħda.
- **jekk tlaqqamt reċentament** jew jekk qed tippjana li titlaqqam, **għid lit-tabib tiegħek**. Xi tilqim m'għandux jingħata lilek waqt li tkun qed tirċievi ORENCIA. **Ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel tingħata xi tilqima.** Ċertu tilqim jista' jikkawża infezzjonijiet mill-vaċċin. Jekk ingħatajt ORENCIA waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek tista' tkun f'riskju ikbar li taqbadha din l-infezzjoni għal sa madwar 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża li ngħatajt waqt it-tqala. Huwa importanti li tgħid lit-tobba u lil professjonisti oħrajn fil-kura tat-tarbija tiegħek dwar l-użu ta'

ORENCIA waqt it-tqala tiegħek biex b'hekk ikunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tiegħek għandha tirċievi xi vaċċin.

- **jekk qed tuża monitor tal-glucose fid-demm** biex tiċċekkja l-livelli tal-glucose fid-demm. ORENCIA fih maltose, li huwa tip ta' zokkor li jista', b'mod falz, jagħti qari ta' livell għoli ta' glucose fid-demm b'ċerti tipi ta' monitors tal-glucose fid-demm. It-tabib tiegħek jista' jirrikmanda metodu differenti għall-monitoraġġ tal-livelli ta' glucose fid-demm tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jagħmel ukoll xi testijiet biex jeżamina l-valuri tad-demm tiegħek.

Tfal u adolexxenti
ORENCIA trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti taħt is-6 snin, għalhekk ORENCIA trab għal konċentrat għal infużjoni m'huwiex rakkomandat biex jintuża f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest huwa disponibbli għal għoti taħt il-ġilda għal pazjenti pedjatriċi ta' età ta' sentejn u ikbar.

Mediċini oħra u ORENCIA
Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, dan l-aħħar ħadt jew stajt ħadt xi mediċina oħra.

ORENCIA m'għandux jintuża flimkien ma' mediċini bijoloġiċi għall-artrite tar-rewmatiżmu inkluż aġenti li jimblokkaw it-TNF bħal adalimumab, etanercept, u infliximab; m'hemmx biżżejjed evidenza biex jiġi rakkomandat li jingħata ma' anakinra u rituximab.

ORENCIA jista' jiġi rċevut ma' mediċini oħra li jintużaw b'mod komuni fil-kura ta' artrite tar-rewmatiżmu, bħal sterojdi jew mediċini għal kontra l-uġigħ, inkluż anti-infjammatorji li mhumiex sterojdi bħalma huma ibuprofen jew diclofenac.
Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir qabel tibda tieħu xi mediċina oħra meta tkun qed tieħu ORENCIA.

Tqala u treddigħ
L-effetti ta' ORENCIA fit-tqala mhumiex magħrufin, għalhekk ma għandekx tingħata ORENCIA jekk inti tqila sakemm ma jkunx it-tabib tiegħek li speċifikament jirrikmandalek li tuża ORENCIA.

- jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, inti għandek tuża kontraċezzjoni affidabbli (kontroll tat-twelid) waqt li tkun qed tuża ORENCIA u sa 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar metodi adattati.
- jekk tinqabad tqila fil-perijodu li tkun qed tuża ORENCIA, għid lit-tabib tiegħek.

Jekk ingħatajt ORENCIA waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek jaf tkun f'riskju ikbar li taqbadha infezzjoni. Huwa importanti li tgħid lit-tobba u lill-professjonisti fil-kura tas-saħħa tat-tarbija tiegħek dwar l-użu ta' ORENCIA waqt it-tqala tiegħek qabel it-tarbija tingħata xi tilqima (għal iktar informazzjoni ara s-sezzjoni dwar it-tilqim).

Mhux magħruf jekk ORENCIA jgħaddix fil-ħalib tal-bniedem. **Għandek twaqqaf it-treddigħ** jekk qiegħda tiġi ttrattata b'ORENCIA u sa 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża.

Sewqan u tħaddim ta' magni
L-użu ta' ORENCIA mhuwiex mistenni li jaffettwa l-ħila biex issuq, tirkeb ir-rota jew tħaddem magni. Madankollu, jekk tħossok għajjien/a jew jekk ma tħossokx tajjeb/tajba wara li tirċievi ORENCIA, m'għandekx issuq, tirkeb ir-rota jew tħaddem magni.

ORENCIA fih is-sodium
Din il-mediċina fiha 34.5 mg sodium (komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir) f'doża massima ta' 4 kunjetti (8.625 mg sodium f'kull kunjett). Dan huwa ekwivalenti għal 1.7 % tat-teħid fid-dieta massimu ta' kuljum rakkomandat ta' sodium għal adult.

3. Kif għandek tuża ORENCIA

ORENCIA sejjer jingħata lilek taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza.

Doża rakkomandata fl-adulti
Id-doża rakkomandata ta' abatacept għal adulti b'artrite rewmatojde jew b'artrite psorjatika hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Il-piż tiegħek	Doża	Kunjetti
Inqas minn 60 kg	500 mg	2
60 kg – 100 kg	750 mg	3
Iktar minn 100 kg	1,000 mg	4

It-tabib tiegħek jagħtik parir fuq kemm għandu jdum it-trattament u x'mediċini oħrajn, inkluż mediċini oħrajn li jimmodifikaw il-marda, jekk hemm, tista' tibqa' tieħu waqt li tkun qed tieħu ORENCIA.

ORENCIA jista' jintuża minn adulti ta' aktar minn 65 sena bl-ebda bidla fid-doża.

Użu fit-tfal u l-adolexxenti
Għal tfal u adolexxenti li jkollhom minn 6 snin sa 17-il sena b'artrite idjopatika ġovanili poliartikulari li jiżnu inqas minn 75 kg, id-doża rakkomandata ta' abatacept ġol-vini hi ta' 10 mg/kg. Tfal li jiżnu 75 kg jew iktar għandhom jingħataw ORENCIA trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni li jsegwi l-programm ta' kors ta' dożaġġ għall-adulti.

Kif jingħatalek ORENCIA
ORENCIA jingħatalek ġol-vina, normalment fi driegħ, fuq perijodu ta' 30 minuta. Din il-proċedura tissejjaħ infużjoni. Il-professjonisti fil-qasam mediku jimmonitorjawk waqt li tirċievi ORENCIA b'infużjoni.
ORENCIA huwa fornut bħala trab għal soluzzjoni għall-infużjoni. Dan ifisser li qabel ma ORENCIA jingħatalek, l-ewwel jiddewweb fl-ilma għall-injezzjonijiet, imbagħad jiġi dilwit iktar b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Kemm-il darba jingħatalek ORENCIA
ORENCIA għandu jingħatalek mill-ġdid, ġimagħtejn u mbagħad 4 ġimgħat wara l-ewwel infużjoni. Wara, tirċievi doża kull 4 ġimgħat. It-tabib tiegħek jagħtik parir fuq kemm għandu jdum it-trattament u x'mediċini oħrajn tista' tibqa' tieħu waqt li tkun qed tieħu ORENCIA.

Jekk tieħu ORENCIA aktar milli suppost
Jekk dan iseħħ, it-tabib tiegħek jimmonitorjak għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' effetti sekondarji, u jittratta dawn is-sintomi jekk ikun hemm bżonn.

Jekk tinsa tieħu ORENCIA
Jekk ma tiħux ORENCIA meta suppost tagħmel dan, staqsi lit-tabib tiegħek meta għandek tieħu d-doża li jmiss.

Jekk tieqaf tuża ORENCIA
Id-deċiżjoni li tieqaf tuża ORENCIA għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.
L-aktar effetti sekondarji komuni b'ORENCIA huma infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja (li jinkludu infezzjonijiet tal-imnieħer u tal-griżmejn), uġigħ ta' ras u nawsja, kif elenkati hawn taħt. ORENCIA jista' jikkawża effetti sekondarji serji, li jistgħu jkunu jeħtieġu trattament.

Effetti sekondarji serji li jista' jkollu jinkludu infezzjonijiet serji, reazzjonijiet malinni (kanċer) u allerġiċi, kif elenkat hawn taħt.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi sintomu minn dawn li ġejjin:
- raxx qawwi, ħorriqija jew sinjali oħra ta' reazzjoni allerġika
- nefħa fil-wiċċ, idejn jew saqajn
- problemi biex tieħu n-nifs jew biex tibla'
- deni, sogħla persistenti, telf ta' piż, nuqqas ta' attenzjoni

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi sintomu minn dawn li ġejjin:
- Ġeneralment ma jkunx qed tħossok tajjeb, problemi fis-snien, ħruq waqt l-għamil ta' l-awrina, raxx tal-ġilda bl-uġigħ, nuffati tal-ġilda bl-uġigħ, sogħla

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali ta' effetti sekondarji elenkati hawn isfel, li kollha ġew osservati b'ORENCIA fi provi kliniċi fuq adulti:

Komuni ħafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10):
- infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja (inklużi infezzjonijiet tal-imnieħer, tal-gerżuma u sinużite).

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10):
- infezzjonijiet tal-pulmun, infezzjonijiet tas-sistema tal-awrina, nuffati fil-ġilda bl-uġigħ (herpes), influwenza
- uġigħ ta' ras, sturdament
- pressjoni tad-demm għolja
- sogħla
- uġigħ addominali, dijarea, nawsja, stonku mqalleb, ħalq misluħ, rimettar
- raxx
- għeja, dgħufija
- testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100):
- infezzjoni tas-snien, infezzjoni tad-dwiefer b'fungus, infezzjoni fil-muskoli, infezzjoni fil-fluss tad-demm, ġbir ta' materja taħt il-ġilda, infezzjoni tal-kliewi, infezzjoni tal-widnejn
- għadd baxx ta' ċelloli tad-demm bojod
- kanċer tal-ġilda, felul fuq il-ġilda
- għadd baxx ta' plejtlits tad-demm
- reazzjonijiet allerġiċi
- dipressjoni, ansjetà, disturb fl-irqad
- emigranja
- tnemnim
- għajnejn xotti, tnaqqis fil-vista
- infjammazzjoni fl-għajnejn
- palpitazzjonijiet, rata rapida ta' tħabbit tal-qalb, rata baxxa ta' tħabbit tal-qalb
- pressjoni tad-demm baxxa, sensazzjoni ta' sħana kbira f'daqqa fil-ġisem, infjammazzjoni tal-vażi tad-demm, fwawar fil-wiċċ
- diffikultà fit-teħid tan-nifs, tħarħir, qtugħ ta' nifs, aggravar akut ta' mard tal-pulmun magħruf bħala mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD)
- għafis fil-griżmejn

- rinite
- tendenza akbar għat-tbenġil, ġilda xotta, psorijasi, ħmura tal-ġilda, għaraq eċċessiv, akne
- telf ta' xagħar, ħakk, ħorriqija
- uġigħ fil-ġogi
- uġigħ fl-estremitajiet
- nuqqas ta' mestruwazzjoni, mensi eċċessivi
- mard li jixbaħ l-influwenza, żieda fil-piż, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Rari (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000):
- tuberkolożi
- infjammazzjoni tal-utru, tat-tubi fallopjani u/jew tal-ovarji
- infezzjoni gastrointestinali
- kanċer taċ-ċelloli tad-demm bojod, kanċer tal-pulmun

Tfal u adolexxenti b'artrite idjopatika ġovanili poliartikulari

L-effetti sekondarji esperjenzati fi tfal u adoloxxenti b'artrite idjopatika ġuvenili poliartikulari huma simili għal dawk esperjenzati fl-adulti kif deskritt hawn fuq, bid-differenzi li ġejjin:

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10):
- infezzjoni fil-passaġġ tal-arja ta' fuq (inkluż infezzjonijiet tal-imnieħer, tas-sinus u tal-gerżuma)
- deni

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100):
- demm fl-awrina
- infezzjoni fil-widnejn

Rapportar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen ORENCIA

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni, is-soluzzjoni għall-infużjoni tibqa' stabbli għal 24 siegħa fi friġġ, iżda għal raġunijiet batterjoloġiċi, għandha tintuża minnufih.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota frak opaki, telf fil-kulur jew xi frak barranin preżenti fis-soluzzjoni għall-infużjoni.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ORENCIA

- Is-sustanza attiva hija abatacept. Kull kunjett fih 250 mg ta' abatacept.
- Wara rikostituzzjoni, kull mL fih 25 mg ta' abatacept.
- L-ingredjenti l-oħra huma maltose, sodium dihydrogen phosphate monohydrate u sodium chloride (ara sezzjoni 2 "ORENCIA fih sodium").

Id-dehra ta' ORENCIA u l-kontenuti tal-pakkett

ORENCIA trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa trab bajdani għal offwajt li jista' jidher solidu jew maqsum f'biċċiet.
ORENCIA huwa disponibbli f'pakketti ta' 1 kunjett u 1 siringa mingħajr silikon, u f'pakketti multipli li fihom 2, jew 3 kunjetti u 2, jew 3 siringi mingħajr silikon (2 jew 3 pakketti ta' 1).

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss

Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni għandhom isiru skond regoli ta' prattika tajba, b'mod partikolari fir-rigward ta' asepsi.

Għażla tad-doża: ara sezzjoni 3 'Kif għandek tuża ORENCIA' tal-Fuljett ta' Tagħrif.

Rikostituzzjoni tal-kunjetti: taħt kundizzjonijiet asettiċi, irrikostitwixxi kull kunjett b'10 mL ilma għall-injezzjonijiet, billi tuża **siringi bla silikon li jintremew wara l-użu pprovduti ma' kull kunjett** u labra b'toqba 18-21. Neħħi t-tapp li jinfetaħ b'daqqa ta' saba' mill-kunjett u imsaħ il-parti ta' fuq bi swab bl-alkoħol. Daħħal il-labra tas-siringa fil-kunjett minn nofs it-tapp tal-gomma u dderieġi l-ilma għall-injezzjonijiet lejn il-ħġieġ minn ġewwa tal-kunjett. Tużax il-kunjett jekk ma jkunx hemm vakwu preżenti. Neħħi s-siringa u l-labra wara li 10 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet ikun ġie injettat fil-kunjett. Biex tnaqqas il-formazzjoni tar-ragħwa fis-soluzzjonijiet ta' ORENCIA, il-kunjett għandu jiddawwar b'tidwir ħafif sakemm il-kontenut idub għal kollox. **Tħawwadx**. **Tużax aġitazzjoni fit-tul**

jew bis-saħħa. Malli t-trab idub għal kolloxċ, għandha tgħaddi l-arja mill-kunjett permezz ta' labra sabiex titneħħa ragħwa li tista' tkun preżenti. Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur għal safranija ċara. Tużahx jekk ikun hemm preżenti partikuli opaki, telf fil-kulur, jew xi frak barranin oħra.

Preparazzjoni tal-infużjoni: minnufih wara rikostituzzjoni, iddilwa l-konċentrat għal 100 mL b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni. Minn borża għall-infużjoni jew flixkun, iġbed volum ta' 0.9 % soluzzjoni ta' injezzjoni ta' sodium chloride ugwali għall-volum tal-kunjetti ta' ORENCIA rikostitwiti. Żid bil-mod is-soluzzjoni ta' ORENCIA rikostitwita minn kull kunjett għal ġol-borża ta' infużjoni jew flixkun permezz tal-istess **siringa li tintrema wara l-użu bla silikon ipprovduta ma' kull kunjett**. Ħallat bil-mod. Il-konċentrazzjoni finali ta' abatacept fil-borża jew fil-flixkun ser tkun tiddependi fuq l-ammont ta' sustanza attiva li tkun żdiedet, iżda mhux ser tkun iktar minn 10 mg/mL.

Għoti: meta r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni jsiru taħt kundizzjonijiet asettiċi, ORENCIA soluzzjoni għall-infużjoni tista' tintuża minnufih jew fi żmien 24 siegħa jekk maħżuna fi friġġ f'temperatura ta' bejn 2 °C u 8 °C. Madankollu, għal raġunijiet mikrobijoloġiċi, għandha tintuża minnufih. Qabel l-għoti, is-soluzzjoni ORENCIA għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal frak jew telf fil-kulur. Armi s-soluzzjoni jekk jiġu osservati xi frak jew telf fil-kulur. Is-soluzzjoni kollha ta' ORENCIA, dilwita għal kollox għandha tingħata fuq perjodu ta' 30 minuta u għandha tingħata b'sett ta' l-infużjoni u filtru b'livell baxx ta' tagħqid tal-proteini, mhux piroġeniku u sterili (daqs tal-pori ta' 0.2 sa 1.2 mcm). Ma għandek taħżen ebda parti tas-soluzzjoni għall- infużjoni għal użu mill-ġdid.

Mediċini oħra: ORENCIA m'għandux jitħallat ma' mediċini oħrajn jew jittieħed b'infużjoni fl-istess ħin fl-istess linja intravenuża ma' mediċini oħra. Ma saru ebda studji tal-kompatibilità fiżika jew bijokimika sabiex tiġi evalwata l-ko-amministrazzjoni ta' ORENCIA ma' mediċini oħra.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent
ORENCIA 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
ORENCIA 87.5 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
abatacept

Aqra l-fuljett ta' tagħrif kollu bir-reqqa qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu ORENCIA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ORENCIA
3. Kif għandek tuża ORENCIA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen ORENCIA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu ORENCIA u għalxiex jintuża

ORENCIA fih is-sustanza attiva abatacept, proteina magħmula f'kulturi ta' ċelloli. ORENCIA jnaqqas l-attakk tas-sistema immuni fuq it-tessut normali billi jinterferixxi maċ-ċelloli immuni (imsejħin limfoċiti T) li jikkontribwixxu għall-iżvilupp tal-artrite tar-rewmatiżmu. ORENCIA jimmodula b'mod selettiv l-attivazzjoni ta' ċelluli T involuti fir-rispons infjammatorju tas-sistema immuni.

ORENCIA jintuża biex jikkura l-artrite rewmatojde u l-artrite psorjatika fl-adulti u wkoll artrite idjopatika ġovanili poliartikulari fit-tfal ta' età ta' sentejn u ikbar.

Artrite Rewmatojde
Artrite tar-rewmatiżmu hija marda progressiva sistematika u fit-tul li, jekk ma tiġix ittrattata, tista' twassal għal konsegwenzi serji, bħall-qerda tal-ġogi, żieda fid-disabilità u diffikultà biex twettaq l-attivitajiet ta' kuljum. F'nies b'artrite tar-rewmatiżmu, is-sistema immuni tal-ġisem stess tattakka t-tessuti normali tal-ġisem, u dan iwassal għal uġigħ u nefħa tal-ġogi. Dan jista' jikkawża ħsara fil-ġogi. L-artrite rewmatojde (RA) taffettwa lil kulħadd b'mod differenti. Fil-maġġoranza tal-persuni, is-sintomi tal-ġogi jiżviluppaw gradwalment fuq diversi snin. Madankollu, f'xi wħud, l-RA tista' tipprogressa malajr u f'oħrajn l-RA tista' tiżviluppa għal perjodu limitat u mbagħad tidħol f'perjodu ta' remissjoni. L-RA hija ġeneralment marda progressiva kronika (perjodu ta' żmien twil). Dan ifisser, li anke jekk tkun qiegħed fuq il-kura, kemm jekk għadu jkollok s-sintomi u sew jekk le, RA tista' tkun għadha qed tagħmillek il-ħsara fil-ġogi. Billi jinstab il-pjan ta' kura tajjeb għalik, inti tista' tnaqqas il-proċess ta' din il-marda, li jista' jgħinek tnaqqas il-ħsara fil-ġogi fit-tul, kif ukoll uġigħ u għeja u ttejjeb il-kwalità tal-ħajja globali tiegħek.

ORENCIA jintuża biex jikkura artrite rewmatojde attiva moderata sa severa meta ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal kura b'mediċini oħra li jimmodifikaw il-marda jew bi grupp ieħor ta' mediċini msejħa "imblokkaturi tal-fattur tan-nekrożi tat-tumur (TNF)". Jintuża flimkien ma' mediċina msejħa methotrexate.
ORENCIA jista' jintuża wkoll ma' methotrexate sabiex jikkura artrite rewmatojde attiva ħafna u progressiva mingħajr kura preċedenti ta' methotrexate.

ORENCIA jintuża biex:
- il-ħsara fuq il-ġogi tiegħek ddum iktar biex isseħħ
- itejjeb il-funzjoni fiżika tiegħek

Artrite Psorjatika

L-artrite psorjatika hija marda infjammatorja tal-ġogi, li normalment tkun akkumpanjata mill-psorjasi, marda infjammatorja tal-ġilda. Jekk għandek artrite psorjatika attiva, l-ewwel se tingħata mediċini oħrajn. Jekk int ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, int tista' tingħata ORENCIA biex:
- Tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.
- Il-ħsara fuq l-għadam u l-ġogi tiegħek iddum iktar biex isseħħ.
- Ittejjeb il-funzjoni fiżika tiegħek u l-abbiltà tiegħek biex tagħmel attivitajiet normali ta' kuljum.

ORENCIA jintuża biex jikkura artrite psorjatika waħdu jew f'kombinament ma' methotrexate.

Artrite Idjopatika Ġovanili Poliartikulari

L-artrite idjopatika ġovanili poliartikulari hi marda infjammatorja fit-tul li taffettwa ġog wieħed jew aktar fit-tfal u fl-adolexxenti.

ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest jintuża fi tfal u adolexxenti li għandhom sentejn sa 17-il sena meta mediċina li timmodifika l-marda preċedenti ma tkunx ħadmet tajjeb biżżejjed jew ma tkunx xierqa għalihom. ORENCIA normalment jintuża flimkien ma' methotrexate, għalkemm ORENCIA jista' wkoll jintuża waħdu jekk il-kura b'methotrexate ma tkunx xierqa.

ORENCIA jintuża biex:
- il-ħsara fuq il-ġogi ddum iktar biex isseħħ
- itejjeb il-funzjoni fiżika tiegħek
- itejjeb sinjali u sintomi oħra ta' artrite idjopatika ġovanili poliartikulari

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ORENCIA

Tużax ORENCIA
- **jekk inti allerġiku għal** abatacept jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-mediċina (imniżżla f'taqsima 6).
- **jekk għandek infezzjoni serja jew mhux ikkontrollata**, m'għandekx tibda l-kura b'ORENCIA. Jekk ikollok infezzjoni, dan jista' jpoġġik f'riskju ta' effetti sekondarji serji ta' ORENCIA.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek:

- **jekk tesperjenza reazzjonijiet allerġiċi** bħal tagħfis fis-sider, tħarħir, sturdamenti qawwija jew sturdamenti oħra, nefħa jew raxx tal-ġilda **avża lit-tabib tiegħek minnufih**.
- jekk inti, is-sieħeb/sieħba tiegħek jew min jieħu ħsiebek tinnotaw **sintomi newroloġiċi ġodda jew li jmorru għall-agħar** inkluż dgħufija ġenerali fil-muskoli, disturb tal-vista, diffikultà biex titkellem, **bidla fil-mod kif timxi** jew problema bil-**bilanċ** tiegħek, **bidliet fil-ħsieb, fil-memorja u fl-orjentazzjoni** li jwasslu għal konfużjoni u bidliet fil-personalità **kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament** għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni serja u potenzjalment fatali rari ħafna tal-moħħ magħrufa bħala lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML).
- **jekk għandek kwalunkwe tip ta' infezzjoni**, inkluż infezzjoni fit-tul jew lokalizzata, jekk tieħu infezzjonijiet ta' spiss jew jekk **għandek xi sintomu ta' infezzjoni (eż. deni, telqa, problemi dentali), huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek.** ORENCIA jista' jbaxxi l-

abbiltà ta' ġismek li jiġġieled kontra infezzjoni u t-trattament jista' jagħmlek iktar probabbli li tieħu infezzjoni jew jiggrava xi infezzjoni li diġà għandek.

- **jekk kellek it-tuberkolożi (TB)** jew jekk għandek sintomi ta' tuberkolożi (sogħla persistenti, telf fil-piż, nuqqas ta' konċentrazzjoni, deni ħafif) **avża lit-tabib tiegħek**. Qabel ma tuża ORENCIA, it-tabib tiegħek jeżaminak għat-tuberkolożi jew jagħmillek test tal-ġilda.
- **jekk għandek epatite virali** avża lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża ORENCIA, it-tabib tiegħek jista' jeżaminak għall-epatite.
- **jekk għandek kanċer,** it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tibqa' tingħata ORENCIA xorta waħda.
- **jekk tlaqqamt reċentament** jew jekk qed tippjana li titlaqqam, **għid lit-tabib tiegħek**. Xi tilqim m'għandux jingħata lilek waqt li tkun qed tirċievi ORENCIA. **Ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel tingħata xi tilqima.** Ċertu tilqim jista' jikkawża infezzjonijiet mill-vaċċin. Jekk ingħatajt ORENCIA waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek tista' tkun f'riskju ikbar li taqbadha din l-infezzjoni għal sa madwar 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża li ngħatajt waqt it-tqala. Huwa importanti li tgħid lit-tobba u lil professjonisti oħrajn fil-kura tat-tarbija tiegħek dwar l-użu ta' ORENCIA waqt it-tqala tiegħek biex b'hekk ikunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tiegħek għandha tirċievi xi vaċċin.

It-tabib tiegħek jista' jagħmel ukoll xi testijiet biex jeżamina l-valuri tad-demm tiegħek.

Tfal u adolexxenti
ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn sentejn. Għalhekk, ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest mhuwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Mediċini oħra u ORENCIA
Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, dan l-aħħar ħadt jew stajt ħadt xi mediċina oħra.
ORENCIA m'għandux jintuża flimkien ma' mediċini bijoloġiċi għall-artrite tar-rewmatiżmu inkluż aġenti li jimblokkaw it-TNF bħal adalimumab, etanercept, u infliximab; m'hemmx biżżejjed evidenza biex jiġi rakkomandat li jingħata ma' anakinra u rituximab.

ORENCIA jista' jiġi rċevut ma' mediċini oħra li jintużaw b'mod komuni fil-kura ta' artrite tar-rewmatiżmu, bħal sterojdi jew mediċini għal kontra l-uġigħ, inklużi anti-infjammatorji mhux sterojdi bħal ibuprofen jew diclofenac.
Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir qabel tibda tieħu xi mediċina oħra meta tkun qed tieħu ORENCIA.

Tqala u treddigħ
L-effetti ta' ORENCIA fit-tqala mhumiex magħrufin, għalhekk tużax ORENCIA jekk inti tqila sakemm ma jkunx it-tabib tiegħek li speċifikament jirrikmandalek li tuża ORENCIA.

- jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, inti għandek tuża kontraċezzjoni affidabbli (kontroll tat-twelid) waqt li tkun qed tuża ORENCIA u sa 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar metodi adattati.
- jekk tinqabad tqila fil-perijodu li tkun qed tuża ORENCIA, għid lit-tabib tiegħek.

Jekk ingħatajt ORENCIA waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek jaf tkun f'riskju ikbar li taqbadha infezzjoni. Huwa importanti li tgħid lit-tobba u lill-professjonisti fil-kura tas-saħħa tat-tarbija tiegħek dwar l-użu ta' ORENCIA waqt it-tqala tiegħek qabel it-tarbija tingħata xi tilqima (għal iktar informazzjoni ara s-sezzjoni dwar it-tilqim).

Mhux magħruf jekk ORENCIA jgħaddix fil-ħalib tal-bniedem. **Għandek twaqqaf it-treddigħ** jekk qiegħda tiġi ttrattata b'ORENCIA u sa 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża.

Sewqan u tħaddim ta' magni
L-użu ta' ORENCIA mhuwiex mistenni li jaffettwa l-ħila biex issuq, tirkeb ir-rota jew tħaddem magni. Madankollu, jekk tħossok għajjien/a jew jekk ma tħossokx tajjeb/tajba wara li tirċievi ORENCIA, m'għandekx issuq, tirkeb ir-rota jew tħaddem magni.

ORENCIA fih is-sodium
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija essenzjalment 'ħielsa mis-sodju'.

3. Kif għandek tuża ORENCIA

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir tat-tabib jew ispiżjar. Iċċekkja mat-tabib jew ispiżjar jekk m'intix ċert.

ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni jiġi injettat taħt il-ġilda (użu għal taħt il-ġilda).

Doża rakkomandata fl-adulti
Id-doża rakkomandata ta' ORENCIA għall-adulti b'artrite rewmatika jew b'artrite psorjatika hija 125 mg mogħtija kull ġimgħa, rrispettivament mill-piż.

It-tabib tiegħek jista' jibda t-trattament tiegħek b'ORENCIA bi jew mingħajr doża ta' darba ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (tingħatalek ġo vina, normalment fi driegħ, fuq perijodu ta' 30 minuta). Jekk doża waħda ġol-vina tingħata fil-bidu tal-kura, l-ewwel injezzjoni taħt il-ġilda ta' ORENCIA għandha tingħata fi żmien ġurnata mill-infużjoni ġol-vina, segwita mill-injezzjonijiet taħt il-ġilda ta' 125 mg kull ġimgħa.

ORENCIA jista' jintuża minn adulti ta' aktar minn 65 sena bl-ebda bidla fid-doża.

Użu fit-tfal u l-adolexxenti
Għal pazjenti ta' età ta' sentejn sa 17-il sena b'artrite idjopatika ġovanili poliartikulari, id-doża rakkomandata fil-ġimgħa ta' ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Doża ta' Kull Ġimgħa ta' ORENCIA

Piż tal-Ġisem tal-Pazjent	Doża
10 kg sa anqas minn 25 kg	50 mg
25 kg sa anqas minn 50 kg	87.5 mg
50 kg jew aktar	125 mg

Jekk diġà qiegħed fuq trattament b'ORENCIA fil-vini u tixtieq taqleb għal ORENCIA taħt il-ġilda, inti għandek tingħata injezzjoni taħt il-ġilda minflok l-infużjoni fil-vina tiegħek li jmiss, segwita minn injezzjonijiet taħt il-ġilda ta' ORENCIA darba fil-ġimgħa.

It-tabib tiegħek jagħtik parir fuq kemm għandu jdum it-trattament u x'mediċini oħrajn, inkluż mediċini oħrajn li jimmodifikaw il-marda, jekk hemm, tista' tibqa' tieħu waqt li tkun qed tieħu ORENCIA.

Fil-bidu, it-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jinjettalek ORENCIA. Madankollu, inti u t-tabib tiegħek tistgħu tiddeċiedu li tista' tinjetta ORENCIA inti stess. F'dan il-każ, inti se tingħata taħriġ dwar kif għandek tinjetta ORENCIA inti stess.
Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tagħti injezzjoni lilek innifsek. Inti ser issib struzzjonijiet dettaljati għall-preparazzjoni u għall-għoti ta' ORENCIA fit-tmiem ta' dan il-fuljett (ara "**Struzzjonijiet importanti dwar l-użu**").

Jekk tuża ORENCIA aktar milli suppost
Jekk dan iseħħ, ikkuntattja immedjatament lit-tabib li jimmonitorjak għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' effetti sekondarji, u jittratta dawn is-sintomi jekk ikun hemm bżonn.

Jekk tinsa tuża ORENCIA
Ara meta jmissek tieħu d-doża li jmiss. Huwa importanti ħafna li tuża ORENCIA eżatt kif ordnalek it-tabib tiegħek. Jekk taqbeż doża sa tlett ijiem minn meta suppost kellek teħodha, ħu d-doża tiegħek malli tiftakar u mbagħad segwi l-iskeda ta' dożaġġ oriġinali tiegħek fil-ġurnata magħżula tiegħek. Jekk taqbeż id-doża tiegħek b'aktar minn tlett ijiem, staqsi lit-tabib tiegħek meta għandek tieħu d-doża li jmiss.

Jekk tieqaf tuża ORENCIA
Id-deċiżjoni li tieqaf tuża ORENCIA għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, **staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek**.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd. L-aktar effetti sekondarji komuni b'ORENCIA huma infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja (li jinkludu infezzjonijiet tal-imnieħer u tal-griżmejn), uġigħ ta' ras u nawsja, kif elenkati hawn taħt. ORENCIA jista' jikkawża effetti sekondarji serji, li jistgħu jkunu jeħtieġu trattament.

Effetti sekondarji serji li jista' jkollu jinkludu infezzjonijiet serji, reazzjonijiet malinni (kanċer) u allerġiċi, kif elenkat hawn taħt.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi sintomu minn dawn li ġejjin:
- raxx qawwi, ħorriqija jew sinjali oħra ta' reazzjoni allerġika
- nefħa fil-wiċċ, idejn jew saqajn
- problemi biex tieħu n-nifs jew biex tibla'
- deni, sogħla persistenti, telf ta' piż, nuqqas ta' attenzjoni

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi sintomu minn dawn li ġejjin:
- Ġeneralment ma jkunx qed tħossok tajjeb, problemi fis-snien, ħruq waqt l-għamil ta' l-awrina, raxx tal-ġilda bl-uġigħ, nuffati tal-ġilda bl-uġigħ, sogħla

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali ta' effetti sekondarji elenkati hawn isfel, li kollha ġew osservati b'ORENCIA fi provi kliniċi fuq adulti:

<u>Lista ta' effetti sekondarji:</u>

Komuni ħafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10):
- infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja (inklużi infezzjonijiet tal-imnieħer, tal-gerżuma u sinużite).

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10):
- infezzjonijiet tal-pulmun, infezzjonijiet tas-sistema tal-awrina, nuffati fil-ġilda bl-uġigħ (herpes), influwenza
- uġigħ ta' ras, sturdament
- pressjoni tad-demm għolja
- sogħla
- uġigħ addominali, dijarea, nawsja, stonku mqalleb, ħalq misluħ, rimettar
- raxx

- għeja, dgħufija, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni
- testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100):
- infezzjoni tas-snien, infezzjoni tad-dwiefer b'fungus, infezzjoni fil-muskoli, infezzjoni fil-fluss tad-demm, ġbir ta' materja taħt il-ġilda, infezzjoni tal-kliewi, infezzjoni tal-widnejn
- għadd baxx ta' ċelloli tad-demm bojod
- kanċer tal-ġilda, felul fuq il-ġilda
- għadd baxx ta' plejtlits tad-demm
- reazzjonijiet allerġiċi
- dipressjoni, ansjetà, disturb fl-irqad
- emigranja
- tnemnim
- għajnejn xotti, tnaqqis fil-vista
- infjammazzjoni fl-għajnejn
- palpitazzjonijiet, rata rapida ta' tħabbit tal-qalb, rata baxxa ta' tħabbit tal-qalb
- pressjoni tad-demm baxxa, sensazzjoni ta' sħana kbira f'daqqa fil-ġisem, infjammazzjoni tal-vażi tad-demm, fwawar fil-wiċċ
- diffikultà fit-teħid tan-nifs, tħarħir, qtugħ ta' nifs, aggravar akut ta' mard tal-pulmun magħruf bħala mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD)
- għafis fil-griżmejn
- rinite
- tendenza akbar għat-tbenġil, ġilda xotta, psorijasi, ħmura tal-ġilda, għaraq eċċessiv, akne
- telf ta' xagħar, ħakk, ħorriqija
- uġigħ fil-ġogi
- uġigħ fl-estremitajiet
- nuqqas ta' mestruwazzjoni, mensi eċċessivi
- mard li jixbah l-influwenza, żieda fil-piż

Rari (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000):
- tuberkolożi
- infjammazzjoni tal-utru, tat-tubi fallopjani u/jew tal-ovarji
- infezzjoni gastrointestinali
- kanċer taċ-ċelloli tad-demm bojod, kanċer tal-pulmun

Tfal u adolexxenti b'artrite idjopatika ġovanili poliartikulari

L-effetti sekondarji esperjenzati fit-tfal u fl-adolexxenti b'artrite idjopatika ġovanili poliartikulari huma simili għal dawk esperjenzat fl-adulti kif deskritt hawn fuq bid-differenzi li ġejjin:

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10):
- infezzjoni fil-passaġġ tal-arja ta' fuq (inkluż infezzjonijiet tal-imnieħer, tas-sinus u tal-gerżuma)
- deni

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100):
- demm fl-awrina
- infezzjoni tal-widnejn

Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen ORENCIA

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax din il-mediċina jekk il-likwidu jkun imċajpar jew ikun tilef il-kulur, jew ikun fih frak kbir. Il-likwidu għandu jkun minn ċar sa kemm kemm jagħti fl-isfar.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ORENCIA

<u>ORENCIA 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest</u>

- Is-sustanza attiva hi abatacept.
- Kull siringa mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' abatacept f'0.4 mL.

<u>ORENCIA 87.5 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest</u>

- Is-sustanza attiva hi abatacept.
- Kull siringa mimlija għal-lest fiha 87.5 mg ta' abatacept f'0.7 mL.

<u>ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest</u>

- Is-sustanza attiva hija abatacept.
- Kull siringa mimlija għal-lest fiha 125 mg ta' abatacept f'1 mL.
- L-ingredjenti l-oħra huma sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "ORENCIA fih is-sodium").

Id-dehra ta' ORENCIA u l-kontenuti tal-pakkett
ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) huwa soluzzjoni ċara, bla kulur għal isfar mitfi.

ORENCIA huwa disponibbli fil-preżentazzjonijiet li ġejjin:

<u>ORENCIA 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest bi planġer abjad</u>

- pakkett ta' 4 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra.

<u>ORENCIA 87.5 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest bi planġer ċelesti</u>

- pakkett ta' 4 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra.

<u>ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest bi planġer oranġjo</u>

- pakketti ta' 1 jew 4 siringi mimlijin għal-lest u pakkett multiplu li fih 12-il siringa mimlijin għal-lest (3 pakketti ta' 4).
- pakketti ta' 1, 3, jew 4 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra u pakkett multiplu li fih 12-il siringa mimlijin għal-lest bi protezzjoni għal-labra (3 pakketti ta' 4).

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
L-Irlanda

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

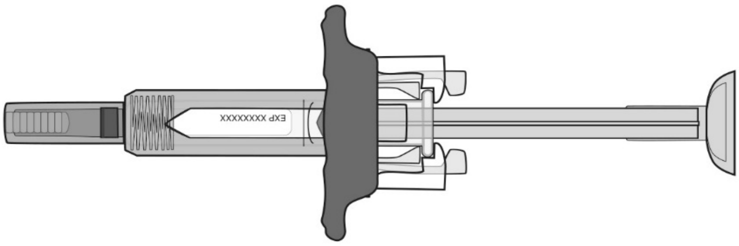
Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

Struzzjonijiet għall-użu importanti. Aqra b'attenzjoni.
KIF TUŻA
ORENCIA 50 mg
ORENCIA 87.5 mg
ORENCIA 125 mg
soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest bil-protezzjoni għal-labra
Abatacept
Użu għal taħt il-ġilda

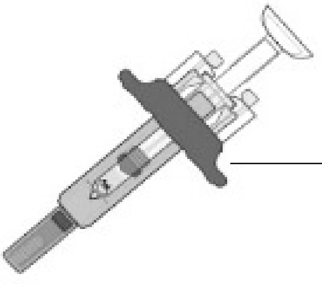


Aqra dawn l-istruzzjonijiet qabel tuża s-siringa mimlija għal-lest ta' ORENCIA.
Qabel tuża s-siringa mimlija għal-lest għall-ewwel darba, kun ċert li t-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek jurik l-mod tajjeb kif tużaha.

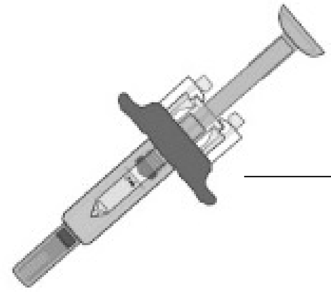
Żomm fi friġġ sakemm tkun lesta biex tintuża. TAGĦMILHIEX FIL-FRIŻA.

Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar dan il-prodott, jekk jogħġbok aqra l-Fuljett ta' Tagħrif.

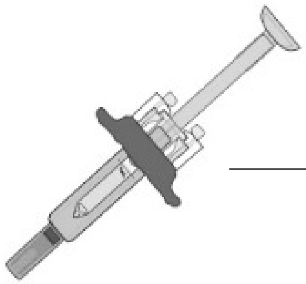
QABEL TIBDA:
Sir af is-Siringa Mimlija għal-lest tiegħek
Hemm **3 tipi** ta’ siringi mimlijn għal-lest:



50 mg/0.4 mL
planġer abjad



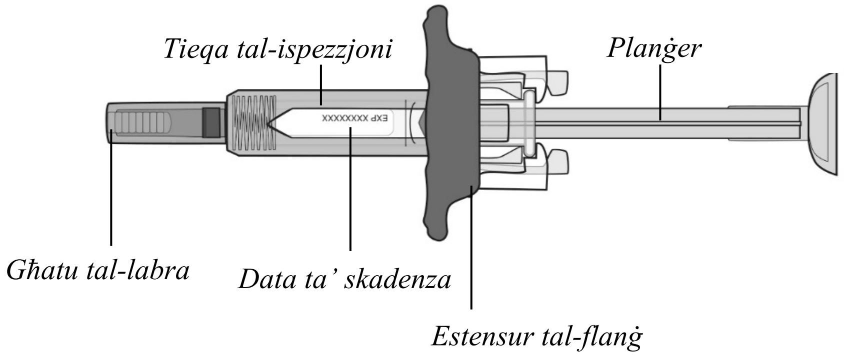
87.5 mg/0.7 mL
planġer blu ċar



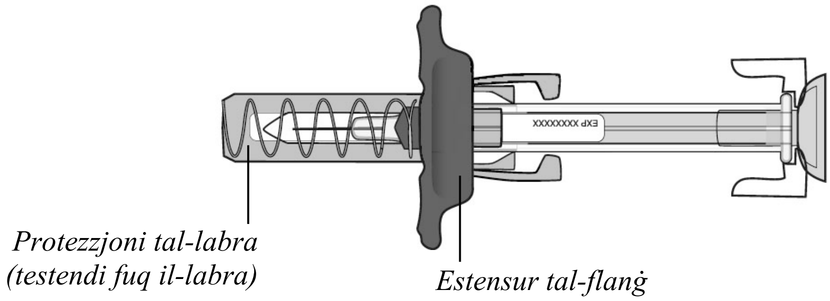
125 mg/mL
planġer oranġjo

It-tip ta’ siringa mimlija għal-lest li inti tingħata jiddependi fuq id-doża li jkun ippreskrivilek it-tabib tiegħek. Is-siringa ta’ 125 mg/mL mimlija għal-lest hija murija hawn taħt.

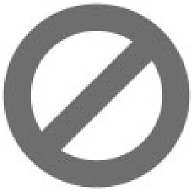
Qabel l-Użu



Wara l-Użu



Is-siringa mimlija għal-lest għandha **extender tal-flanġ** li jagħmilha iktar faċli biex iżżommha u tinjetta, u **protezzjoni għal-labra** li awtomatikament tgħatti l-labra wara injezzjoni sħiħa.



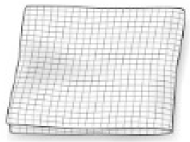
TNEĦĦIX l-għatu tal-labra sakemm tkun lest biex tinjetta.
TIĠBIDX il-planġer lura fi kwalunkwe ħin.
TERĠAX TGĦATTI s-siringa mimlija għal-lest fi kwalunkwe ħin, peress li dan jista' jagħmel ħsara, jgħawweġ jew jaqsam il-labra.
Dejjem żomm is-siringa mill-kontenitur tagħha.
Kompli għal Pass 1.

Pass 1: Kif tħejji ruħek għal Injezzjoni b'ORENCIA

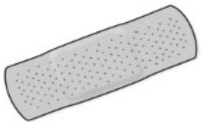
Iġbor il-provvisti għall-injezzjoni tiegħek fuq wiċċ ċatt u nadif.

Is-siringa mimlija għal-lest biss hija inkluża fil-pakkett:

- Swab bl-alkoħol



- Stikk



- Tajjara jew garża

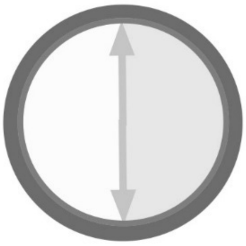
▪ Siringa mimlija għal-lest bi Protezzjoni għal-Labra Passiva UltraSafe

▪ Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li għandhom xifer jew ponta

Ħalli s-siringa mimlija għal-lest tiegħek tisħon.
Neħħi siringa mimlija għal-lest waħda mill-friġġ u stenna **30 minuta** biex tħalliha toqgħod f'temperatura ambjentali.

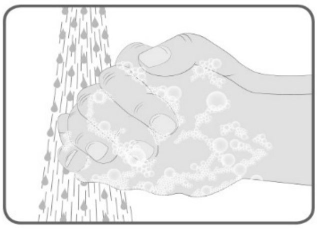
▪ **Tħaffifx** il-proċess ta' tisħin b'xi mod jew ieħor, bħal pereżempju tuża l-microwave jew tqiegħed is-siringa fl-ilma sħun.
▪ **Tneħħix** l-għatu tal-labra meta tkun qed tħalli s-siringa mimlija għal-lest tilħaq temperatura ambjentali.

Stenna



30 Minuta

Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma biex tħejji ruħek għall-injezzjoni.

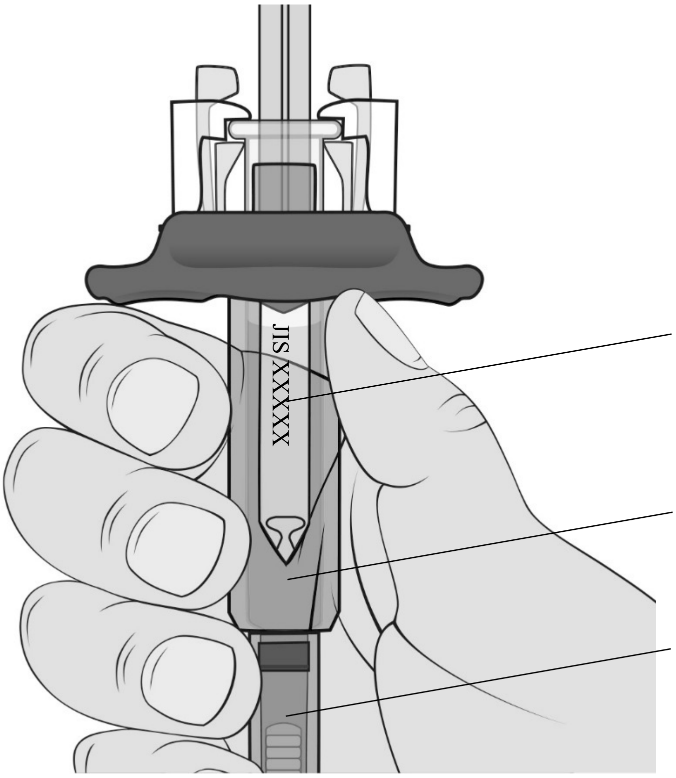


Kompli għal Pass 2.

Pass 2: Eżamina s-siringa mimlija għal-lest

Żomm is-siringa mimlija għal-lest mill-kontenitur bl-għatu tal-labra jħares 'l isfel kif muri.

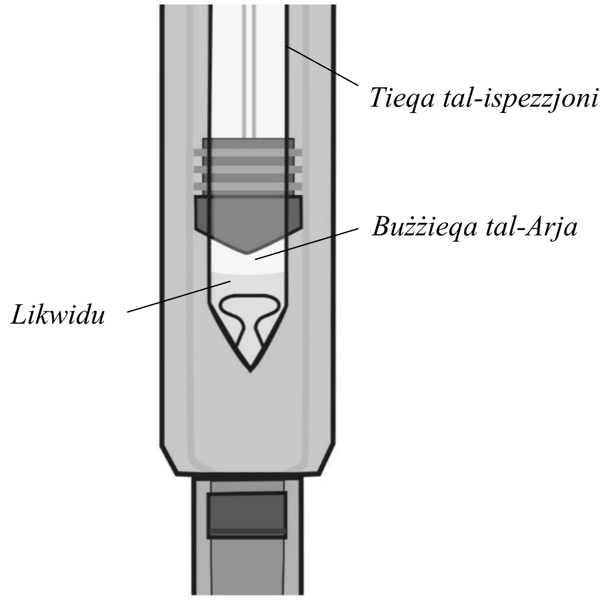
▪ Iċċekkja d-data ta' skadenza pprintjata fuq it-tikketta.
  Tużax jekk id-data ta' skadenza għaddiet.
▪ Iċċekkja s-siringa mimlija għal-lest għal ħsara.
  Tużax jekk hija maqsuma jew miksura.



Iċċekkja l-likwidu
Iċċekkja l-likwidu fis-siringa mimlija għal-lest mit-tieqa ta' viżjoni. Dan għandu jkun ċar u bla kulur sa isfar ċar.

Jaf tara bużżieqa tal-arja żgħira. **Tippruvax** tneħħiha.

Tinjettax jekk il-likwidu jkun imdardar, ikun tilef il-kulur jew ikun fih il-frak.

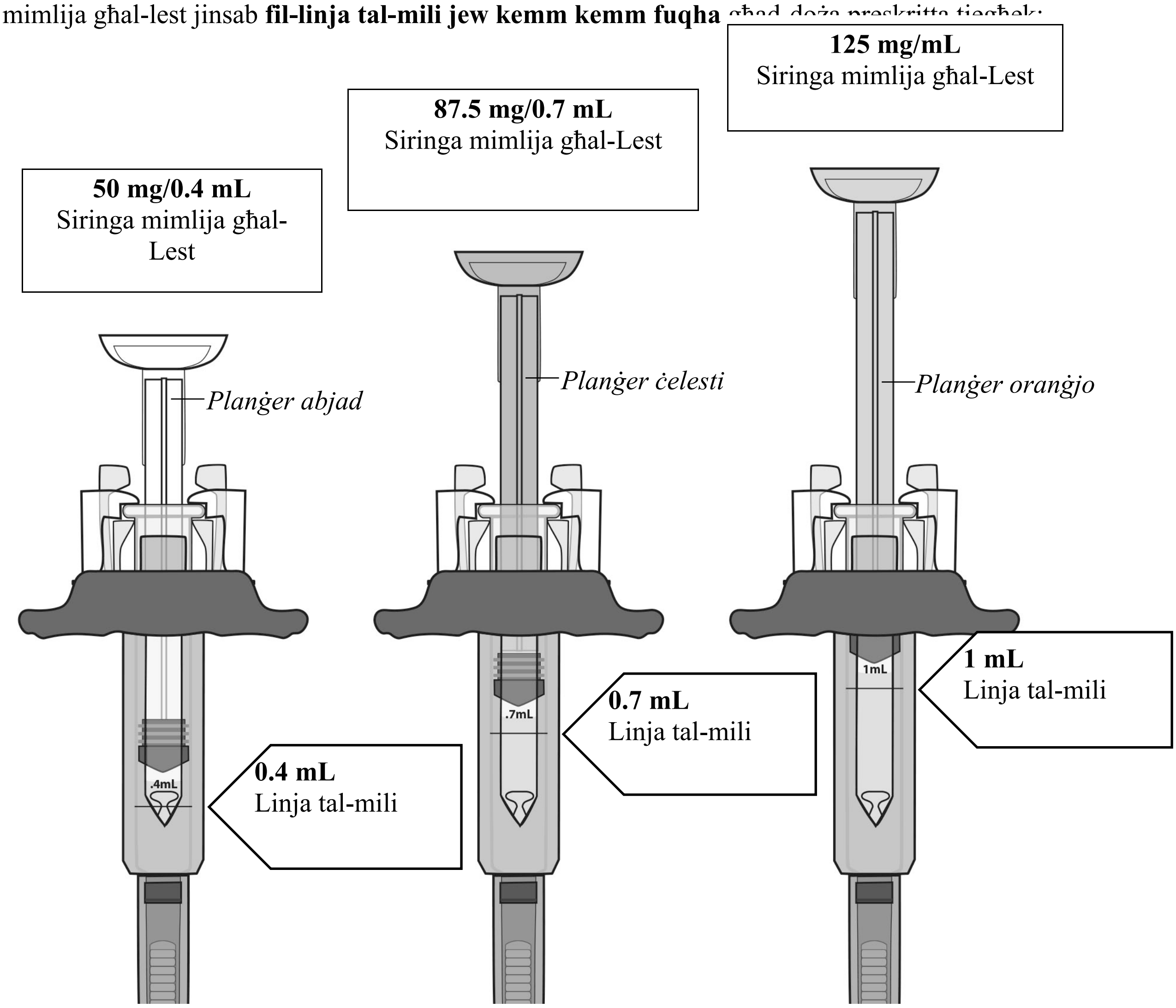


Nota: il-figura turi l-50 mg siringa mimlija għal-lest

Kompli għall-Pass 3.

Pass 3: Iċċekkja d-Doża fuq is-Siringa Mimlija għal-Lest

Żomm is-siringa fil-livell ta' għajnejk. Ħares mill-qrib biex tiżgura li l-ammont ta' likwidu fis-siringa mimlija għal-lest jinsab **fil-linja tal-mili jew kemm kemm fuqha** għad-doża preskritta tiegħek:



Tużax jekk is-siringa mimlija għal-lest tiegħek ma fihiex l-ammont korrett ta' likwidu. Ikkuntattja lit-tabib, lill-infermier, jew lill-ispiżjar tiegħek għal aktar struzzjonijiet.

Kompli għall-Pass 4.

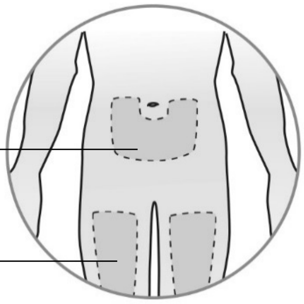
Pass 4: Agħżel u Pprepara Sit għall-Injezzjoni
Agħżel is-sit tal-injezzjoni tiegħek jew fl-**addome**, fil-parti ta' quddiem tal-**koxox**, jew fil-parti ta' barra tan-**naħa ta' fuq tad-driegħ** (jekk jagħti d-doża min qiegħed jikkurak biss).

Biddel is-sit tal-injezzjoni
- Kull ġimgħa tista' tuża l-istess parti ta' ġismek, iżda uża sit tal-injezzjoni differenti minn dik il-parti.
- **Tinjettax** f'parti fejn il-ġilda hija sensittiva, imbenġla, ħamra, bil-qoxra, jew iebsa. **Tagħtix** l-injezzjoni f'xi parti b'ċikatriċi jew stretch marks.
- Niżżel id-data, il-ħin u s-sit fejn tinjetta.

Żoni ta' Injezzjoni
Awto-Injezzjoni u Dawk li Jagħtu l-Injezzjoni lil Ħaddieħor

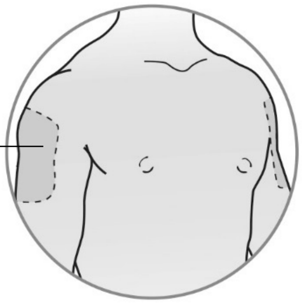
Żaqq, evita 5 ċm madwar iż-żokra

Il-parti ta quddiem tal-koxxa



Dawk li Jagħtu l-Injezzjoni lil Ħaddieħor BISS

Il-parti ta' barra tan-naħa ta' fuq tad-dirgħajn

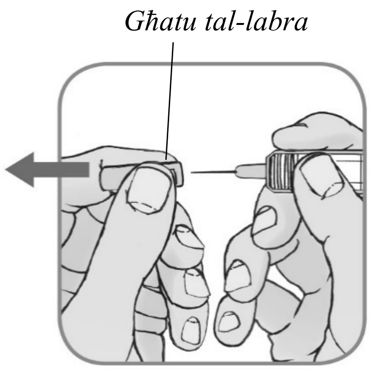


Naddaf is-sit tal-injezzjoni bil-mod
- Imsaħ is-sit tal-injezzjoni bi swab bl-alkoħol u ħalli l-ġilda tiegħek tinxef.
- **Terġax tmiss** is-sit tal-injezzjoni qabel tagħti l-injezzjoni.
- **Trewwaħx** jew **tonfoħx** fuq il-parti nadifa.

Neħħi l-għatu tal-labra billi żżomm il-kontenitur tas-siringa mimlija għal-lest b'id waħda u tiġbed l-għatu 'l fuq bl-id l-oħra.

Terġax tgħatti l-labra wara li tkun kxiftha. Tista' tarmi l-għatu mal-iskart domestiku tiegħek wara l-injezzjoni.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk taqa' wara li jitneħħa l-għatu tal-labra.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-labra għandha l-ħsara jew mgħawġa.

Nota: Huwa normali li tara qatra ta' fluwidu ħierġa mil-labra.

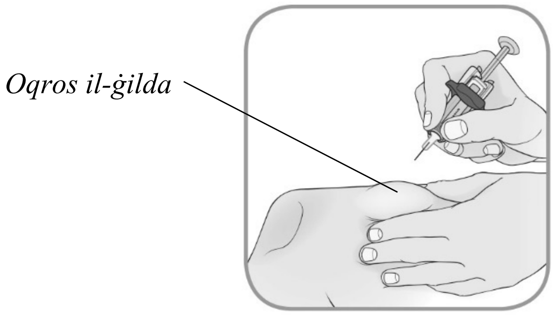


TERĠAX TPOĠĠI L-GĦATU fuq is-Siringa mimlija għal-Lest, peress li dan jista' jagħmel ħsara lil-labra.

Kompli għall-Pass 5.

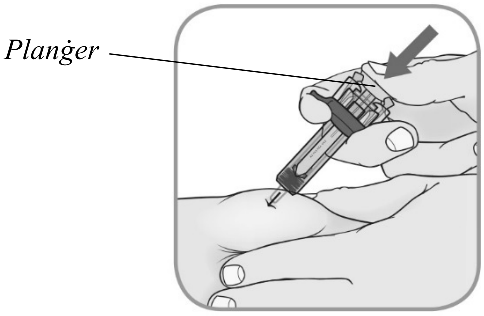
Pass 5: Injetta d-Doża Tiegħek ta' ORENCIA

Żomm il-kontenitur tas-siringa mimlija għal-lest f'idek billi tuża l-ewwel u t-tieni suba'. Bl-id l-oħra, **oqros il-ġilda nadifa**.

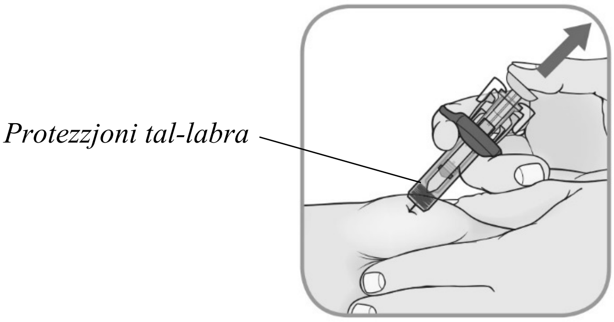


Daħħal il-labra
Daħħal il-labra **bil-mod** fil-ġilda maqrusa f'angolu ta' 45°.

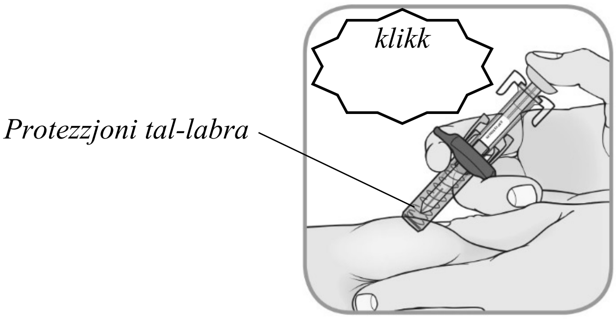
Temm il-passi KOLLHA biex tagħti d-doża sħiħa tal-mediċina tiegħek



Injetta: imbotta l-planġer bl-ewwel suba' sakemm jagħtik.



Erħi l-Protezzjoni għal-Labra: bil-mod neħħi l-ewwel suba' mill-planġer biex tattiva l-protezzjoni għal-labra.



Ikkonferma: wara injezzjoni kompluta, **il-protezzjoni għal-labra ser tgħatti l-labra** u jaf tisma' klikk.

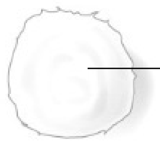
Neħħi s-siringa mimlija għal-lest mis-sit tal-injezzjoni u erħi l-ġilda maqrusa.

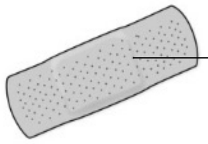
Kompli għall-Pass 6.

Pass 6: Wara l-Injezzjoni

Kura tas-sit tal-injezzjoni:

- Jaf ikun hemm xi ftit ħruġ ta' demm fis-sit tal-injezzjoni. Tista' tagħfas tajjara jew stikk fuq is-sit tal-injezzjoni.
- **Togħrokx** is-sit tal-injezzjoni.
- Jekk ikun meħtieġ, tista' tgħatti s-sit tal-injezzjoni bi stikk żgħira.





Armi s-siringa mimlija għal-lest użata f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li għandhom xifer jew ponta minnufih wara l-użu. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, staqsi lill-ispiżjar tiegħek.

Ara l-**Fuljett ta' Tagħrif** għal informazzjoni addizzjonali dwar ir-rimi.

Jekk l-injezzjoni tiegħek tingħata minn min ikun qed jikkurak, din il-persuna għandha wkoll timmaniġġja s-siringa b'atenzjoni biex tipprevjeni korriment aċċidentali mid-dħul tal-labra u possibbilment li tinfirex infezzjoni.

Żomm din il-mediċina u l-kontenitur għar-rimi fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal.

Struzzjonijiet importanti dwar l-użu
Jekk jogħġbok aqra dawn l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u segwihom pass wara pass.

Inti tiġi mħarreġ/mħarrġa mit-tabib tiegħek jew minn infermiera dwar kif tinjetta lilek innifsek b'ORENCIA permezz tas-siringa mimlija minn qabel.

Tippruvax tinjetta lilek innifsek sakemm ma tkunx ċert li tifhem kif tħejji u tagħti l-injezzjoni. Wara taħriġ xieraq, tista' tinjetta lilek innifsek, jew xi ħadd ieħor, pereżempju xi membru tal-familja jew ħabib, jista' jagħtik l-injezzjoni.

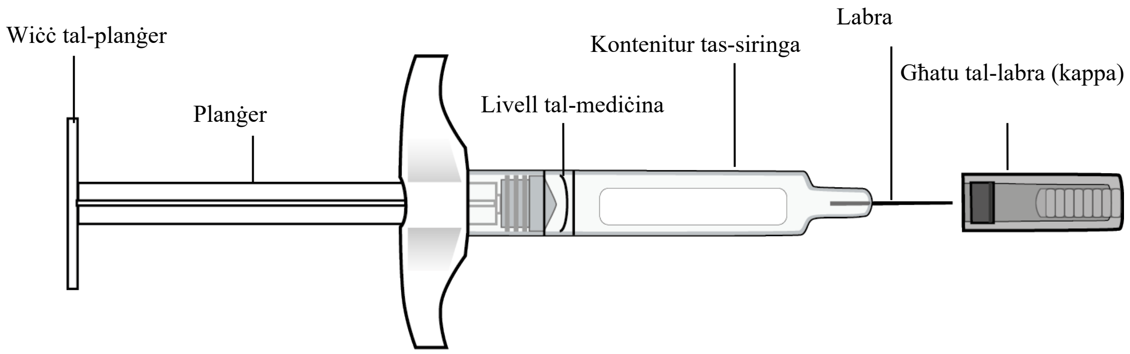


Figura 1

Qabel tibda - xi affarijiet li għandek jew m'għandekx tagħmel
Għandek
- ✓ Dejjem timmaniġġja s-siringa ORENCIA b'attenzjoni, b'mod speċjali meta jkun hemm nies oħra, u tfal madwarek.
- ✓ Dejjem iżżomm is-siringa mill-kontenitur tagħha.
- ✓ Taħżen siringi mhux użati fil-friġġ fil-pakkett oriġinali tagħhom.
- ✓ Tara li jkollok il-provvisti l-oħrajn tal-injezzjoni lesti qabel tinjetta.
  - ☑ **Lista ta' provvisti**: tajjar bl-alkoħol, tajjar jew garża, stikk, kontenitur ta' affarijiet iniggżu.
    Il-kontenituri ta' affarijiet iniggżu huma kontenituri li ma jittaqqbux u li jintremew wara l-użu li jistgħu jinxtraw minn diversi ħwienet.

M'għandekx
- ✗ **Tneħħi** l-għatu (kappa) tal-labra qabel ma tkun lest sabiex tieħu jew tagħti l-injezzjoni.
- ✗ **Tiġbed** il-planġer lura fi kwalunkwe ħin.
- ✗ **Tħawwad** is-siringa, minħabba li dan jista' jagħmel xi ħsara fil-mediċina ORENCIA.
- ✗ **Tqiegħed** l-għatu lura fuq il-labra.

L-1 PASS: Lesti s-siringa

A. Iċċekkja d-data ta' skadenza u n-numru tal-lott fuq il-pakkett
- Id-data ta' skadenza tista' ssibha fuq il-pakkett ta' ORENCIA u fuq kull siringa.
- Jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet, tużax is-siringi. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għall-għajnuna.

B. Ħalli s-siringa tisħon ftit
- Sib post komdu b'wiċċ nadif u ċatt fejn tista' taħdem.
- Oħroġ is-siringa minn ġol-friġġ. Żomm kwalunkwe siringa oħra mhux użata fil-pakkett oriġinali tagħha, fil-friġġ.
- Iċċekkja li d-data ta' skadenza u n-numru tal-lott jaqblu ma' dawk ta' fuq il-pakkett.
- Eżamina sew is-siringa għal difetti viżibbli, iżda **tneħħix** l-għatu tal-labra.

- Ħalli s-siringa toqgħod fit-temperatura ambjentali għal 30 sa 60 minuta qabel ma tinjettaha.
- × **Tħaffifx** il-proċess ta' tisħin b'xi mod jew ieħor, bħal pereżempju tuża l-microwave jew tqiegħed is-siringa fl-ilma sħun.

C. Iċċekkja l-likwidu fis-siringa

- Żomm is-siringa mill-kontenitur tagħha, bil-labra mgħottija tħares 'l isfel.

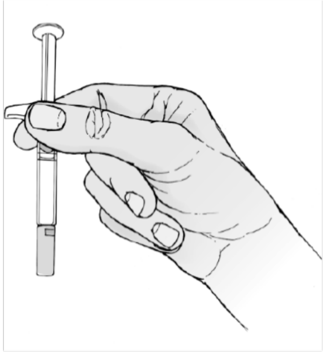


Figura 2

- Ħares lejn il-likwidu fis-siringa (Figura 2). Il-likwidu għandu jkun ċar sa isfar ċar.
- × **Tinjettax** jekk il-likwidu jkun imdardar jew mingħajr kulur, jew jekk ikollu xi frak li jidher.
- Huwa normali li tara xi bużżieqa tal-arja, u m'hemmx għalfejn tneħħiha. Għandek tinjetta l-kontenut kollu tas-siringa.

D. Iġbor flimkien il-provvisti l-oħrajn u żommhom fejn tilħaqhom faċilment.

E. Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma sħun.

It-2 PASS: Agħżel u ħejji l-post fejn ser tagħti l-injezzjoni

Ara li jkollok is-siringa lesta għall-użu immedjat wara li tkun ħejjejt il-post fejn ser tagħti l-injezzjoni.

A. Agħżel parti f'ġismek għall-injezzjoni (post tal-injezzjoni)

- Tista' tuża:
  - il-parti ta' quddiem tal-koxxa
  - żaqqek, minbarra sa 5 ċentimetri madwar iż-żokra (Figura 3).

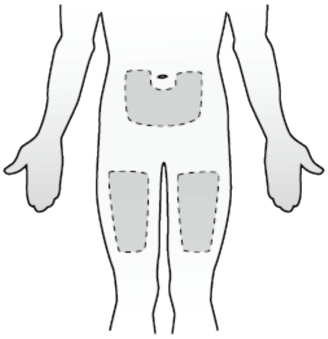


Figura 3

- Agħżel post differenti għal kull injezzjoni ġdida. Tista' tuża l-istess koxxa għall-injezzjonijiet ta' kull ġimgħa, sakemm kull post tal-injezzjoni jkun madwar 2.5 cm 'l bogħod mill-aħħar post ta' injezzjoni.
- ✗ **Tinjettax** f'partijiet fejn il-ġilda tiegħek tkun sensittiva, imbenġla, ħamra, b'xi qoxra jew iebsa. Evita kwalunkwe parti fejn għandek ċikatriċi jew qsim taħt il-ġilda (stretch marks).

B. Ħejji l-post tal-injezzjoni li tkun għażilt

- Imsaħ il-post tal-injezzjoni b'tajjara bl-alkoħol b'moviment ċirkolari.
- Ħalli l-ġilda tinxef qabel ma tagħti l-injezzjoni.
  - ✗ **Terġax** tmiss il-post tal-injezzjoni qabel tagħti l-injezzjoni.
  - ✗ **Trewwaħx** jew tonfoħ fuq il-parti mnaddfa.

It-3 PASS: Injetta ORENCIA

A. Ikxef l-għatu tal-labra meta tkun lest/a biex tagħti l-injezzjoni biss.

- Żomm is-siringa mill-kontenitur tagħha f'id waħda, u iġbed l-għatu tal-labra 'l barra b'idek l-oħra (Figura 4).

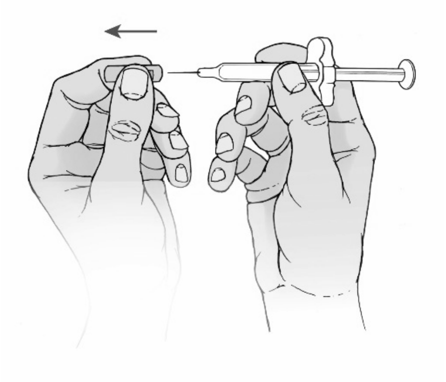


Figura 4

Jista' jkun hemm bużżieqa żgħira tal-arja fil-likwidu fis-siringa. M'hemmx bżonn li tneħħi l-bużżieqa tal-arja.

Tista' tinnota qatra likwidu taqa' mil-labra. Dan huwa normali u ma jaffettwax id-doża tiegħek.

- ✗ **Tmissx** il-planġer waqt li tkun qed tneħħi l-għatu tal-labra.
- ✗ **Tneħħix l-għatu tal-labra qabel ma tkun lest li tinjetta ORENCIA.**
- ✗ **Tmissx** il-labra jew tħalliha tmiss ma' xi oġġett ieħor.
- ✗ **Tużax** is-siringa jekk twaqqagħha mingħajr l-għatu tal-labra f'postu.
- ✗ **Tpoġġix** l-għatu tal-labra lura fuq il-labra ladarba tneħħih
- ✗ **Tużax** is-siringa jekk ikun hemm xi sinjal ta' ħsara jew liwi tal-labra.

B. Qiegħed is-siringa kif xieraq u injetta ORENCIA

- Żomm is-siringa mill-kontenitur tagħha f'id waħda bejn is-saba' l-kbir u l-werrej (Figura 5).
  - ✗ **Tagħfasx** fuq il-wiċċ tal-planġer qabel ma tibda l-injezzjoni tiegħek.
  - ✗ **Qatt** m'għandek tiġbed il-planġer lura.
- B'idek l-oħra, oqros bil-mod il-parti tal-ġilda li naddaft. Żommha sod. Żommha sod.
- Daħħal il-labra b'moviment ħafif fil-ġilda magħfusa f'angolu ta' 45° (Figura 5).

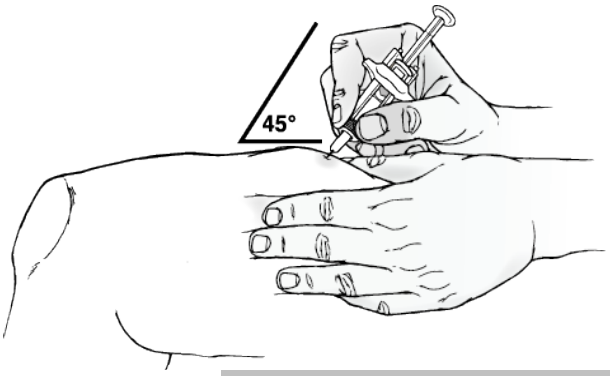


Figura 5

Figura 6

- Uża s-saba' l-kbir sabiex tagħfas il-planġer 'l isfel, filwaqt li tagħfas sod sakemm il-planġer jasal sa isfel, u l-mediċina kollha tkun ġiet injettata (Figura 6).
- Neħħi l-labra minn ġol-ġilda u erħi l-ġilda ta' madwar.
  - ✗ **TERĠAX** tgħatti l-labra.
- Agħfas tajjara fuq il-post tal-injezzjoni u żommha għal 10 sekondi.
  - ✗ **Togħrokx** il-post tal-injezzjoni. Huwa normali li joħroġ xi ftit demm.
- Jekk ikun meħtieġ, tista' tgħatti l-post tal-injezzjoni bi stikk żgħira.

Ir-4 PASS: Armi s-siringa u ħu nota

A. Armi s-siringa użata f'kontenitur ta' affarijiet iniggżu.

- Staqsi lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispiżjar tiegħek dwar il-liġijiet nazzjonali u lokali rigward ir-rimi kif xieraq ta' prodotti mediċi li jkun fihom il-labar.

✓ **Dejjem** żomm il-kontenitur ta' affarijiet iniggżu tiegħek fejn ma jintlaħaqx mit-tfal u mill-annimali.

✗ **Tarmix** siringi użati mal-iskart domestiku tiegħek jew fil-kontenituri tar-riċiklaġġ.

B. Żomm nota tal-injezzjoni

- Ikteb id-data, il-ħin, u l-parti speċifika ta' ġismek fejn ħadt l-injezzjoni. Jista' jkun utli wkoll li tikteb xi mistoqsijiet jew tħassib dwar l-injezzjoni sabiex tistaqsihom lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispiżjar tiegħek.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew fid-drenaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif tarmi mediċini li ma jkunux meħtieġa aktar. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent
ORENCIA 125 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
abatacept

Aqra l-fuljett ta' tagħrif kollu bir-reqqa qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu ORENCIA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ORENCIA
3. Kif għandek tuża ORENCIA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen ORENCIA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu ORENCIA u għalxiex jintuża

ORENCIA fih is-sustanza attiva abatacept, proteina magħmula f'kulturi ta' ċelloli. ORENCIA jnaqqas l-attakk tas-sistema immuni fuq it-tessut normali billi jinterferixxi maċ-ċelloli immuni (imsejħin limfoċiti T) li jikkontribwixxu għall-iżvilupp tal-artrite tar-rewmatiżmu. ORENCIA jimmodula b'mod selettiv l-attivazzjoni ta' ċelluli T involuti fir-rispons infjammatorju tas-sistema immuni.

ORENCIA jintuża biex jittratta l-artrite rewmatojde u l-artrite psorjatika fl-adulti.

<u>Artrite Rewmatojde</u>

Artrite tar-rewmatiżmu hija marda progressiva sistematika u fit-tul li, jekk ma tiġix ittrattata, tista' twassal għal konsegwenzi serji, bħall-qerda tal-ġogi, żieda fid-disabilità u diffikultà biex twettaq l-attivitajiet ta' kuljum. F'nies b'artrite tar-rewmatiżmu, is-sistema immuni tal-ġisem stess tattakka t-tessuti normali tal-ġisem, u dan iwassal għal uġigħ u nefħa tal-ġogi. Dan jista' jikkawża ħsara fil-ġogi. L-artrite rewmatojde (RA) taffettwa lil kulħadd b'mod differenti. Fil-maġġoranza tal-persuni, is-sintomi tal-ġogi jiżviluppaw gradwalment fuq diversi snin. Madankollu, f'xi wħud, l-RA tista' tipprogressa malajr u f'oħrajn l-RA tista' tiżviluppa għal perjodu limitat u mbagħad tidħol f'perjodu ta' remissjoni. L-RA hija ġeneralment marda progressiva kronika (perjodu ta' żmien twil). Dan ifisser, li anke jekk tkun qiegħed fuq il-kura, kemm jekk għadu jkollok s-sintomi u sew jekk le, RA tista' tkun għadha qed tagħmillek il-ħsara fil-ġogi. Billi jinstab il-pjan ta' kura tajjeb għalik, inti tista' tnaqqas il-proċess ta' din il-marda, li jista' jgħinek tnaqqas il-ħsara fil-ġogi fit-tul, kif ukoll uġigħ u għeja u ttejjeb il-kwalità tal-ħajja globali tiegħek.

ORENCIA jintuża biex jikkura artrite rewmatojde attiva moderata sa severa meta ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal kura b'mediċini oħra li jimmodifikaw il-marda jew bi grupp ieħor ta' mediċini msejħa "imblokkaturi tal-fattur tan-nekrożi tat-tumur (TNF)". Jintuża flimkien ma' mediċina msejħa methotrexate.

ORENCIA jista' jintuża wkoll ma' methotrexate sabiex jikkura artrite rewmatojde attiva ħafna u progressiva mingħajr kura preċedenti ta' methotrexate.

ORENCIA jintuża biex:
- il-ħsara fuq il-ġogi tiegħek ddum iktar biex isseħħ
- itejjeb il-funzjoni fiżika tiegħek

<u>Artrite Psorjatika</u>

L-artrite psorjatika hija marda infjammatorja tal-ġogi, li normalment tkun akkumpanjata mill-psorjasi, marda infjammatorja tal-ġilda. Jekk għandek artrite psorjatika attiva, l-ewwel se tingħata mediċini oħrajn. Jekk int ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, int tista' tingħata ORENCIA biex:
- Tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.
- Il-ħsara fuq l-għadam u l-ġogi tiegħek iddum iktar biex isseħħ.
- Ittejjeb il-funzjoni fiżika tiegħek u l-abbiltà tiegħek biex tagħmel attivitajiet normali ta' kuljum.

ORENCIA jintuża biex jikkura artrite psorjatika waħdu jew f'kombinament ma' methotrexate

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ORENCIA

Tużax ORENCIA
- **jekk inti allerġiku għal** abatacept jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-mediċina (imniżżla f'taqsima 6).
- **jekk għandek infezzjoni serja jew mhux ikkontrollata**, m'għandekx tibda l-kura b'ORENCIA. Jekk ikollok infezzjoni, dan jista' jpoġġik f'riskju ta' effetti sekondarji serji ta' ORENCIA.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek:
- **jekk tesperjenza reazzjonijiet allerġiċi** bħal tagħfis fis-sider, tħarħir, sturdamenti qawwija jew sturdamenti oħra, nefħa jew raxx tal-ġilda **avża lit-tabib tiegħek minnufih**.
- jekk inti, is-sieħeb/sieħba tiegħek jew min jieħu ħsiebek tinnotaw **sintomi newroloġiċi ġodda jew li jmorru għall-agħar** inkluż dgħufija ġenerali fil-muskoli, disturb tal-vista, diffikultà biex titkellem, **bidla fil-mod kif timxi** jew problema bil-**bilanċ** tiegħek, **bidliet fil-ħsieb, fil-memorja u fl-orjentazzjoni** li jwasslu għal konfużjoni u bidliet fil-personalità **kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament** għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni serja u potenzjalment fatali rari ħafna tal-moħħ magħrufa bħala lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML).
- **jekk għandek kwalunkwe tip ta' infezzjoni**, inkluż infezzjoni fit-tul jew lokalizzata, jekk tieħu infezzjonijiet ta' spiss jew jekk **għandek xi sintomu ta' infezzjoni (eż. deni, telqa, problemi dentali), huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek.** ORENCIA jista' jbaxxi l-abbiltà ta' ġismek li jiġġieled kontra infezzjoni u t-trattament jista' jagħmlek iktar probabbli li tieħu infezzjoni jew jiggrava xi infezzjoni li diġà għandek.
- **jekk kellek it-tuberkolożi (TB)** jew jekk għandek sintomi ta' tuberkolożi (sogħla persistenti, telf fil-piż, nuqqas ta' konċentrazzjoni, deni ħafif) **avża lit-tabib tiegħek**. Qabel ma tuża ORENCIA, it-tabib tiegħek jeżaminak għat-tuberkolożi jew jagħmillek test tal-ġilda.
- **jekk għandek epatite virali** avża lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża ORENCIA, it-tabib tiegħek jista' jeżaminak għall-epatite.
- **jekk għandek kanċer,** it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tibqa' tingħata ORENCIA xorta waħda.
- **jekk tlaqqamt reċentament** jew jekk qed tippjana li titlaqqam, **għid lit-tabib tiegħek**. Xi tilqim m'għandux jingħata lilek waqt li tkun qed tirċievi ORENCIA. **Ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel tingħata xi tilqima.** Ċertu tilqim jista' jikkawża infezzjonijiet mill-vaċċin. Jekk ingħatajt ORENCIA waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek tista' tkun f'riskju ikbar li taqbadha din l-infezzjoni għal sa madwar 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża li ngħatajt waqt it-tqala. Huwa importanti li tgħid lit-tobba u lil professjonisti oħrajn fil-kura tat-tarbija tiegħek dwar l-użu ta' ORENCIA waqt it-tqala tiegħek biex b'hekk ikunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tiegħek għandha tirċievi xi vaċċin.

It-tabib tiegħek jista' jagħmel ukoll xi testijiet biex jeżamina l-valuri tad-demm tiegħek.

Tfal u adolexxenti
ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena. Għalhekk, ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest mhuwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

ORENCIA trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa disponibbli għal pazjenti pedjatriċi ta' età ta' 6 snin u ikbar.

ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni siringa mimlija għal-lest huwa disponibbli għal pazjenti pedjatriċi ta' età ta' sentejn u ikbar.

Mediċini oħra u ORENCIA
Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, dan l-aħħar ħadt jew stajt ħadt xi mediċina oħra.

ORENCIA m'għandux jintuża flimkien ma' mediċini bijoloġiċi għall-artrite tar-rewmatiżmu inkluż aġenti li jimblokkaw it-TNF bħal adalimumab, etanercept, u infliximab; m'hemmx biżżejjed evidenza biex jiġi rakkomandat li jingħata ma' anakinra u rituximab.

ORENCIA jista' jiġi rċevut ma' mediċini oħra li jintużaw b'mod komuni fil-kura ta' artrite tar-rewmatiżmu, bħal sterojdi jew mediċini għal kontra l-uġigħ, inklużi anti-infjammatorji mhux sterojdi bħal ibuprofen jew diclofenac.

Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir qabel tibda tieħu xi mediċina oħra meta tkun qed tieħu ORENCIA.

Tqala u treddigħ
L-effetti ta' ORENCIA fit-tqala mhumiex magħrufin, għalhekk tużax ORENCIA jekk inti tqila sakemm ma jkunx it-tabib tiegħek li speċifikament jirrikmandalek li tuża ORENCIA.

- jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, inti għandek tuża kontraċezzjoni affidabbli (kontroll tat-twelid) waqt li tkun qed tuża ORENCIA u sa 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar metodi adattati.
- jekk tinqabad tqila fil-perijodu li tkun qed tuża ORENCIA, għid lit-tabib tiegħek.

Jekk ingħatajt ORENCIA waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek jaf tkun f'riskju ikbar li taqbadha infezzjoni. Huwa importanti li tgħid lit-tobba u lill-professjonisti fil-kura tas-saħħa tat-tarbija tiegħek dwar l-użu ta' ORENCIA waqt it-tqala tiegħek qabel it-tarbija tingħata xi tilqima (għal iktar informazzjoni ara s-sezzjoni dwar it-tilqim).

Mhux magħruf jekk ORENCIA jgħaddix fil-ħalib tal-bniedem. **Għandek twaqqaf it-treddigħ** jekk qiegħda tiġi ttrattata b'ORENCIA u sa 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża.

Sewqan u tħaddim ta' magni
L-użu ta' ORENCIA mhuwiex mistenni li jaffettwa l-ħila biex ssuq jew tħaddem magni. Madankollu, jekk tħossok għajjien/a jew jekk ma tħossokx tajjeb/tajba wara li tirċievi ORENCIA, m'għandekx issuq jew tħaddem magni.

ORENCIA fih is-sodium
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija essenzjalment 'ħielsa mis-sodju'.

3. Kif għandek tuża ORENCIA

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir tat-tabib jew ispiżjar. Iċċekkja mat-tabib jew ispiżjar jekk m'intix ċert.

ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni jiġi injettat taħt il-ġilda (użu għal taħt il-ġilda).

Doża rakkomandata
Id-doża rakkomandata ta' ORENCIA għall-adulti b'artrite rewmatika jew b'artrite psorjatika hija 125 mg abatacept mogħtija kull ġimgħa, rrispettivament mill-piż.

It-tabib tiegħek jista' jibda t-trattament tiegħek b'ORENCIA bi jew mingħajr doża ta' darba ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (tingħatalek ġo vina, normalment fi driegħ, fuq perijodu ta' 30 minuta). Jekk doża waħda ġol-vina tingħata fil-bidu tal-kura, l-ewwel injezzjoni taħt il-ġilda ta' ORENCIA għandha tingħata fi żmien ġurnata mill-infużjoni ġol-vina, segwita mill-injezzjonijiet taħt il-ġilda ta' 125 mg kull ġimgħa.

ORENCIA jista' jintuża minn adulti ta' aktar minn 65 sena bl-ebda bidla fid-doża.

Jekk diġà qiegħed fuq trattament b'ORENCIA fil-vini u tixtieq taqleb għal ORENCIA taħt il-ġilda, inti għandek tingħata injezzjoni taħt il-ġilda minflok l-infużjoni fil-vina tiegħek li jmiss, segwita minn injezzjonijiet taħt il-ġilda ta' ORENCIA darba fil-ġimgħa.

It-tabib tiegħek jagħtik parir fuq kemm għandu jdum it-trattament u x'mediċini oħrajn, inkluż mediċini oħrajn li jimmodifikaw il-marda, jekk hemm, tista' tibqa' tieħu waqt li tkun qed tieħu ORENCIA.

Fil-bidu, it-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jinjettalek ORENCIA. Madankollu, inti u t-tabib tiegħek tistgħu tiddeċiedu li tista' tinjetta ORENCIA inti stess. F'dan il-każ, inti se tingħata taħriġ dwar kif għandek tinjetta ORENCIA inti stess.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tagħti injezzjoni lilek innifsek. Inti ser issib struzzjonijiet dettaljati għall-preparazzjoni u għall-għoti ta' ORENCIA fit-tmiem ta' dan il-fuljett (ara **"Struzzjonijiet importanti dwar l-użu"**).

Jekk tuża ORENCIA aktar milli suppost
Jekk dan iseħħ, ikkuntattja immedjatament lit-tabib li jimmonitorjak għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' effetti sekondarji, u jittratta dawn is-sintomi jekk ikun hemm bżonn.

Jekk tinsa tuża ORENCIA
Ara meta jmissek tieħu d-doża li jmiss. Huwa importanti ħafna li tuża ORENCIA eżatt kif ordnalek it-tabib tiegħek. Jekk taqbeż doża sa tlett ijiem minn meta suppost kellek teħodha, ħu d-doża tiegħek malli tiftakar u mbagħad segwi l-iskeda ta' dożaġġ oriġinali tiegħek fil-ġurnata magħżula tiegħek. Jekk taqbeż id-doża tiegħek b'aktar minn tlett ijiem, staqsi lit-tabib tiegħek meta għandek tieħu d-doża li jmiss.

Jekk tieqaf tuża ORENCIA
Id-deċiżjoni li tieqaf tuża ORENCIA għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, **staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek**.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd. L-aktar effetti sekondarji komuni b'ORENCIA huma infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja (li jinkludu infezzjonijiet tal-imnieħer u tal-griżmejn), uġigħ ta' ras u nawsja, kif

elenkati hawn taħt. ORENCIA jista' jikkawża effetti sekondarji serji, li jistgħu jkunu jeħtieġu trattament.

Effetti sekondarji serji li jista' jkollu jinkludu infezzjonijiet serji, reazzjonijiet malinni (kanċer) u allerġiċi, kif elenkat hawn taħt.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi sintomu minn dawn li ġejjin:
- raxx qawwi, ħorriqija jew sinjali oħra ta' reazzjoni allerġika
- nefħa fil-wiċċ, idejn jew saqajn
- problemi biex tieħu n-nifs jew biex tibla'
- deni, sogħla persistenti, telf ta' piż, nuqqas ta' attenzjoni

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi sintomu minn dawn li ġejjin:
- Ġeneralment ma jkunx qed tħossok tajjeb, problemi fis-snien, ħruq waqt l-għamil ta' l-awrina, raxx tal-ġilda bl-uġigħ, nuffati tal-ġilda bl-uġigħ, sogħla

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali ta' effetti sekondarji elenkati hawn isfel, li kollha ġew osservati b'ORENCIA fi provi kliniċi fuq adulti:

<u>Lista ta' effetti sekondarji:</u>

Komuni ħafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10):
- infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja (inklużi infezzjonijiet tal-imnieħer, tal-gerżuma u sinużite).

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10):
- infezzjonijiet tal-pulmun, infezzjonijiet tas-sistema tal-awrina, nuffati fil-ġilda bl-uġigħ (herpes), influwenza
- uġigħ ta' ras, sturdament
- pressjoni tad-demm għolja
- sogħla
- uġigħ addominali, dijarea, nawsja, stonku mqalleb, ħalq misluħ, rimettar
- raxx
- għeja, dgħufija, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni
- testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied.

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100):
- infezzjoni tas-snien, infezzjoni tad-dwiefer b'fungus, infezzjoni fil-muskoli, infezzjoni fil-fluss tad-demm, ġbir ta' materja taħt il-ġilda, infezzjoni tal-kliewi, infezzjoni tal-widnejn
- għadd baxx ta' ċelloli tad-demm bojod
- kanċer tal-ġilda, felul fuq il-ġilda
- għadd baxx ta' plejtlits tad-demm
- reazzjonijiet allerġiċi
- dipressjoni, ansjetà, disturb fl-irqad
- emigranja
- tnemnim
- għajnejn xotti, tnaqqis fil-vista
- infjammazzjoni fl-għajnejn
- palpitazzjonijiet, rata rapida ta' tħabbit tal-qalb, rata baxxa ta' tħabbit tal-qalb
- pressjoni tad-demm baxxa, sensazzjoni ta' sħana kbira f'daqqa fil-ġisem, infjammazzjoni tal-vażi tad-demm, fwawar fil-wiċċ
- diffikultà fit-teħid tan-nifs, tħarħir, qtugħ ta' nifs, aggravar akut ta' mard tal-pulmun magħruf bħala mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD)
- għafis fil-griżmejn
- rinite
- tendenza akbar għat-tbenġil, ġilda xotta, psorijasi, ħmura tal-ġilda, għaraq eċċessiv, akne
- telf ta' xagħar, ħakk, ħorriqija

- uġigħ fil-ġogi
- uġigħ fl-estremitajiet
- nuqqas ta' mestruwazzjoni, mensi eċċessivi
- mard li jixbah l-influwenza, żieda fil-piż

Rari (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000):
- tuberkolożi
- infjammazzjoni tal-utru, tat-tubi fallopjani u/jew tal-ovarji
- infezzjoni gastrointestinali
- kanċer taċ-ċelloli tad-demm bojod, kanċer tal-pulmun

Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen ORENCIA

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax din il-mediċina jekk il-likwidu jkun imċajpar jew ikun tilef il-kulur, jew ikun fih frak kbir. Il-likwidu għandu jkun minn ċar sa kemm kemm jagħti fl-isfar.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ORENCIA
- Is-sustanza attiva hija abatacept.
- Kull pinna mimlija għal-lest fiha 125 mg ta' abatacept f'1 mL.
- L-ingredjenti l-oħra huma sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "ORENCIA fih is-sodium").

Id-dehra ta' ORENCIA u l-kontenuti tal-pakkett
ORENCIA soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) huwa soluzzjoni ċara, bla kulur għal isfar mitfi li tiġi f'pinna mimlija għal-lest imsejħa ClickJect.

ORENCIA huwa disponibbli fil-preżentazzjonijiet li ġejjin:
- pakkett ta' 4 pinen mimlijin għal-lest u pakkett multiplu li fih 12-il pinna mimlijin għal-lest (3 pakketti ta' 4).

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
L-Irlanda

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

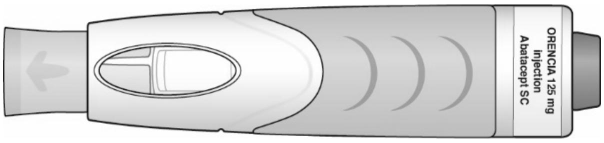
Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

Struzzjonijiet għall-użu importanti. Aqra b'attenzjoni.
KIF TUŻA
ORENCIA (abatacept)
Pinna mimlija għal-lest ClickJect
125 mg, soluzzjoni għall-injezzjoni
għal użu taħt il-ġilda



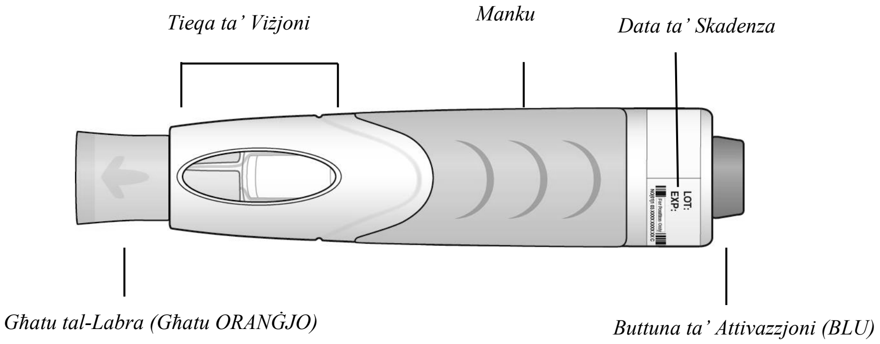
Aqra dawn l-istruzzjonijiet qabel tuża l-Pinna mimlija għal-lest ClickJect.
Qabel tuża l-Pinna ClickJect għall-ewwel darba, kun ċert li l-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jurik kif suppost tużaha.

Żomm il-pinna fil-friġġ sakemm tkun ser tużaha. **TAGĦMILHIEX FIL-FRIŻA.**

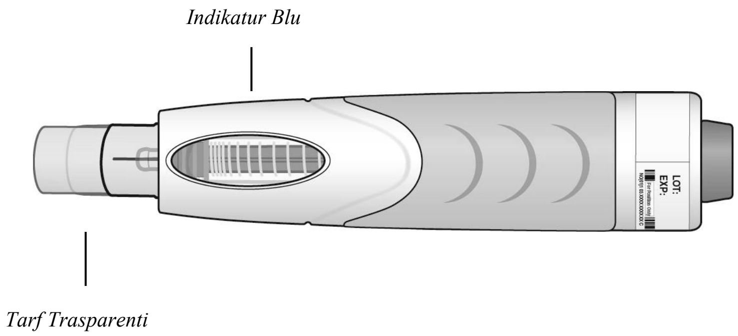
Jekk għandek xi mistoqsija dwar dan il-prodott, jekk jogħġbok aqra l-Fuljett ta' Tagħrif.

QABEL TIBDA
Iffamiljarizza ruħek mal-Pinna Mimlija għal-lest ClickJect
- Il-Pinna awtomatikament tagħti l-mediċina. It-tarf trasparenti jeħel mal-labra ladarba l-injezzjoni titlesta u l-Pinna titneħħa mill-ġilda.
- **TNEĦĦIX l-għatu tal-pinna oranġjo sakemm tkun lest biex tinjetta.**

Qabel l-Użu



Wara l-Użu



Poġġi l-provvisti għall-injezzjoni tiegħek fuq wiċċ nadif u ċatt
(fil-pakkett hija inkluża biss Pinna Mimlija għal-lest ClickJect):
- Tajjar bl-alkoħol
- Stikk
- Tajjar jew garża

▪ Pinna Mimlija għal-lest ClickJect
▪ Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li għandhom xifer jew ponta

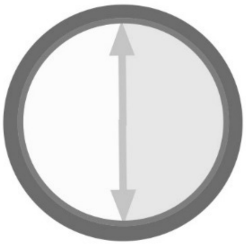
Kompli lejn l-Ewwel Pass

1. ĦEJJI L-PINNA CLICKJECT TIEGĦEK

Ħalli l-Pinna ClickJect tiegħek tisħon.
Oħroġ Pinna minnhom mill-friġġ u ħalliha tilħaq it-temperatura tal-kamra (madwar 25 °C) għal **30 minuta**.

TNEĦĦIX l-għatu tal-labra mill-Pinna meta tkun qiegħed tħalliha tilħaq it-temperatura tal-kamra.

Stenna



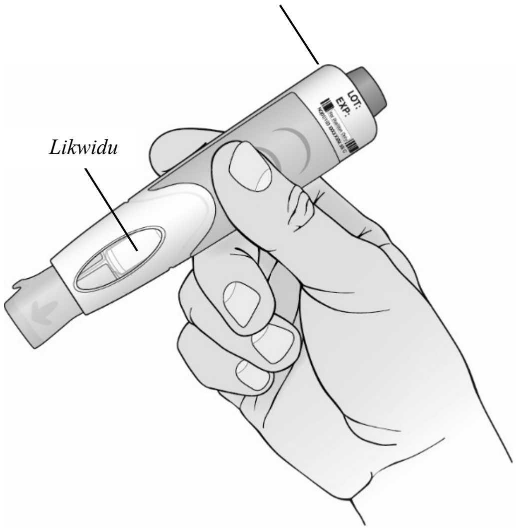
30 Minuta

Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma biex tħejji ruħek għall-injezzjoni.

Eżamina l-Pinna Mimlija għal-lest ClickJect:
▪ **Iċċekkja d-data ta' skadenza** pprintjata fuq it-tikketta.
  TUŻAHIEX jekk id-data ta' skadenza għaddiet.
▪ **Iċċekkja l-Pinna għal ħsara.**
  TUŻAHIEX jekk tkun maqsuma jew imkissra.
▪ **Iċċekkja l-likwidu** mit-tieqa ta' viżjoni. Għandu jkun bla kulur għal isfar ċar. Jaf tara bużżieqa tal-arja żgħira. M'għandekx għalfejn tneħħiha.
  TINJETTAX jekk il-likwidu jkun imdardar, b'kulur imbidel, jew jekk ikollu xi frak li jidher.

Data ta' Skadenza

Likwidu



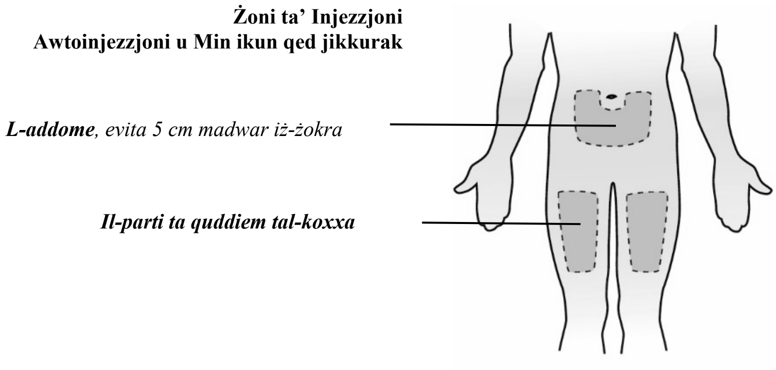
Kompli għall-Pass 2

2. ĦEJJI GĦALL-INJEZZJONI

Agħżel is-sit tal-injezzjoni fl-addome jew il-parti ta' quddiem **tal-koxxa**.

Kull ġimgħa tista' tuża l-istess parti ta' ġismek, iżda uża sit ta' injezzjoni differenti minn dik il-parti.

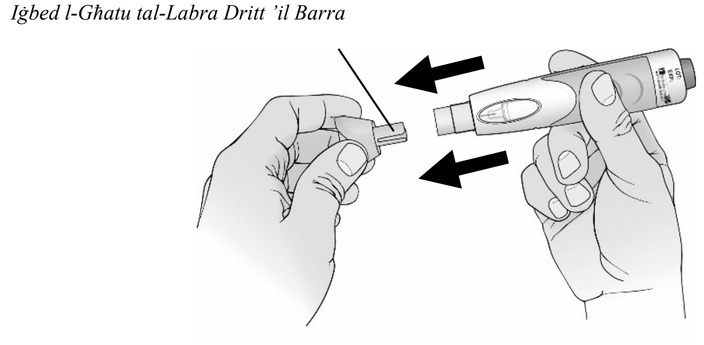
TINJETTAX f'parti fejn il-ġilda tkun ratba, imbenġla, ħamra, bil-qoxra, jew iebsa. Evita kwalunkwe żona b'ċikatriċi jew stretch marks.



Naddaf bil-mod is-sit tal-injezzjoni b'tajjara bl-alkoħol u ħalli l-ġilda tiegħek tinxef.

Iġbed l-għatu tal-labra oranġjo DRITT 'il barra

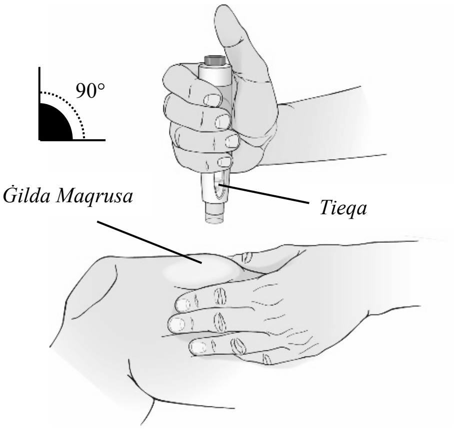
- **IDDAWWARX** l-għatu tal-labra
- **TPOĠĠIX** l-għatu lura fuq il-Pinna.
  Tista' tarmi l-għatu mal-iskart domestiku tiegħek wara l-injezzjoni.
- **TUŻAX** il-Pinna, jekk taqgħalek wara li tneħħi l-għatu.
  Huwa normali li tara' qatra fluwidu ħierġa mil-labra.



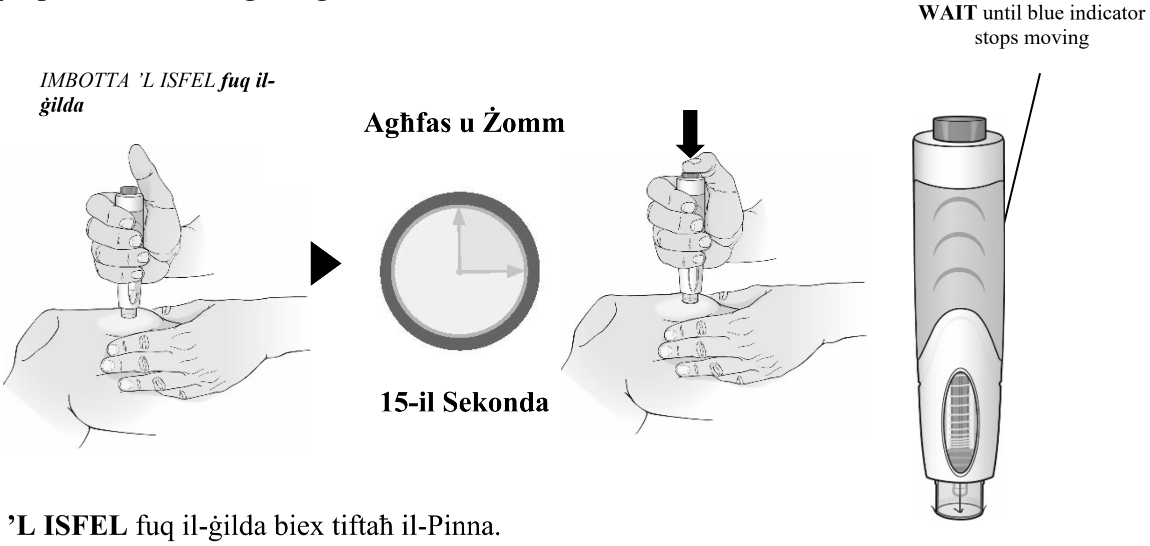
Kompli għall-Pass 3

3. INJETTA D-DOŻA TIEGĦEK

Ippożizzjona l-Pinna ClickJect biex b'hekk tkun tista' tara t-**tieqa ta' viżjoni** u tkun f'angolu ta' 90º fis-sit tal-injezzjoni. B'idek l-oħra, **oqros bil-mod il-ġilda mnaddfa**.



Wettaq il-passi KOLLHA għall-għoti tad-doża sħiħa:



Agħfas 'L ISFEL fuq il-ġilda biex tiftaħ il-Pinna.

Agħfas il-buttuna, ŻOMMHA għal 15-il sekonda U ħares lejn it-tieqa.

- Ser tisma' ħoss ta' klikk meta l-injezzjoni tibda.
- Għall-għoti tad-doża sħiħa, żomm il-Pinna Mimlija għal-lest f'postha għal 15-il sekonda U stenna sakemm l-indikatur blu jieqaf jiċċaqlaq fit-tieqa.

Neħħi l-Pinna Mimlija għal-lest ClickJect mis-sit tal-injezzjoni billi tiġbidha 'l fuq. Ladarba tneħħiha mill-ġilda tiegħek, it-tarf trasparenti ser jeħel mal-labra. Itlaq il-ġilda maqrusa.

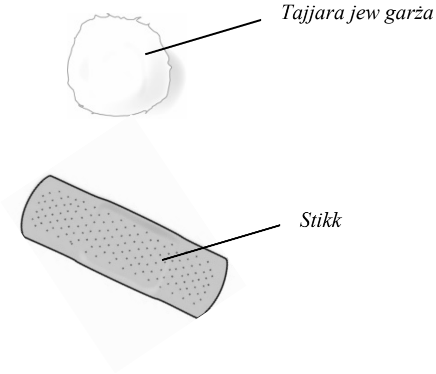
Kompli għall-Pass 4

4. WARA L-INJEZZJONI

Kura tas-sit tal-injezzjoni:

- Jaf ikun hemm xi ftit ħruġ ta' demm fis-sit tal-injezzjoni. Tista' tagħfas tajjara jew stikk fuq is-sit tal-injezzjoni.

- **Togħrokx** is-sit tal-injezzjoni.
- Jekk ikun meħtieġ, tista' tgħatti s-sit tal-injezzjoni bi stikk żgħira.



Armi l-Pinna Mimlija għal-lest użata ClickJect f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li għandhom xifer jew ponta. TPOĠĠIX l-għatu lura fuq il-pinna użata.
- **TPOĠĠIX** l-għatu lura fuq il-pinna użata.

Ara l-Fuljett ta' Tagħrif għal informazzjoni addizzjonali dwar ir-rimi.

Jekk l-injezzjoni tiegħek tingħata minn min ikun qiegħed jikkurak, din il-persuna għandha wkoll timmaniġġja l-Pinna b'attenzjoni biex tevita korriment minn twaħħil tal-labra bi żball u li possibbilment ixxerred l-infezzjoni.

Żomm il-Pinna u l-kontenitur għar-rimi fejn ma jistgħux jilħquhom it-tfal.

Ħu nota tad-data, il-ħin u s-sit fejn injettajt.