

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 250 mg abatacepta.
Po rekonstituciji vsebuje en ml 25 mg abatacepta.

Abatacept je fuzijski protein, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Pomožna snov z znanim učinkom

natrij: 0,375 mmol (8,625 mg) na vialo

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Prašek je v obliki belega do sivobelega celega ali razdrobljenega skupka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo ORENCIA je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa (RA) pri odraslih bolnikih z nezadostnim odzivom na predhodno zdravljenje z enim ali več zdravili iz skupine imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs), vključno z metotreksatom (MTX) ali zaviralcem tumorje nekrotizirajočega faktorja-alfa (TNF – alpha-tumour necrosis factor-alpha inhibitor).
- zdravljenje močno aktivne in progresivne bolezni pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki se predhodno še niso zdravili z metotreksatom.

Dokazano je bilo, da kombinirano zdravljenje z abataceptom in metotreksatom zmanjša napredovanje poškodb sklepov in izboljša fizično funkcijo.

Psoriazni artritis

Zdravilo ORENCIA je, samo ali v kombinaciji z metotreksatom (MTX), indicirano za zdravljenje aktivnega psoriaznega artritisa (PsA) pri odraslih bolnikih z nezadostnim odzivom na predhodno zdravljenje z DMARD, vključno z MTX, pri katerih dodatno sistemsko zdravljenje psoriaznih kožnih sprememb ni potrebno.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo ORENCIA je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa (pJIA) pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let in starejših, z nezadostnim odzivom na predhodno zdravljenje z DMARD.

Zdravilo ORENCIA se lahko uporablja v monoterapiji v primeru intolerance za metotreksat, ali če zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa ali pJIA.

Če v 6 mesecih po začetku zdravljenja z abataceptom ni odziva, je treba presoditi o nadaljevanju zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Odrasli

Zdravilo je treba aplicirati v obliki 30-minutne intravenske infuzije v odmerku, ki je naveden v preglednici 1. Po začetni aplikaciji mora bolnik zdravilo ORENCIA prejeti 2 in 4 tedne po prvem infundiranju, nato pa na vsake 4 tedne.

Preglednica 1: Odmerek zdravila ORENCIA^a

Telesna masa bolnika	Odmerek	Število vial ^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg do ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1.000 mg	4

^a Približno 10 mg/kg.

^b Ena viala vsebuje 250 mg abatacepta za infundiranje.

Pri uporabi skupaj z drugimi imunomodilirajočimi protirevmatičnimi zdravili (DMARDs – disease – modifying anti-rheumatic drugs), kortikosteroidi, salicilati, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs) ali analgetiki odmerka ni treba prilagoditi.

Psoriazni artritis

Odrasli

Zdravilo je treba aplicirati v obliki 30-minutne intravenske infuzije v odmerku, ki je naveden v preglednici 1. Po začetni aplikaciji mora bolnik zdravilo ORENCIA prejeti 2 in 4 tedne po prvem infundiranju, nato pa na vsake 4 tedne.

Pediatrična populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Priporočeni odmerek zdravila ORENCIA pri bolnikih, starih od 6 do 17 let, s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritiskom in telesno maso, manjšo od 75 kg, je 10 mg/kg. Odmerek se izračuna na osnovi bolnikove telesne mase pri vsaki uporabi zdravila posebej. Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso 75 kg ali večje je treba upoštevati režim odmerjanja zdravila ORENCIA za odrasle, vendar pa odmerek ne sme preseči največjega odmerka, to je 1.000 mg. Zdravilo ORENCIA je treba dati v obliki 30-minutne intravenske infuzije. Po začetni aplikaciji mora bolnik zdravilo ORENCIA prejeti 2 in 4 tedne po prvem infundiranju, nato pa na vsake 4 tedne.

Varnosti in učinkovitosti intravenske uporabe zdravila ORENCIA pri otrocih, mlajših od 6 let, niso raziskovali, zato intravenska uporaba zdravila ORENCIA pri otrocih, mlajših od šest let, ni priporočljiva.

Za zdravljenje pJIA pri pediatričnih bolnikih, starih 2 leti in starejših, je zdravilo ORENCIA na voljo v obliki raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi za subkutano uporabo (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila ORENCIA raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic in jeter

Pri teh skupinah bolnikov uporabe zdravila ORENCIA niso raziskovali. Priporočenih odmerkov ne moremo navesti.

Način uporabe

za intravensko uporabo

Celotno količino dokončno razredčene raztopine zdravila ORENCIA je treba dati v obliki 30 minutne infuzije. Pri tem je treba uporabiti infuzijski set in sterilen, apirogen filter, ki minimalno veže proteine (velikost por 0,2 do 1,2 µm). Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hude in nenadzorovane okužbe, kot je sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kombinacija z zaviralci TNF

Izkušenj z uporabo abatacepta v kombinaciji z zaviralci TNF je malo (glejte poglavje 5.1). V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bilo število vseh okužb in hudih okužb večje pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF v kombinaciji z abataceptom kot pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF in placebo (glejte poglavje 4.5). Uporabe abatacepta v kombinaciji z zaviralci TNF ne priporočamo.

Pri prehodu z zdravljenja z zaviralci TNF na zdravljenje z zdravilom ORENCIA je treba bolnike nadzirati glede znakov okužbe (glejte poglavje 5.1, študija VII).

Alergijske reakcije

V kliničnih preskušanjih, kjer predhodno zdravljenje za preprečitev alergijskih reakcij ni bilo potrebno, so občasno poročali o pojavu alergijskih reakcij po aplikaciji abatacepta (glejte poglavje 4.8). Po prvem infundiranju zdravila se lahko pojavi anafilaksija ali anafilaktoidne reakcije, ki so lahko smrtno nevarne. Med spremljanjem zdravila po prihodu na trg so poročali o smrtnem primeru zaradi anafilaksije po prvem infundiranju zdravila ORENCIA. V primeru pojava kakršne koli resne alergijske ali anafilaksijske reakcije je treba zdravljenje z zdravilom ORENCIA v obliki intravenske infuzije ali subkutane injekcije nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. V takšnih primerih se zdravljenja z zdravilom ORENCIA ne sme več uvesti.

Učinki na imunski sistem

Zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, vključno z zdravilom ORENCIA, lahko oslabijo obrambni mehanizem proti okužbam in novotvorbam ter vplivajo na odziv na cepljenje.

Pri sočasni uporabi zdravila ORENCIA in bioloških imunosupresivnih ali imunomodulirajočih zdravil se učinki abatacepta na imunski sistem lahko okrepijo (glejte poglavje 4.5).

Okužbe

Pri uporabi abatacepta so poročali o pojavu resnih okužb, vključno s sepsa in pljučnico (glejte poglavje 4.8). Nekatere od teh okužb so bile usodne. Številne resne okužbe so se pojavile pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti. Ta zdravila poleg osnovne bolezni lahko še dodatno povečajo dovzetnost bolnika za okužbe. Pri bolnikih z aktivnimi okužbami se zdravljenje z zdravilom ORENCIA ne sme uvesti, dokler okužbe niso pod nadzorom. Pri odločanju za uporabo zdravila ORENCIA pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se okužb ali drugih bolezni, ki so lahko predispozicija za okužbe, morajo biti zdravniki previdni. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA pojavi nova okužba, je treba skrbno nadzirati. Če se pri bolniku pojavi huda okužba, je treba dajanje zdravila ORENCIA prekiniti.

V ključnih s placebom nadzorovanih kliničnih študijah niso opazili večje pojavnosti tuberkuloze. Pri vseh bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ORENCIA, je bil opravljen presejalni test za tuberkulozo. Varnost uporabe zdravila ORENCIA pri bolnikih z latentno tuberkulozo ni znana. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ORENCIA, so poročali o pojavu tuberkuloze (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom ORENCIA je pri bolnikih treba opraviti presejalni test za latentno tuberkulozo. Upoštevati je treba tudi razpoložljive medicinske smernice.

Protirevmatična zdravljenja so bila povezana z reaktivacijo hepatitisa B. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom ORENCIA je treba izvesti presejalne teste za virusni hepatitis v skladu z objavljenimi smernicami.

Zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili, kot je zdravilo ORENCIA, je lahko povezano s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML). Če se med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA pojavijo nevrološki simptomi, ki kažejo na PML, je treba zdravljenje z zdravilom ORENCIA prekiniti in izvesti ustrezne diagnostične preiskave.

Novotvorbe

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila pogostnost novotvorb pri uporabi abatacepta 1,2 %, pri uporabi placeba pa 0,9 % (glejte poglavje 4.8). V ta klinična preskušanja bolniki z znanimi novotvorbami niso bili vključeni. V študijah kancerogenega potenciala so pri miših opazili večjo pojavnost limfomov in tumorjev mlečne žleze. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan (glejte poglavje 5.3). Potencialna vloga abatacepta pri razvoju novotvorb, vključno z limfomom, pri človeku ni znana. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ORENCIA, so poročali o pojavu nemelanomskih oblik kožnega raka (glejte poglavje 4.8). Za vse bolnike, še posebej tiste z dejavniki tveganja za kožnega raka, so priporočljivi redni pregledi kože.

Cepjenja

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom ORENCIA, lahko sočasno prejmejo cepiva, razen živih cepiv. Bolnik med zdravljenjem z abataceptom ali v 3 mesecih po prekinitvi zdravljenja ne sme prejeti živih cepiv. Zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, vključno z abataceptom, lahko zmanjšajo učinkovitost nekaterih cepljenj.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom ORENCIA priporočljivo opraviti vsa priporočena cepjenja v skladu s trenutno veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte poglavje 4.5).

Starostniki

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je abatacept prejelo skupaj 404 bolnikov, starih 65 let in starejših, vključno s 67 bolniki, stari 75 let in starejšimi. Pri teh bolnikih je bila učinkovitost podobna kot pri mlajših bolnikih. V primerjavi s placebom je bila pri zdravljenju z abataceptom pogostnost hudih okužb in novotvorb pri bolnikih, starejših od 65 let, večja kot pri

bolnikov, mlajših od 65 let. Ker je pojavnost okužb in novotvorb pri starostnikih na splošno večja, je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Avtoimunski procesi

Teoretično se pri zdravljenju z abataceptom lahko poveča tveganje za avtoimunske procese pri odraslih in otrocih, na primer poslabšanje multiple skleroze. V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri zdravljenju z abataceptom tvorba avtoprotiteles, kot so protitjedna in anti-dsDNA protitelesa, ni bila večja kot pri placebo (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Testiranje glukoze v krvi

Zdravila za parenteralno uporabo, ki vsebujejo maltozo, lahko vplivajo na odčitke merjenja koncentracije krvnega sladkorja pri uporabi testnih lističev z glukoza dehidrogenaza pirolokinolinkinomom (GDH-PQQ). Sistemi za merjenje glukoze, ki temeljijo na GDH-PQQ, lahko reagirajo z maltozo, prisotno v zdravilu ORENCIA, kar ima za posledico lažno povečane odčitke koncentracije krvnega sladkorja na dan infundiranja. Bolnikom, ki potrebujejo merjenje koncentracije krvnega sladkorja, je treba svetovati, da naj med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA uporabljajo teste, ki ne reagirajo z maltozo, npr. testi na osnovi glukoza dehidrogenaza nikotin adenin dinukleotidne (GDH-NAD), glukoza oksidazne ali glukoza heksokinazne metode.

Bolniki na dieti z nadzorovanim vnosom natrija

To zdravilo vsebuje 34,5 mg natrija na največji odmerek 4 vialo (8,625 mg natrija na vialo), kar je enako 1,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacija z zaviralci TNF

Izkušenj z uporabo abatacepta v kombinaciji z zaviralci TNF je malo (glejte poglavje 5.1). Zaviralci TNF sicer niso vplivali na očistek abatacepta, vendar pa je bilo v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih število okužb in hudih okužb večje pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z abataceptom in zaviralci TNF, kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z zaviralci TNF. Sočasnega zdravljenja z abataceptom in zaviralcem TNF ne priporočamo.

Kombinacija z drugimi zdravili

Pri analizah populacijske farmakokinetike učinkov metotreksata, nesteroidnih protivnetnih zdravil in kortikosteroidov na očistek abatacepta niso odkrili (glejte poglavje 5.2).

Pri uporabi abatacepta v kombinaciji s sulfasalazinom, hidrosiklorokinomom ali leflunomidom niso odkrili pomembnejših težav z varnostjo.

Kombinacija z drugimi zdravili, ki vplivajo na imunski sistem in s cepljenji

Pri sočasni uporabi abatacepta in bioloških imunosupresivnih ali imunomodulirajočih zdravil se učinki abatacepta na imunski sistem lahko okrepijo. Varnosti in učinkovitosti abatacepta v kombinaciji z anakinro ali rituksimabom zaradi nezadostnih podatkov ni bilo možno ovrednotiti (glejte poglavje 4.4).

Cepjenja

Bolnik med zdravljenjem z abataceptom ali v 3 mesecih po prekinitvi zdravljenja ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z oseb, ki so bile cepljene z živimi cepivi na bolnike, ki prejemajo abatacept, ni na voljo. Zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, vključno z abataceptom, lahko zmanjšajo učinkovitost nekaterih cepljenj (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Raziskovalne študije za oceno učinka abatacepta tako na protitelesni odziv na cepljenje pri zdravih osebah kot tudi protitelesni odziv na cepljenje proti gripi in pnevmokokom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so pokazale, da abatacept lahko zmanjša učinkovitost imunskega odziva, vendar pa ni pomembneje zavrnil sposobnosti za razvoj klinično pomembnega ali pozitivnega imunskega odziva.

Abatacept so vrednotili v odprti študiji pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli 23-valentno cepivo proti pnevmokokom. Po cepljenju proti pnevmokokom je bil zadosten imunski odziv, to je vsaj 2-kratno povečanje titrov protiteles proti pnevmokoknemu polisaharidnemu cepivu, dosežen pri 62 od 112 bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom.

Abatacept so vrednotili tudi v odprti študiji pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli trivalentno virusno cepivo proti sezonski gripi. Po cepljenju proti gripi je bil zadosten imunski odziv, to je vsaj 4-kratno povečanje titrov protiteles proti trivalentnemu cepivu proti gripi, dosežen pri 73 od 119 bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom in so bili v izhodišču brez titra zaščitnih protiteles.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost in ženske v rodni dobi

Ni zadostnih podatkov o uporabi abatacepta pri nosečnicah. Pri predkliničnih študijah vplivov na razvoj zarodka/plodu pri odmerkih, ki so bili na osnovi AUC do 29-krat večji od odmerka 10 mg/kg pri človeku, niso opazili neželenih učinkov. Pri študijah prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah so pri odmerkih, ki so bili na osnovi AUC 11-krat večji od odmerka 10 mg/kg pri človeku, opazili manjše spremembe imunske funkcije (glejte poglavje 5.3).

Zdravila ORENCIA ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z abataceptom. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka abatacepta.

Abatacept lahko skozi placento preide v serum dojenčkov, rojenim ženskam, ki so se med nosečnostjo zdravile z abataceptom. Pri teh dojenčkih se posledično lahko poveča tveganje za okužbo. Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni abataceptu, varnost cepljenja z živimi cepivi ni znana. Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni abataceptu, cepljenje z živimi cepivi ni priporočljivo 14 tednov po zadnji izpostavljenosti matere abataceptu med nosečnostjo.

Dojenje

Pri podganah so dokazali prisotnost abatacepta v mleku.

Ni znano, ali se abatacept izloča v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA in še do 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka abatacepta je treba prekiniti z dojenjem.

Plodnost

Formalne študije o možnih učinkih abatacepta na plodnost pri človeku niso bile izvedene.

Pri podganah abatacept ni imel neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Glede na mehanizem delovanja se domneva, da abatacept nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ORENCIA, poročali o omotici, kot o pogostem neželenem učinku, in o zmanjšani ostrini vida, kot o občasnem neželenem učinku. Če se pri bolniku pojavijo takšni simptomi, se je vožnji in upravljanju strojev potrebno izogniti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila pri revmatoidnem artritisu

Abatacept so raziskovali pri bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih (2.653 bolnikov je prejelo abatacept, 1.485 placebo).

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih abatacepta so o neželenih učinkih poročali pri 49,4 % bolnikov, ki so prejeli abatacept, in 45,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, so najpogosteje ($\geq 5\%$) poročali o glavobolu, slabosti in okužbah zgornjih dihal (vključno s sinuzitisom). Zaradi neželenih učinkov zdravljenja je bilo zdravljenje prekinjeno pri 3,0 % bolnikov, ki so prejeli abatacept in 2,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Povzetek varnostnega profila pri psoriaznem artritisu

Uporabo abatacepta so raziskovali pri bolnikih z aktivnim psoriaznim artritisom v dveh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih (341 bolnikov je prejelo abatacept, 253 bolnikov pa placebo) (glejte poglavje 5.1). Med 24-tedenskim, s placebom nadzorovanim obdobjem, je bil v večji študiji PsA-II delež bolnikov z neželenimi učinki v skupini, ki je prejela abatacept, podoben kot v skupini, ki je prejela placebo (15,5 % oziroma 11,4 %). Med 24-tedenskim, s placebom nadzorovanim obdobjem, v nobeni skupini zdravljenja ni bilo neželenih učinkov, ki bi se pojavili pri $\geq 2\%$. Celokupen varnostni profil je bil med študijama PsA-I in PsA-II primerljiv in skladen z varnostnim profilom pri revmatoidnem artritisu (preglednica 2).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 2 so neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in med spremljanjem zdravljenja po prihodu na trg, navedeni glede na organski sistem in pogostnosti, pri čemer so uporabljene naslednje kategorije: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki

Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba zgornjih dihal (vključno s traheitisom, nazofaringitisom in sinuzitisom)
	pogosti	okužba spodnjih dihal (vključno z bronhitisom), okužba sečil, okužbe z virusom herpes (vključno s herpesom simpleksom, herpesom ustne votline in žrela ter herpesom zostrom), pljučnica, gripa
	občasni	okužba zoba, onihomikoza, sepsa, mišično-skeletne okužbe, absces na koži, pielonefritis, rinitis, okužba ušesa
	redki	tuberkuloza, bakteriemija, okužbe v prebavilih, vnetna bolezen v medenični votlini
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	karcinom bazalnih celic, papilom kože
	redki	limfom, pljučni rak, karcinom ploščatih celic
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	trombocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost
Psihiatrične motnje	občasni	depresija, tesnoba, motnje spanja (vključno z nespečnostjo)
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, omotica
	občasni	migrena, parestezija
Očesne bolezni	občasni	konjunktivitis, suhe oči, zmanjšana ostrina vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	vertoglavica
Srčne bolezni	občasni	palpitacije, tahikardija, bradikardija
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zvišanje krvnega tlaka
	občasni	hipotenzija, navali vročine, vročinski oblivi, vaskulitis, znižanje krvnega tlaka

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti občasni	kašelj poslabšanje kronične obstruktivske pljučne bolezni, bronhospazem, piskanje, dispneja, stiskanje v žrelu
Bolezni prebavil	pogosti občasni	bolečine v trebuhu, driska, slabost, dispepsija, razjede v ustni votlini, aftozni stomatitis, bruhanje gastritis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	nenormalni izvidi testov jetrne funkcije (vključno z zvišanjem transaminaz)
Bolezni kože in podkožja	pogosti občasni	izpuščaj (vključno z dermatitisom) večja nagnjenost k modricam, suha koža, alopecija, srbenje, koprivnica, psoriaza, akne, rdečina, čezmerno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	bolečine v sklepih, bolečine v udih
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	amenoreja, menoragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti občasni	utrujenost, astenija gripi podobna bolezen, povečanje telesne mase

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, izvedenih z abataceptom, so o okužbah, ki bi lahko bile povezane z zdravljenjem, poročali pri 22,7 % bolnikov, ki so prejeli abatacept, in 20,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

O resnih okužbah, ki bi lahko bile povezane z zdravljenjem, so poročali pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli abatacept, in 1,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V skupinah, ki so prejemale abatacept in placebo, so bile vrste resnih okužb podobne (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so v dvojno slepih študijah prejeli abatacept, je stopnja pojavnosti (95 % interval zaupanja) resnih okužb znašala 3,0 (2,3; 3,8) na 100 bolnik-let, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 2,3 (1,5; 3,3) na 100 bolnik-let.

V kumulativnem obdobju se je v kliničnih preskušanjih 7.044 bolnikov z abataceptom zdravilo 20.510 bolnik-let. Stopnja pojavnosti resnih okužb je znašala 2,4 na 100 bolnik-let, stopnja letne pojavnosti pa je ostala stabilna.

Novotvorbe

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih so o novotvorbah poročali pri 1,2 % (31/2.653) bolnikov, ki so prejeli abatacept, in 0,9 % (14/1.485) bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri

bolnikih, ki so prejeli abatacept, je stopnja pojavnosti novotvorb znašala 1,3 (0,9; 1,9) na 100 bolnik-let, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 1,1 (0,6; 1,9) na 100 bolnik-let.

V kumulativnem obdobju se je 7.044 bolnikov z abataceptom zdravilo 21.011 bolnik-let (od katerih se jih je več kot 1.000 z abataceptom zdravilo več kot 5 let). Stopnja pojavnosti novotvorb je znašala 1,2 (1,1; 1,4) na 100 bolnik-let, stopnja letne pojavnosti pa je ostala stabilna.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila najpogostejša novotvorba nemelanomski kožni rak; 0,6 (0,3; 1,0) na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, 0,4 (0,1; 0,9) na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 0,5 (0,4; 0,6) na 100 bolnik-let v kumulativnem obdobju.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila najpogostejša oblika raka na organih rak pljuč; 0,17 (0,05; 0,43) na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, 0 pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 0,12 (0,08; 0,17) na 100 bolnik-let v kumulativnem obdobju. Najpogostejša hematološka oblika raka je bil limfom; 0,04 (0; 0,24) na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, 0 pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 0,06 (0,03; 0,1) na 100 bolnik-let v kumulativnem obdobju.

Neželeni učinki, povezani z infundiranjem

V sedmih združenih študijah intravenske uporabe (študije II, III, IV in V, glejte poglavje 5.1) so bili akutni učinki, povezani z infundiranjem (neželeni učinki, ki so se pojavili v 1 uri po začetku infundiranja), pogostejši pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (5,2 % za abatacept, 3,7 % za placebo). Pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, so najpogosteje (1–2 %) poročali o omotici.

Akutni neželeni učinki, povezani z infundiranjem, o katerih so poročali pri $> 0,1$ % in ≤ 1 % bolnikov, ki so prejeli abatacept, so vključevali kardiopulmonalne simptome, kot so hipotenzija, znižanje krvnega tlaka, tahikardija, bronhospazem in dispneja, drugi simptomi so vključevali mialgijo, navzeo, eritem, vročinske oblike, urtikarijo, preobčutljivost, srbenje, stiskanje v žrelu, neugodje v prsnem košu, mrzlico, ekstravazacijo na mestu infundiranja, bolečino na mestu infundiranja, oteklino na mestu infundiranja, reakcijo povezano z infundiranjem in izpuščaj. Večina teh neželenih učinkov je bila blagih do zmernih.

Pojavnost anafilaksije je med dvojno slepim in kumulativnim obdobjem ostala redka. O preobčutljivosti so poročali občasno. Druge reakcije, ki bi lahko bile povezane s preobčutljivostjo na zdravilo, kot so hipotenzija, urtikarija in dispneja, ter so se pojavile v 24 urah po infundiranju zdravila ORENCIA, so bile po pogostnosti občasne.

Zaradi akutnih neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, je bilo zdravljenje prekinjeno pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli abatacept in 0,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Neželeni učinki pri bolnikih s kronično obstruktivsko pljučno boleznijo (KOPB)

V študiji IV je 37 bolnikov s KOPB prejelo abatacept intravensko, 17 pa placebo. Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli abatacept, so bili neželeni učinki pogostejši kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (51,4 % v primerjavi s 47,1 %). Bolezni dihal so bile pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, pogostejše kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (10,8 % v primerjavi s 5,9 %), in so vključevale poslabšanje KOPB in dispnejo. Resni neželeni učinki so bili pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli abatacept, pogostejši kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (5,4 % v primerjavi z 0 %), vključevali so poslabšanje KOPB (1 od 37 bolnikov [2,7 %]) in bronhitis (1 od 37 bolnikov [2,7 %]).

Avtoimunski procesi

Pri zdravljenju z abataceptom tvorba avtoprotiteles, npr. protijedma in anti-dsDNA protitelesa, ni bila večja kot pri placebo.

Stopnja pojavnosti avtoimunskih bolezni je pri bolnikih, ki so med dvojno slepim obdobjem prejeli abatacept, znašala 8,8 (7,6; 10,1) na 100 bolnik-let izpostavljenosti, pri bolnikih, ki so prejeli

placebo pa 9,6 (7,9; 11,5) na 100 bolnik-let izpostavljenosti. V kumulativnem obdobju je stopnja pojavnosti pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, znašala 3,8 na 100 bolnik-let. Bolezni, povezane z avtoimunskimi procesi, razen raziskovane indikacije, o katerih so v kumulativnem obdobju poročali najpogosteje, so bile psoriaza, revmatoidni vozlič in Sjögrenov sindrom.

Imunogenost

Protitelesa proti molekuli abatacepta so z ELISA testi ugotavljali pri 3.985 bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so se z abataceptom zdravili do 8 let. Med zdravljenjem so se protitelesa proti abataceptu pojavila pri 187 od 3.877 bolnikov (4,8 %). Pri bolnikih, ki so bili na protitelesa proti abataceptu preiskani po prekinitvi zdravljenja z abataceptom (> 42 dni po prejemu zadnjega odmerka), so seropozitivnost ugotovili pri 103 od 1.888 bolnikov (5,5 %).

Vzorci s potrjenim vezalnim delovanjem za CTLA-4 so bili ovrednoteni na prisotnost nevtralizirajočih protiteles. Pomembna nevtralizirajoča aktivnost je bila ugotovljena pri 22 od 48 preiskanih bolnikov. Možen klinični pomen tvorbe nevtralizirajočih protiteles ni znan.

Med razvojem protiteles in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na splošno ni očitne povezave, vendar pa je število ovrednotenih bolnikov s protitelesi za navedbo definitivne ocene premajhno. Ker so analize imunogenosti specifične za zdravilo, primerjava med odstotki protiteles pri uporabi tega zdravila in uporabi drugih zdravil ni primerna.

Informacije o varnosti, povezane s farmakološko skupino

Abatacept je prvi selektivni modulator kostimulacije. Podatki o relativni varnosti v kliničnih preskušanjih v primerjavi z infliksimabom so povzeti v poglavju 5.1.

Pediatrična populacija

Uporabo abatacepta pri bolnikih s pJIA so raziskovali v dveh kliničnih preskušanjih (študija subkutane uporabe pri pJIA in študija intravenske uporabe pri pJIA). V študijo subkutane uporabe pri pJIA je bilo v kohorto bolnikov, starih od 2 do 5 let, vključenih 46 bolnikov, v kohorto bolnikov, starih od 6 do 17 let, pa 173 bolnikov. V študijo intravenske uporabe pri pJIA je bilo vključenih 190 bolnikov, starih od 6 do 17 let. Med prvimi 4 meseci odprtega obdobja študije je bil celokupen profil varnosti pri teh 409 bolnikih s pJIA podoben tistemu, opaženemu pri populaciji bolnikov z RA, z naslednjimi izjemami pri bolnikih s pJIA:

- Pogosti neželeni učinki: zvišana telesna temperatura
- Občasni neželeni učinki: hematurija, vnetje ušesa (srednjega in zunanjskega).

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Pri bolnikih s pJIA so bile okužbe najpogostejši sporočeni neželeni učinki. Vrste okužb so bile konsistentne s tistimi, pogosto opaženimi pri ambulantno zdravljenih pediatričnih populacijah. Med prvimi 4 meseci intravenskega in subkutanega zdravljenja z abataceptom so bili pri 409 bolnikih s pJIA najpogostejši neželeni učinki nazofaringitis (3,7 % bolnikov) in okužba zgornjih dihal (2,9 % bolnikov). Med uvodnimi 4 meseci zdravljenja z abataceptom so poročali o dveh resnih okužbah (norice in sepsa).

Neželeni učinki, povezani z infundiranjem

Od 190 bolnikov s pJIA, ki so se zdravili z zdravilom ORENCIA intravensko je bil en bolnik (0,5 %) izključen iz študije zaradi infuzijske reakcije, ki je vključevala bronhospazem in urtikarijo in ni neposredno sledila infundiranju zdravila. Pogostnost akutnih, z infundiranjem povezanih reakcij, je bila med obdobjem A študije 4 %, med obdobjem B 2 % in med obdobjem C 4 %. Akutne, z infundiranjem povezane reakcije, so bile po vrsti konsistentne z reakcijami pri odraslih.

Imunogenost

Protitelesa proti celotni molekuli abatacepta ali proti CTLA-4 delu abatacepta so pri bolnikih s pJIA po ponavljajočih se intravenskih odmerkih zdravila ORENCIA vrednotili z ELISA testi. Med zdravljenjem z abataceptom v obdobju A študije je bil delež seropozitivnosti 0,5 % (1/189), v obdobju B 13,0 % (7/54) in v obdobju C 12,8 % (19/148). Pri bolnikih v obdobju B, ki so bili naključno razporejeni na placebo (torej je bilo zdravljenje prekinjeno za do 6 mesecev), je bil delež seropozitivnosti 40,7 % (22/54). Protitelesa proti abataceptu so bila v glavnem prehodna in nizkih titrov. Kaže, da odsotnost sočasnega zdravljenja z metotreksatom (MTX) pri bolnikih, ki so v obdobju B študije prejeli placebo, ni bila povezana z večjim deležem seropozitivnosti. Prisotnost protiteles ni bila povezana niti s pojavom neželenih učinkov ali infuzijskih reakcij niti s spremembami učinkovitosti ali spremembami v serumskih koncentracijah abatacepta. Pri nobenem od 54 bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravilom ORENCIA med dvojno slepim obdobjem prekinjeno za do 6 mesecev, se po ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom ORENCIA ni pojavila infuzijska reakcija.

Dolgoročno podaljšano obdobje

Med podaljšanim obdobjem študij uporabe zdravila pri pJIA (20 mesecev v študiji s.c. uporabe pri pJIA in 5 let v študiji i.v. uporabe pri pJIA) je bil profil varnosti pri bolnikih s pJIA, starih od 6 do 17 let, primerljiv s tistim pri odraslih bolnikih. Pri enem bolniku je bila v podaljšanem obdobju študije i.v. uporabe pri pJIA ugotovljena multipla skleroza. Med 20-mesečnim podaljšanim obdobjem študije s.c. uporabe pri pJIA so v kohorti bolnikov, starih od 2 do 5 let, poročali o enem resnem neželenem učinku v obliki okužbe (absces na okončini).

Podatkov o dolgoročni varnosti v kohorti bolnikov s pJIA, starih od 2 do 5 let, je malo, vendar pa obstoječi dokazi ne kažejo na nobene nove varnostne zadržke pri tej mlajši pediatrični populaciji. Med 24-mesečnim kumulativnim obdobjem v študiji s.c. uporabe pri pJIA (4-mesečno kratkoročno obdobje in 20-mesečno podaljšano obdobje) so poročali o večji pogostnosti okužb v kohorti bolnikov, starih od 2 do 5 let (87,0 %), v primerjavi s kohorto bolnikov, starih od 6 do 17 let (68,2 %). To je bila predvsem posledica neresnih okužb zgornjih dihal v kohorti bolnikov, starih od 2 do 5 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Uporabljeni so bili odmerki do 50 mg/kg brez očitnih toksičnih učinkov. V primeru prevelikega odmerjanja priporočamo, da se bolnika nadzira glede pojava katerega koli znaka ali simptoma neželenih učinkov in uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA24

Abatacept je fuzijski protein, sestavljen iz zunajcelične domene s humanim citotoksičnim limfocitom T povezanega antigena 4 (CTLA-4 – human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), vezane na modificirani Fc del humanega imunoglobulina G1 (IgG1). Abatacept je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Mehanizem delovanja

Abatacept selektivno modulira ključni kostimulacijski signal, potreben za polno aktivacijo T limfocitne ekspresije CD28. Za polno aktivacijo limfocitov T sta potrebna dva signala antigen predstavljajočih celic: spoznava specifičnega antigena s T receptorsko celico (signal 1) in drugi, kostimulacijski signal. Glavna kostimulacijska pot vključuje vezavo CD80 in CD86 molekul na površino antigen predstavljajočih celic za CD28 receptor na limfocitih T (signal 2). Abatacept s specifično vezavo na CD80 in CD86 selektivno zavira to kostimulacijsko pot. Študije kažejo, da abatacept bolj vpliva na naivni T limfocitni odziv kot pa na spominski T limfocitni odziv.

Študije *in vitro* in na živalskih modelih kažejo, da abatacept modulira od limfocitov T odvisni protitelesni odziv in vnetje. Abatacept *in vitro* zmanjša aktivacijo humanih limfocitov T, kar se kaže z manjšo proliferacijo in produkcijo citokinov. Abatacept zmanjša T limfocitno produkcijo antigensko specifičnega TNF α , interferona- γ in interleukina-2.

Farmakodinamični učinki

Opazili so od odmerka odvisno zmanjšanje topnega receptorja za interleukin-2 v serumu, označevalca aktivacije limfocitov T; serumskega interleukina-6, produkta aktiviranih sinovijskih makrofagov in fibroblastom podobnih sinoviocitov pri revmatoidnem artritisu; revmatoidnega faktorja, avtoproteles, ki jih proizvajajo plazmatke in C-reaktivnega proteina, reaktanta akutne faze vnetja. Zmanjšale so se tudi serumske vrednosti matriks metaloproteinaze-3, ki povzroča poškodbe hrustanca in preoblikovanje tkiva. Opaženo je bilo tudi zmanjšanje serumskega TNF α .

Klinična učinkovitost in varnost pri odraslih z revmatoidnim artritisom

Učinkovitost in varnost intravenske uporabe abatacepta so vrednotili v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, diagnosticiranim po kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (ACR – American College of Rheumatology). V študije I, II, III, V in VI so bili vključeni bolniki, ki so ob randomizaciji imeli vsaj 12 občutljivih in 10 oteklih sklepov. Študija IV ni zahtevala specifičnega števila občutljivih ali oteklih sklepov.

V študijah I, II in V so učinkovitost in varnost abatacepta v primerjavi s placebom vrednotili pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat. Bolniki so še naprej prejeli stabilni odmerek metotreksata. V študiji V so raziskovali tudi varnost in učinkovitost abatacepta ali infliksimaba v primerjavi s placebom. V študiji III so učinkovitost in varnost abatacepta vrednotili pri bolnikih z nezadostnim odzivom na zaviralec TNF. Zdravljenje z zaviralcem TNF je bilo prekinjeno pred randomizacijo, uporaba drugih imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil pa je bila dovoljena. Študija IV je predvsem vrednotila varnost pri bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so potrebovali dodatno ukrepanje kljub trenutnemu zdravljenju z nebiološkimi in/ali biološkimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili. Uporaba vseh imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil se je po vključitvi nadaljevala. V študiji VI so učinkovitost in varnost abatacepta vrednotili pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z metotreksatom, in so bili pozitivni za revmatoidni faktor (RF – Rheumatoid Factor) in/ali za anti-ciklični citrulinski peptid 2 (anti-CCP2 – anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2) ter so imeli zgodnji, erozivni revmatoidni artritis (≤ 2 leti trajajoča bolezen). Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli abatacept in metotreksat ali metotreksat in placebo. V študiji SC-II so pri bolnikih z zmernim do močno aktivnim revmatoidnim artritisom (RA) in z nezadostnim odzivom na predhodno zdravljenje z metotreksatom (MTX) raziskovali učinkovitost in varnost abatacepta v primerjavi z adalimumabom, ki so ju bolniki prejeli subkutano brez polnilnega intravenskega odmerka ob osnovnem zdravljenju z MTX. V študiji SC-III so vrednotili subkutano uporabo abatacepta v kombinaciji z metotreksatom (MTX) ali abatacepta v monoterapiji v primerjavi z uporabo MTX v monoterapiji pri indukciji remisije po 12-mesečnem zdravljenju ter morebitno ohranitev remisije v času brez uporabe zdravila po popolni odtegnitvi zdravila, in sicer pri odraslih bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z MTX, z močno aktivnim zgodnjim revmatoidnim artritisom (povprečna vrednost DAS28-CRP 5,4; povprečna vrednost trajanja simptomov manj kot 6,7 meseca) s slabimi prognozičnimi dejavniki za hitro napredovanje bolezni (npr. protitelesa proti

citruliranemu proteinu [ACPA+], izmerjena z anti-CCP2 testom, in/ali RF+, izhodiščne erozije sklepa).

V študiji I so bili bolniki za 12 mesecev randomizirani na abatacept v odmerku 2 ali 10 mg/kg ali placebo. V študijah II, III, IV in VI so bili bolniki randomizirani tako, da so 12 mesecev (študije II, IV in VI) ali 6 mesecev (študija III) prejeli fiksni odmerek približno 10 mg/kg abatacepta ali placebo. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 60 kg, je bil odmerek abatacepta 500 mg, pri bolnikih s telesno maso od 60 do 100 kg 750 mg, pri bolnikih s telesno maso, večjo od 100 kg, pa 1.000 mg. V študiji V so bili bolniki randomizirani tako, da so 6 mesecev prejeli ta isti fiksni odmerek abatacepta, 3 mg/kg infliksimaba ali placebo. Študija V se je nadaljevala dodatnih 6 mesecev le v skupinah, ki so prejemale abatacept ali infliksimab.

V študijo I je bilo vključenih 339, v študijo II 638, v študijo III 389, v študijo IV 1.441, v študijo V 431, v študijo VI 509, v študijo SC-II 646 in v študijo SC-III 351 odraslih bolnikov.

Klinični odziv

ACR odziv

Odstotek odzivov ACR 20, 50 in 70 pri bolnikih, ki so prejeli abatacept v študiji II (bolniki z nezadostnim odzivom na metotreksat), študiji III (bolniki z nezadostnim odzivom na zaviralec TNF) in študiji VI (bolniki, ki se predhodno še niso zdravili z metotreksatom), je prikazan v preglednici 3.

Pri bolnikih, ki so v študijah II in III prejeli abatacept, so po aplikaciji prvega odmerka (15. dan) opazili statistično pomembno izboljšanje odziva ACR 20 v primerjavi s placebom. Izboljšanje je ostalo pomembno ves čas trajanja študij. V študiji VI so 29. dan opazili statistično pomembno izboljšanje odziva ACR 20 pri bolnikih, ki so se zdravili z abataceptom v kombinaciji z metotreksatom v primerjavi z bolniki, ki so prejeli metotreksat in placebo. Odziv se je ohranil ves čas trajanja študije. V študiji II je bil pri 43 % bolnikov, ki niso dosegli odziva ACR 20 po 6 mesecih, odziv ACR 20 dosežen po 12 mesecih.

Preglednica 3: Klinični odzivi v nadzorovanih preskušanjih

	Odstotek bolnikov					
	Brez predhodnega zdravljenja z MTX		Nezadosten odziv na MTX		Nezadosten odziv na zaviralec TNF	
	Študija VI		Študija II		Študija III	
Obseg odziva	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 256	Placebo +DMARDs ^b n = 133
ACR 20						
15. dan	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %
3. mesec	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %
6. mesec	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %
12. mesec	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d
ACR 50						
3. mesec	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %
6. mesec	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %
12. mesec	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d

Odstotek bolnikov						
	Brez predhodnega zdravljenja z MTX		Nezadosten odziv na MTX		Nezadosten odziv na zaviralec TNF	
	Študija VI		Študija II		Študija III	
Obseg odziva	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 256	Placebo +DMARDs ^b n = 133
ACR 70						
3. mesec	19 % [†]	10 %	13 % ^{***}	3 %	6 % ^{††}	1 %
6. mesec	32 % [†]	20 %	20 % ^{***}	7 %	10 % ^{**}	2 %
12. mesec	43 % [‡]	27 %	29 % ^{***}	6 %	NA ^d	NA ^d
Večji klinični odziv^c	27 % [‡]	12 %	14 % ^{***}	2 %	NA ^d	NA ^d
DAS28-CRP remisija^e						
6. mesec	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA
12. mesec	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept v primerjavi s placebom.

** p < 0,01, abatacept v primerjavi s placebom.

*** p < 0,001, abatacept v primerjavi s placebom.

† p < 0,01, abatacept in MTX v primerjavi z MTX in placebom.

‡ p < 0,001, abatacept in MTX v primerjavi z MTX in placebom.

†† p < 0,05, abatacept in MTX v primerjavi z MTX in placebom.

^a Fiksni odmerek približno 10 mg/kg (glejte poglavje 4.2).

^b Sočasna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs) so vključevala enega ali več naslednjih: metotreksat, klorokin/hidroksiklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, zlato in anakinro.

^c Večji klinični odziv je definiran kot dosežen odziv ACR 70, ki je trajal neprekinjeno 6 mesecev.

^d Po 6 mesecih so imeli bolniki možnost vključitve v odprto študijo.

^e DAS28-CRP remisija je opredeljena kot ocena DAS28-CRP < 2,6

Trajanje in ohranitev odzivov ACR 20, 50 in 70 so v odprtem podaljškju študije I spremljali 7 let zdravljenja z abataceptom, v odprtem podaljškju študije II 5 let zdravljenja z abataceptom, v odprtem podaljškju študije III 5 let zdravljenja z abataceptom in v odprtem podaljškju študije VI 2 leti zdravljenja z abataceptom. V študiji I je bil odziv ACR po 7 letih ovrednoten pri 43 bolnikih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 72 % bolnikov, odziv ACR 50 pri 58 % bolnikov in odziv ACR 70 pri 44 % bolnikov. V študiji II je bil odziv ACR po 5 letih ovrednoten pri 270 bolnikih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 84 % bolnikov, odziv ACR 50 pri 61 % bolnikov in odziv ACR 70 pri 40 % bolnikov. V študiji III je bil odziv ACR po 5 letih ovrednoten pri 91 bolnikih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 74 % bolnikov, odziv ACR 50 pri 51 % bolnikov in odziv ACR 70 pri 23 % bolnikov. V študiji VI je bil odziv ACR po 2 letih ovrednoten pri 232 bolnikih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 85 % bolnikov, odziv ACR 50 pri 74 % bolnikov in odziv ACR 70 pri 54 % bolnikov.

Pri drugih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki niso vključena v kriterije odziva ACR, npr. jutranja okorelost, so pri uporabi abatacepta opazili večje izboljšanje kot pri placebu.

DAS28 odziv

Aktivnost boleznii so vrednotili tudi na osnovi ocene aktivnosti boleznii 28 (Disease Activity Score 28). V študijah II, III, V in VI so opazili pomembno izboljšanje DAS v primerjavi s placebom ali primerjalnim zdravilom.

V študiji VI, v katero so bili vključeni le odrasli bolniki, je bila v prvem letu remisija, opredeljena z DAS28 (CRP) (ocena < 2,6), dosežena pri pomembno večjem deležu bolnikov v skupini, ki je

prejemala abatacept in metotreksat (41 %), kot v skupini, ki je prejemala metotreksat in placebo (23 %). V skupini, ki je prejemala abatacept, se je odziv po prvem letu ohranil tudi v drugem letu.

V podštudijo študije VI so bili vključeni bolniki, ki so glede na doseženo remisijo po 2 letih (DAS 28 sedimentacija eritrocitov < 2,6) in zdravljenje z abataceptom v študiji VI vsaj 1 leto, bili primerni za vključitev v podštudijo. Podštudija je vključevala 108 oseb, ki so bile randomizirane v razmerju 1 : 1, na dvojno slepi način, tako, da so prejemale abatacept v odmerku približno 10 mg/kg (ABA 10) ali 5 mg/kg (ABA 5). Po 1 letu zdravljenja je bilo vzdrževanje remisije ovrednoteno glede na povrnitev bolezni. Obdobje do povrnitve bolezni in delež bolnikov s povrnitvijo bolezni sta bila podobna v obeh skupinah.

Študija V: abatacept ali infliksimab v primerjavi s placebom

Pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat je bila izvedena randomizirana, dvojno slepa študija, ki je vrednotila varnost in učinkovitost abatacepta ali infliksimaba v primerjavi s placebom (študija V). Primarni cilj je bil srednja sprememba aktivnosti bolezni pri bolnikih, ki so prejemali abatacept v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo po 6 mesecih s kasnejšim dvojno slepim vrednotenjem varnosti in učinkovitosti abatacepta in infliksimaba po 12 mesecih. Po šestih mesecih je bilo v s placebom nadziranem delu preskušanja opaženo večje izboljšanje ($p < 0,001$) rezultata DAS28 pri abataceptu in infliksimabu kot pri placebu. V skupinah z abataceptom in infliksimabom so bili rezultati podobni. V študiji V so bili odzivi ACR konsistentni z rezultatom DAS28. Po 12-ih mesecih so pri abataceptu opazili nadaljnje izboljšanje. Po 6 mesecih je bila pojavnost okužb kot neželenega učinka v skupini z abataceptom 48,1 % (75), v skupini z infliksimabom 52,1 % (86) in v skupini s placebom 51,8 % (57). Pojavnost okužb kot resnega neželenega učinka je bila v skupini z abataceptom 1,3 % (2), v skupini z infliksimabom 4,2 % (7), v skupini s placebom pa 2,7 % (3). Po 12-ih mesecih je bila pojavnost okužb kot neželenega učinka v skupini z abataceptom 59,6 % (93) in v skupini z infliksimabom 68,5 % (113). Pojavnost okužbe kot resnega neželenega učinka je bila v skupini z abataceptom 1,9 % (3), v skupini z infliksimabom pa 8,5 % (14). Na osnovi odprtega obdobja študije so ocenili, da abatacept ohrani učinkovitost pri osebah, ki so bile izvorno randomizirane na abatacept, in učinkovitost odziva pri tistih osebah, pri katerih je bilo zdravljenje z abataceptom uvedeno po predhodnem zdravljenju z infliksimabom. Pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z abataceptom, se je zmanjšanje vrednosti povprečne ocene DAS28 od izhodišča do 365. dneva (-3,06) ohranilo do 729. dneva (-3,34). Pri bolnikih, ki so v začetku prejemali infliksimab in so nato prešli na zdravljenje z abataceptom, je zmanjšanje povprečne vrednosti DAS28 od izhodišča na 729. dan znašalo 3,29, na 365. dan pa 2,48.

Študija SC-II: abatacept v primerjavi z adalimumabom

Pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat je bila izvedena randomizirana, enojno slepa (raziskovalec) študija, ki je vrednotila neinferiornost varnosti in učinkovitosti tedenske subkutane (s.c.) uporabe abatacepta brez intravenskega (i.v.) polnilnega odmerka v primerjavi s subkutano uporabo adalimumaba vsak drugi teden, oboje skupaj z osnovnim zdravljenjem z metotreksatom (MTX) (študija SC-II). Primarni cilj je pokazal neinferiornost (vnaprej določena meja 12 %) odziva ACR 20 po 12 mesecih zdravljenja, ki je bil v skupini z abataceptom s.c. dosežen pri 64,8 % (206/318) bolnikov, v skupini z adalimumabom s.c. pa pri 63,4 % (208/328); razlika zdravljenja je bila 1,8 % [95 % interval zaupanja (IZ): 5,6; 9,2], odzivi v celotnem 24-mesečnem obdobju pa so bili primerljivi. Ustrezne vrednosti ACR 20 so bile po 24 mesecih v skupini z abataceptom s.c. dosežene pri 59,7 % (190/318) bolnikov, v skupini z adalimumabom s.c. pa pri 60,1 % (197/328) bolnikov. Ustrezne vrednosti ACR 50 in ACR 70 so bile po 12 mesecih in 24 mesecih konsistentne in podobne za abatacept in adalimumab. Prilagojena srednja razlika (standardna napaka; SN) DAS28-CRP od izhodišča do 24. meseca je v skupini z abataceptom s.c. znašala -2,35 (SN 0,08) [95 % IZ: -2,51; -2,19], v skupini z adalimumabom s.c. pa -2,33 (SN 0,08) [95 % IZ: -2,50; -2,17], spremembe tekom časa pa so bile podobne. Po 24 mesecih je 50,6 % (127/251) [95 % IZ: 44,4; 56,8] bolnikov v skupini z abataceptom in 53,3 % (130/244) [95 % IZ: 47,0; 59,5] bolnikov v skupini z adalimumabom doseglo DAS 28 < 2,6. Izboljšanje od izhodišča, ovrednoteno z vprašalnikom HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index), je bilo po 24 mesecih in tekom časa pri abataceptu s.c. in adalimumabu s.c. prav tako podobno.

Varnost in strukturne poškodbe so ovrednotili po enem in dveh letih. V 24-mesečnem obdobju je bil celokupen varnostni profil glede na neželene učinke podoben med obema skupinama. V 24 mesecih so o neželenih učinkih poročali pri 41,5 % (132/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom, in 50 % (164/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom. O resnih neželenih učinkih so poročali pri 3,5 % (11/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom, in 6,1 % (20/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom. V 24 mesecih je bilo zdravljenje prekinjeno pri 20,8 % (66/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom, in 25,3 % (83/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom.

V študiji SC-II so o resnih okužbah poročali pri 3,8 % (12/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom s.c. tedensko, vendar pa zdravljenja zaradi resne okužbe ni bilo treba prekiniti pri nobenem od teh bolnikov, in pri 5,8 % (19/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom s.c. vsak drugi teden, zdravljenje pa je bilo v 24-mesečnem obdobju treba prekiniti pri 9 bolnikih z resno okužbo.

Pogostnost reakcij na mestu injiciranja v 12 mesecih je pri uporabi abatacepta s.c. bila 3,8 % (12/318), pri uporabi adalimumaba s.c. pa 9,1 % (30/328) ($p = 0,006$), v 24 mesecih pa je pri uporabi abatacepta s.c. bila 4,1 % (13/318), pri uporabi adalimumaba s.c. pa 10,4 % (34/328). V 2-letnem obdobju študije so pri 3,8 % (12/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom s.c., in 1,5 % (5/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom s.c., poročali o avtoimunskih boleznih blage do zmerne jakosti (npr. psoriza, Raynaudov fenomen, nodozni eritem).

Študija SC-III: Indukcija remisije pri bolnikih z RA, ki se še niso zdravili z metotreksatom

V randomizirani, dvojno slepi študiji so vrednotili subkutano (s.c.) uporabo abatacepta v kombinaciji z metotreksatom (abatacept + MTX), subkutano uporabo abatacepta v monoterapiji ali uporabo metotreksata v monoterapiji (skupina z MTX) pri indukciji remisije po 12-mesečnem zdravljenju in ohranitev remisije v času brez uporabe zdravila po popolni odtegnitvi zdravila pri odraslih bolnikih z močno aktivnim zgodnjim revmatoidnim artritisom s slabimi prognostičnimi dejavniki, ki se predhodno še niso zdravili z MTX. Pri popolni odtegnitvi zdravila je pri večini bolnikov v vseh skupinah zdravljenja (abatacept z metotreksatom, samo abatacept ali samo metotreksat) prišlo do izgube remisije (povrnitev aktivnosti bolezni) (preglednica 4).

Preglednica 4: Deleži remisije na koncu zdravljenja z zdravilom in faze odtegnitve zdravila v študiji SC-III

Število bolnikov	Abatacept s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Delež randomiziranih bolnikov z indukcijo remisije po 12 mesecih zdravljenja			
DAS28-remisija ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi z MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
P vrednost	0,010	N/A	N/A
SDAI klinična remisija ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Ocenjena razlika (95 % IZ) v primerjavi z MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boolean klinična remisija	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Ocenjena razlika (95 % IZ) v primerjavi z MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Delež randomiziranih bolnikov v remisiji v 12. mesecu in v 18. mesecu (6 mesecev popolne odtegnitve zdravila)			
DAS28-remisija ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi z MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
P vrednost	0,045	N/A	N/A

^a DAS28 opredeljena remisija (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI kriterij (SDAI ≤ 3,3)

V študiji SC-III so bili varnostni profili v treh skupinah zdravljenja (abatacept + MTX, monoterapija z abataceptom, skupina z MTX) na splošno podobni. Med 12-mesečnim obdobjem zdravljenja so o neželenih učinkih poročali pri 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) oziroma 44,0 % (51/116) bolnikov, ki so se zdravili v teh treh skupinah, o resnih neželenih učinkih pa pri 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) oziroma 0,9 % (1/116) zdravljenih bolnikov. O resnih okužbah so poročali pri 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) in 0 % (0/116) bolnikov.

Radiografski odziv

Strukturne poškodbe sklepa so vrednotili radiološko med dveletnim obdobjem v študiji II in v študiji VI. Rezultate so vrednotili na osnovi skupne Sharpove ocene, modificirane po Genantu (TSS – Genant-modified total Sharp score) in njenih komponent, ocene erozije in ocene zožitve sklepne špranje (JSN – joint space narrowing).

V študiji II je bila srednja izhodiščna vrednost TSS pri bolnikih, ki so prejeli abatacept 31,7, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 33,4. Zmanjšanje obsega napredovanja strukturnih poškodb z abataceptom/metotreksatom v primerjavi s placebo/metotreksatom po 12 mesecih zdravljenja je prikazano v preglednici 5. Pri bolnikih, ki so bili randomizirani na abatacept, je bil obseg napredovanja strukturnih poškodb v drugem letu pomembno manjši kot v prvem letu ($p < 0,0001$). Vse osebe, ki so bile po enem letu dvojno slepega zdravljenja vključene v dolgoročno podaljšano fazo študije, so prejemale abatacept. Radiografsko napredovanje je bilo ovrednoteno med 5-letnim zdravljenjem. Podatki so bili analizirani z opazovalno analizo na osnovi povprečne spremembe v skupni oceni od predhodnega letnega obiska. Pri bolnikih, ki so bili prvotno randomizirani na abatacept in MTX so bile povprečne spremembe od 1. do 2. leta 0,41 ($n = 290$), od 2. do 3. leta 0,37 ($n = 293$), od 3. do 4. leta 0,34 ($n = 290$), od 4. do 5. leta pa 0,26 ($n = 233$). Pri bolnikih, ki so bili prvotno randomizirani na placebo in MTX so bile povprečne spremembe od 1. do 2. leta 0,74 ($n = 130$), od 2. do 3. leta 0,68 ($n = 130$), od 3. do 4. leta 0,43 ($n = 128$) in od 4. do 5. leta 0,29 ($n = 114$).

Preglednica 5: Srednje vrednosti radiografskih sprememb med 12 meseci v študiji II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-vrednost ^a
Skupna Sharpova ocena	1,21	2,32	0,012
Ocena erozije	0,63	1,14	0,029
Ocena zožitve sklepne špranje	0,58	1,18	0,009

^a Na osnovi neparametrične analize.

V študiji VI je bila povprečna sprememba vrednosti TSS po 12 mesecih signifikantno manjša pri bolnikih, ki so se zdravili z abataceptom in metotreksatom, kot pri bolnikih, ki so prejeli metotreksat in placebo. Po 12 mesecih 61 % (148/242) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom in metotreksatom, in 53 % (128/242) bolnikov, ki so se zdravili z metotreksatom in placebo, ni imelo progresije (TSS ≤ 0). Pri bolnikih, ki so kontinuirano prejeli abatacept in metotreksat (24 mesecev) je bila progresija strukturnih poškodb manjša kot pri bolnikih, ki so v začetku prejeli metotreksat in placebo (12 mesecev) in so nato za naslednjih 12 mesecev prešli na zdravljenje z abataceptom in metotreksatom. Med bolniki, ki so bili vključeni v odprto 12-mesečno obdobje do napredovanja bolezni ni prišlo pri 59 % (125/213) bolnikov, ki so kontinuirano prejeli abatacept in metotreksat, in pri 48 % (92/192) bolnikov, ki so v začetku prejeli metotreksat in so nato prešli na kombinirano zdravljenje z abataceptom.

V študiji SC-III so strukturne poškodbe sklepa ocenili z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI). V skupini, ki je prejela abatacept + MTX, so strukturne poškodbe manj napredovale kot v skupini z

MTX, na kar kaže povprečna razlika zdravljenja med skupino, ki je prejela abatacept + MTX v primerjavi s skupino z MTX (preglednica 6).

Preglednica 6: MRI ocena strukturnih in vnetnih sprememb v študiji SC-III

Povprečna razlika zdravljenja med abatacept s.c.+MTX v primerjavi z MTX v 12. mesecu (95 % IZ)*

MRI ocena erozije	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI ocena osteitisa/edema kostnine	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI ocena sinovitisa	-1,60 (-2,42; -0,78)

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

Odziv v obliki fizične funkcije

Izboljšanje fizične funkcije je bilo v študijah II, III, IV, V in VI ovrednoteno z indeksom nezmožnosti na osnovi vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index), v študiji I pa z modificiranim indeksom HAQ-DI. Rezultati iz študij II, III in VI so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7: Izboljšanje fizične funkcije v nadzorovanih kliničnih preskušanjih

Indeks nezmožnosti HAQ ^c	Brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom		Nezadosten odziv na metotreksat		Nezadosten odziv na zaviralec TNF	
	Študija VI		Študija II		Študija III	
	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARDs ^b	Placebo +DMARDs ^b
Izhodišče (povprečje)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Povprečno izboljšanje od izhodišča						
6. mesec	0,85 (n = 250)	0,68 (n = 249)	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
12. mesec	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Odstotek bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem ^d						
6. mesec	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
12. mesec	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatacept v primerjavi s placebom.

† p < 0,05, abatacept in MTX v primerjavi z MTX in placebom

^a Fiksni odmerek približno 10 mg/kg (glejte poglavje 4.2).

^b Sočasna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs) so vključevala enega ali več naslednjih: metotreksat, klorokin/hidroksiklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, zlato in anakinro.

^c Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja; 0 = boljše, 3 = slabše; 20 vprašanj; 8 kategorij: oblačenje in nega, vstajanje, hranjenje, hoja, higiena, doseganje stvari, moč prijemanja in aktivnosti.

^d Zmanjšanje indeksa HAQ-DI za $\geq 0,3$ enote od izhodišča.

^e Po 6 mesecih so imeli bolniki možnost vključitve v odprto študijo.

V študiji II se je po 18 mesecih odziv ohranil pri 88 % bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem po 12 mesecih in po 24 mesecih pri 85 % bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem po 12 mesecih. Izboljšanje fizične funkcije med odprtim obdobjem študije I se je ohranilo 7 let, med odprtim obdobjem študije II 5 let, med odprtim obdobjem študije III 5 let in med odprtim obdobjem študije VI 2 leti.

V študiji SC-III je bil delež oseb z odzivom HAQ kot merilom klinično pomembnega izboljšanja fizične funkcije (zmanjšanje od izhodiščne ocene HAQ-DI za $\geq 0,3$) v 12. mesecu večji v skupini abatacept+ MTX v primerjavi s skupino z MTX (65,5 % v primerjavi s 44,0 %; razlika zdravljenja v primerjavi s skupino z MTX 21,6 % [95 % IZ: 8,3; 34,9]).

Z zdravstvenim stanjem povezani izidi in kvaliteta življenja

Z zdravstvenim stanjem povezana kvaliteta življenja je bila v študijah I, II in III ovrednotena s SF-36 vprašalnikom (SF-36 questionnaire) po 6 mesecih, v študijah I in II pa tudi po 12 mesecih. V teh študijah so v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, v skupini, ki je prejela abatacept, opazili klinično in statistično pomembno izboljšanje v vseh 8 domenah SF-36 (4 fizične domene: fizična funkcija, fizična vloga, telesna bolečina, splošno zdravstveno stanje in 4 duševne domene: vitalnost, socialna funkcija, čustvena vloga, duševno zdravje), kot tudi pri povzetku telesnih komponent in povzetku duševnih komponent. V študiji VI so po 12 mesecih v skupini, ki je prejela abatacept in metotreksat v primerjavi s skupino, ki je prejela metotreksat in placebo, opazili izboljšanje tako pri povzetku telesnih kot povzetku duševnih komponent. Izboljšanje se je ohranilo 2 leti.

Študija VII: Varnost abatacepta pri bolnikih z ali brez faze izpiranja po predhodnem zdravljenju z zaviralcem TNF

Odprta študija zdravljenja z abataceptom po osnovnem zdravljenju z nebiološkim imunomodulirajočim protirevmatičnim zdravilom (DMARD) je bila izvedena pri bolnikih z aktivnim RA brez zadostnega odziva po predhodnem (čas izpiranja vsaj 2 meseca; $n = 449$) ali trenutnem (brez obdobja izpiranja; $n = 597$) zdravljenju z zaviralcem TNF (študija VII). Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem TNF in bolnikih, ki so se z zaviralcem TNF zdravili neposredno pred vključitvijo v študijo, so bili primarni izid, pojavnost neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov, delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov in pogostnost resnih okužb med 6-mesečnim zdravljenjem podobni.

Klinična učinkovitost in varnost pri odraslih s psoriazним artritismom

Učinkovitost in varnost abatacepta so vrednotili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih (študiji PsA-I in PsA-II) pri odraslih bolnikih, starih 18 let in starejših. Bolniki so kljub predhodnemu zdravljenju z DMARD imeli aktivni PsA (≥ 3 otekli sklepi in ≥ 3 občutljivi sklepi) ter eno ustrezno psoriazno kožno spremembo s premerom vsaj 2 cm.

V študiji PsA-I je 170 bolnikov prejelo placebo ali abatacept intravensko, in sicer na 1., 15. in 29. dan, nato pa 24 tednov na vsakih 28 dni na dvojno slep način. Sledilo je odprto zdravljenje z abataceptom v odmerku 10 mg/kg intravensko vsakih 28 dni. Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli placebo ali abatacept v odmerku 3 mg/kg, 10 mg/kg, ali dva odmerka po 30 mg/kg. Sledilo je prejetje odmerka 10 mg/kg brez izključitve za 24 tednov, nato pa odprto zdravljenje z abataceptom v odmerku 10 mg/kg mesečno intravensko vsak mesec. Bolniki so med preskušanjem lahko sočasno prejeli stabilne odmerke metotreksata, nizke odmerke kortikosteroidov (v odmerkih, enakovrednih ≤ 10 mg prednizona) in/ali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

V študiji PsA-II so 424 bolnikov randomizirali v razmerju 1 : 1 na 24-tedensko dvojno slepo prejetje tedenskih subkutanih odmerkov placeba ali abatacepta (125 mg) brez polnilnega odmerka. Sledilo je odprto zdravljenje z abataceptom v odmerku 125 mg subkutano tedensko. Bolniki so med preskušanjem lahko prejeli stabilne odmerke metotreksata, sulfasalazina, leflunomida, hidrosiklorokina, nizke odmerke kortikosteroidov (v odmerkih, enakovrednih ≤ 10 mg prednizona) in/ali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID). Bolniki, pri katerih se število oteklih ali občutljivih sklepov od izhodišča do 16. tedna ni izboljšalo za vsaj 20 %, so prešli na odprto zdravljenje z abataceptom v odmerku 125 mg subkutano tedensko.

Primarni cilj obeh študij, študije PsA-I in študije PsA-II, je bil delež bolnikov z doseženim odzivom ACR 20 v 24. tednu (169. dan).

Klinični odziv

Znaki in simptomi

Odstotek bolnikov z doseženimi odzivi ACR 20, 50 ali 70 pri uporabi priporočenega odmerka abatacepta v študiji PsA-I (10 mg/kg intravensko) in študiji PsA-II (125 mg subkutano) je prikazan v preglednici 8 v nadaljevanju.

Preglednica 8: Delež bolnikov z odzivi ACR v 24. tednu v študijah PsA-I in PsA-II

	Študija PsA-I ^a			Študija PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N = 40	Placebo N = 42	Ocenjena razlika (95 % IZ)	Abatacept 125 mg s.c. N = 213	Placebo N = 211	Ocenjena razlika (95 % IZ)
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)

* $p < 0,05$ v primerjavi s placebom, p vrednosti za odziva ACR 50 in ACR 70 niso bile ovrednotene.

^a 37 % bolnikov se je predhodno zdravilo z zaviralcem TNF.

^b 61 % bolnikov se je predhodno zdravilo z zaviralcem TNF.

^c Bolniki, pri katerih se število občutljivih ali oteklih sklepov v 16. tednu ni zmanjšalo vsaj za 20 %, so izpolnili kriterije za izključitev in so bili obravnavani kot bolniki brez odziva.

V celotni študijski populaciji je bil v 24. tednu delež bolnikov z odzivom ACR 20 pomembno večji pri zdravljenju z abataceptom v odmerku 10 mg/kg intravensko v študiji PsA-I ali 125 mg subkutano v študiji PsA-II v primerjavi s placebom. V obeh študijah so bili večji odzivi ACR 20 opaženi pri uporabi abatacepta v primerjavi s placebom ne glede na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF. V manjši študiji PsA-I je odziv ACR 20 pri uporabi abatacepta v odmerku 10 mg/kg intravensko pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z zaviralcem TNF, znašal 55,6 %, pri uporabi placeba pa 20,0 %. Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem TNF, je pri uporabi abatacepta v odmerku 10 mg/kg intravensko odziv ACR 20 znašal 30,8 %, pri uporabi placeba pa 16,7 %. V študiji PsA-II je odziv ACR 20 pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z zaviralcem TNF, znašal 44,0 %, pri uporabi placeba pa 22,2 % (21,9 [8,3; 35,6], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem TNF, je odziv ACR 20 pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano znašal 36,4 %, pri uporabi placeba pa 22,3 % (14,0 [3,3; 24,8], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]).

V študiji PsA-II so večje odzive ACR 20 opazili pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano v primerjavi s placebom ne glede na sočasno nebiološko zdravljenje z DMARD. Odziv ACR 20 je pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki niso uporabljali nebioloških DMARD, znašal 27,3 % v primerjavi z 12,1 %, (15,15 [1,83; 28,47], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]), pri bolnikih, ki so uporabljali nebiološke DMARD, pa 44,9 % v

primerjavi s 26,9 %, (18,00 [7,20; 28,81], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). V študijah PsA-I in PsA-II so se klinični odzivi ohranili ali izboljševali do enega leta.

Struktumi odziv

V študiji PsA-II je bil delež bolnikov brez radiografsko evidentnega napredovanja (spremembe od izhodišča ≤ 0) glede na skupno PsA-modificirano oceno SHS na rentgenogramih v 24. tednu večji pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano (42,7 %) kot pri uporabi placeba (32,7 %) (10,0 [1,0; 19,1], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]).

Odziv v obliki fizične funkcije

V študiji PsA-I je v 24. tednu delež bolnikov z zmanjšanjem ocene HAQ-DI za $\geq 0,30$ od izhodišča pri uporabi abatacepta intravensko znašal 45,0 % v primerjavi z 19,0 % pri uporabi placeba (26,1 [6,8; 45,5], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). V študiji PsA-II je delež bolnikov z zmanjšanjem ocene HAQ-DI za najmanj $\geq 0,35$ od izhodišča pri uporabi abatacepta znašal 31,0 % v primerjavi s 23,7 % pri uporabi placeba (7,2 [-1,1; 15,6], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). V obeh študijah, študiji PsA-I in študiji PsA-II, se je pri nadaljevanju zdravljenja z abataceptom izboljšanje ocene HAQ-DI ohranilo ali še izboljševalo do 1 leta.

V 24-tedenskem dvojno slepem obdobju pomembnih sprememb v oceni PASI pri zdravljenju z abataceptom niso opazili. Bolniki, vključeni v dve študiji PsA, so imeli blago do zmerno psorizao. Mediana ocena PASI je v študiji PsA-I znašala 8,6, v študiji PsA-II pa 4,5. V študiji PsA-I je delež bolnikov z doseženim odzivom PASI 50 pri uporabi abatacepta znašal 28,6 % v primerjavi s 14,3 % pri uporabi placeba (14,3 [-15,3; 43,9], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]), delež bolnikov z doseženim odzivom PASI 75 pa je pri uporabi abatacepta znašal 14,3 % v primerjavi s 4,8 % pri uporabi placeba (9,5 [-13,0; 32,0], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). V študiji PsA-II je delež bolnikov z doseženim odzivom PASI 50 pri uporabi abatacepta znašal 26,7 % v primerjavi z 19,6 % pri uporabi placeba (7,3 [-2,2; 16,7], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]), delež bolnikov z doseženim odzivom PASI 75 pa je pri uporabi abatacepta znašal 16,4 % v primerjavi z 10,1 % pri uporabi placeba (6,4 [-1,3; 14,1], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]).

Pediatrična populacija s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

V študijo so bili vključeni otroci in mladostniki z zmernim do hudim aktivnim pJIA, stari od 6 do 17 let, z nezadostnim odzivom ali intoleranco na zdravljenje vsaj z enim od imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil, ki so lahko vključevala tudi biološka zdravila. Varnost in učinkovitost intravenske uporabe abatacepta so vrednotili v tridelni študiji. Obdobje A je bila 4-mesečna uvodna, odprta faza, zasnovana za indukcijo odziva ACR Pedi 30. Bolniki, ki so na koncu obdobja A dosegli odziv vsaj ACR Pedi 30, so bili randomizirani v dvojno slepo odtegnitveno fazo (obdobje B) in prejeli abatacept ali placebo 6 mesecev ali dokler se ni stanje pJIA poslabšalo kot je bilo določeno v študiji. Če bolniki niso bili izključeni iz študije zaradi varnostnih razlogov, so bili vsi bolniki, ki so dokončali obdobje B študije ali se jim je bolezen med obdobjem B študije poslabšala ter bolniki brez odziva na zdravljenje v obdobju A študije, vključeni v obdobje C, odprto podaljšano fazo študije, ki je vrednotila dolgotrajno varnost in učinkovitost.

V obdobju A so vsi bolniki prejeli abatacept v odmerku 10 mg/kg na 1., 15., 29., 57. in 85. dan in so bili nato ovrednoteni na 113. dan. Med obdobjem A je 74 % bolnikov prejelo metotreksat (srednji odmerek ob vstopu v študijo 13,2 mg/m²/teden). Med obdobjem A je abatacept kot samostojno zdravilo tako prejelo 26 % bolnikov. Od 190 bolnikov, ki so bili vključeni v študijo, se je 57 bolnikov (30 %) predhodno zdravilo z zaviralci TNF.

Bolniki z odzivom ACR Pedi 30 na koncu obdobja A so bili randomizirani v obdobje B, dvojno slepo, odtegnitveno fazo, in so 6 mesecev ali do poslabšanja JIA prejeli abatacept ali placebo.

Poslabšanje je bilo definirano kot:

- ≥ 30 % poslabšanje pri vsaj 3 od 6 ključnih spremenljivk pJIA

- ≥ 30 % izboljšanje pri ne več kot 1 od 6 ključnih spremenljivk pJIA
- če se je za definicijo poslabšanja uporabila globalna ocena zdravnika ali starša, je moralo biti prisotno poslabšanje za ≥ 2 cm (možno do 10 cm);
- če se je za definicijo poslabšanja uporabilo število aktivno prizadetih sklepov ali sklepov z omejeno gibljivostjo, je moralo biti prisotno poslabšanje pri ≥ 2 sklepih.

Bolniki, ki so bili vključeni v preskušanje, so bili v povprečju stari 12,4 let, bolezen pa je v povprečju trajala 4,4 leta. V izhodišču so imeli aktivno bolezen s srednjo vrednostjo aktivnega števila sklepov 16, srednjo vrednostjo števila sklepov z omejeno gibljivostjo 16, zvišano vrednost C reaktivnega proteina (CRP) (srednja vrednost 3,2 mg/dl) in zvišano vrednost sedimentacije eritrocitov (srednja vrednost 32 mm/uro). Podtipi pJIA ob začetku bolezni so bili: oligoartikularni (16 %), poliarartikularni (64 %; 20 % vseh je bilo pozitivnih na revmatoidni faktor) in sistemski (20 %).

Obdobje A študije je od 190 vključenih bolnikov končalo 170 bolnikov. Odziv ACR Pedi 30 je bil dosežen pri 65 % bolnikov (123/190). 122 bolnikov je bilo randomiziranih v obdobje B študije. Pri vseh raziskovanih podtipih pJIA in pri bolnikih, ki so prejeli metotreksat ali ne, so bili odzivi podobni. Od 133 bolnikov (70 %), ki se predhodno niso zdravili z zaviralci TNF, je bil odziv vsaj ACR Pedi 30 dosežen pri 101 bolniku (76 %). Od 57 bolnikov, ki so se predhodno zdravili z zaviralci TNF, je bil odziv vsaj ACR Pedi 30 dosežen pri 22 bolnikih (39 %).

Med obdobjem B študije je bil čas do poslabšanja bolezni pri bolnikih, ki so bili randomizirani na placebo, pomembno krajši kot pri bolnikih, ki so bili randomizirani na abatacept (primarni cilj, $p = 0,0002$; log-rank test). Med obdobjem B se je poslabšanje bolezni pojavilo pri pomembno večjem številu bolnikov, ki so prejeli placebo (33/62; 53 %), kot pri tistih, ki so ostali na abataceptu (12/60; 20 %; hi-kvadrat $p < 0,001$). Pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z abataceptom, je tveganje za poslabšanje bolezni znašalo manj kot eno tretjino tveganja pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ocena razmerja ogroženosti = 0,31; 95 % interval zaupanja 0,16; 0,59).

Večina bolnikov, ki je bila randomizirana v obdobju B, je bila vključena v obdobje C študije (58/60 bolnikov, ki so v obdobju B prejeli abatacept; 59/62 bolnikov, ki so v obdobju B prejeli placebo). V obdobje C študije je bilo vključenih tudi 36 od 47 bolnikov brez odziva v obdobju A študije ($n = 153$ vseh bolnikov).

Deleži odziva ob koncu obdobja A, ob koncu obdobja B in po 5 letih zdravljenja v obdobju C so povzeti v preglednici 9:

Preglednica 9: Delež (%) bolnikov s poliarartikularnim JIA z ACR odzivom ali neaktivno boleznijo

	konec obdobja A (113. dan)	konec obdobja B ^a (169. dan)		obdobje C ^b (1765. dan)		
	abatacept	abatacept	placebo	skupina z abataceptom v obdobju B	skupina s placebom v obdobju B	bolniki brez odziva v obdobju 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
neaktivna bolezen	ni bilo vrednoteno	31	10	52	33	31

^a Na 169. dan prenos opazene vrednosti naprej (LOCF – Last Observation Carried Forward) za bolnike, ki so se zdravili v obdobju C

^b opazene vrednosti

V obdobju C je bilo na 1765. dan vključenih 33 od 58 bolnikov, ki so v obdobju B prejeli abatacept, 30 od 59 bolnikov, ki so v obdobju B prejeli placebo, in 13 od 36 bolnikov brez odziva v obdobju A. Srednja vrednost trajanja zdravljenja z abataceptom v obdobju C je 1815 dni (razpon od 57 do 2.415 dni, skoraj 61 mesecev). Stodve (67 %) osebi sta se v obdobju C z abataceptom zdravili vsaj 1.080 dni (~ 36 mesecev). Vsi bolniki so se predhodno v odprtem obdobju A študije z abataceptom zdravili najmanj 4 mesece.

Pri bolnikih s pJIA so raziskovali tudi subkutano uporabo abatacepta, in sicer pri otrocih in mladostnikih z zmerno do hudo aktivnim pJIA, starih od 2 do 17 let, z nezadostnim odzivom ali intoleranco za vsaj enega od imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil, kar je lahko vključevalo tudi biološka zdravila. Varnost in učinkovitost abatacepta v študiji subkutane uporabe, ki še poteka, je konsistentna z rezultati študije intravenske uporabe abatacepta (za popoln opis študije in rezultate glejte poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila ORENCIA raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Revmatoidni artritis pri odraslih

Po ponavljajočih se intravenskih infuzijah (1., 15. in 30. dan in nato vsake 4 tedne), je farmakokinetika abatacepta pri bolnikih z revmatoidnim artritisom kazala z odmerkom proporcionalno povečevanje C_{max} in AUC v razponu odmerkov od 2 mg/kg do 10 mg/kg. Pri odmerku 10 mg/kg je bil srednji končni razpolovni čas 13,1 dni, gibal pa se je od 8 do 25 dni. Srednji volumen porazdelitve (V_{ss}) je bil 0,07 l/kg, gibal pa se je od 0,02 do 0,13 l/kg. Sistemski očistek je bil približno 0,22 ml/h/kg. Povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile približno 25 µg/ml, povprečne C_{max} koncentracije pa približno 290 µg/ml. Pri kontinuiranem ponavljajočem se zdravljenju z odmerkom 10 mg/kg v mesečnih intervalih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni prihajalo do sistemskega kopičenja abatacepta.

Analize populacijske farmakokinetike kažejo tendenco povečevanja očistka abatacepta s povečevanjem telesne mase. Starost in spol (korigirana na telesno maso) na očistek nista vplivala. Metotreksat, nesteroidna protivnetna zdravila, kortikosteroidi in zaviralci TNF niso vplivali na očistek abatacepta. Študije, ki bi ovrednotile vpliv okvare ledvic ali jeter na farmakokinetiko abatacepta, niso bile izvedene.

Psoriazni artritis pri odraslih

V študiji PsA-I so bili bolniki randomizirani na intravensko prejetje placeba ali abatacepta v odmerku 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) ali dva odmerka po 30 mg/kg, ki mu je sledil odmerek 10 mg/kg (30/10 mg/kg) na 1., 15. in 29. dan, nato pa na vsakih 28 dni. V tej študiji so bile koncentracije abatacepta v stanju dinamičnega ravnovesja odvisne od odmerka. Geometrijska sredina (CV%) C_{min} je na 169. dan pri režimu 3/3 mg/kg znašala 7,8 µg/ml (56,3 %), pri režimu 10/10 mg/kg 24,3 µg/ml (40,8%), pri režimu 30/10 mg/kg pa 26,6 µg/ml (39,0 %).

V študiji PsA-II, v kateri je sledila tedenska subkutana aplikacija abatacepta v odmerku 125 mg, je bilo stanje dinamičnega ravnovesja abatacepta doseženo na 57. dan z geometrijsko sredino (CV%) C_{min} , ki se je gibala od 22,3 µg/ml (54,2 %) na 57. dan do 25,6 µg/ml (47,7 %) na 169. dan.

V skladu s predhodno opaženimi rezultati pri bolnikih z RA, analize populacijske farmakokinetike abatacepta pri bolnikih s PsA kažejo, da obstaja tendenca k večjemu očistku (l/uro) abatacepta z naraščanjem telesne mase.

Pediatrična populacija

Na osnovi podatkov o serumski koncentraciji abatacepta pri bolnikih s pJIA, starih od 6 do 17 let, po intravenski aplikaciji abatacepta v odmerku 10 mg/kg, je analiza populacijske farmakokinetike

pokazala, da je vrednost ocenjenega očistka abatacepta, po normalizaciji na izhodiščno telesno maso, pri bolnikih s pJIA večja (0,4 ml/uro/kg za otroke s telesno maso 40 kg) kot pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri otrocih s telesno maso 40 kg, je tipična ocenjena vrednost za volumen porazdelitve znašala 0,12 l/kg, za razpolovni čas izločanja pa 11,4 dni. Zaradi večjega na telesno maso normaliziranega očistka in volumna porazdelitve, so bile predvidene in opažene vrednosti sistemske izpostavljenosti abataceptu pri bolnikih s pJIA manjše od tistih pri odraslih. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 40 kg, je povprečna vrednost opažene najvišje koncentracije znašala 204 µg/ml (razpon 66 do 595 µg/ml), povprečna vrednost opažene najnižje koncentracije pa 10,6 µg/ml (razpon 0,15 do 44,2 µg/ml). Pri bolnikih s telesno maso 40 kg ali več je povprečna vrednost opažene najvišje koncentracije znašala 229 µg/ml (razpon 58 do 700 µg/ml), povprečna vrednost opažene najnižje koncentracije pa 13,1 µg/ml (razpon 0,34 do 44,6 µg/ml).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri številnih *in vitro* študijah mutagenega ali klastogenega delovanja abatacepta niso opazili. V študijah kancerogenega potenciala so pri miših opazili večjo pojavnost limfomov in tumorjev mlečne žleze (pri samicah). Večja pojavnost limfomov in tumorjev mlečne žleze pri miših, ki so prejemale abatacept, je lahko povezana z zmanjšanim nadzorom virusa mišje levkemije in virusa mišjega tumorja mlečne žleze (mouse mammary tumour virus) v prisotnosti dolgotrajne imunomodulacije. Pri enoletni študiji toksičnosti na opicah *cinomolgus* niso odkrili pomembnejšega toksičnega delovanja abatacepta. Reverzibilni farmakološki učinki so obsegali minimalno prehodno zmanjšanje koncentracije serumskih IgG in minimalno do hudo izgubo germinalnih limfatičnih centrov v vranici in/ali bezgavkah. V časovnem okviru študije niso opazili znakov limfomov ali preneoplastičnih morfoloških sprememb, kljub prisotnosti limfokriptovirusa, ki pri imunsko oslabljenih opicah dokazano povzroča tovrstne spremembe. Pomen teh ugotovitev za klinično uporabo abatacepta ni znan.

Pri podganah abatacept ni imel neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic. Študije vplivov na razvoj zarodka/plodu so bile izvedene na miših, podganah in kuncih, z odmerki, ki so bili 20- do 30-krat večji od odmerka 10 mg/kg pri človeku. Pri potomcih niso opazili neželenih učinkov. Pri podganah in kuncih je bila izpostavljenost abataceptu na osnovi AUC do 29-krat večja od izpostavljenosti človeka pri odmerku 10 mg/kg. Pri podganah in kuncih je bilo dokazano, da abatacept prehaja preko placent. V študijah vplivov abatacepta na prenatalni in postnatalni razvoj pri mladičih podgan, ki so prejemale abatacept v odmerkih do 45 mg/kg, kar je na osnovi AUC 3-krat večja izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri odmerku 10 mg/kg, niso opazili neželenih učinkov. Pri odmerku 200 mg/kg, kar je na osnovi AUC 11-krat večja izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri odmerku 10 mg/kg, so opazili omejene spremembe imunske funkcije (9-kratno povečanje srednjega T-celičnega protitelesnega odziva pri mladičih ženskega spola in vnetje ščitnice pri 1 mladiču ženskega spola od 10 mladičev moškega in 10 mladičev ženskega spola, pri katerih je bil ta odmerek ovrednoten).

Predklinične študije, relevantne za uporabo zdravila pri pediatrični populaciji

Študije pri podganah, ki so bile izpostavljene abataceptu, so pokazale nepravilnosti imunskega sistema, vključno z manjšo incidenco okužb, ki so povzročile pogine (mladiči podgan). Poleg tega so tako pri mladičih kot odraslih podganah, ki so bile izpostavljene abataceptu, pogosto opažali vnetja ščitnice in trebušne slinavke. Zdi se, da so bili mladiči podgan bolj dovzetni za limfocitna vnetja ščitnice. Pri študijah pri odraslih miših in opicah o takih ugotovitvah ne poročajo. Možno je, da je večja dovzetnost za oportunistične okužbe, opažena pri mladičih podgan, povezana z izpostavljenostjo abataceptu pred razvojem spominskega odziva. Pomen teh rezultatov za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

maltoza
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Zdravila ORENCIA se ne sme infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije.

Zdravila ORENCIA se NE sme uporabljati v injekcijskih brizgah s silikonom (glejte poglavje 6.6).

6.3 Rok uporabnosti

Zaprta viala

3 leta

Po rekonstituciji

Dokazano je bilo, da je zdravilo kemično in fizikalno stabilno 24 ur, če se ga shranjuje pri temperaturi od 2°C – 8°C. Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino razredčiti takoj po rekonstituciji.

Po redčenju

Dokazano je bilo, da je razredčena raztopina za infundiranje kemično in fizikalno stabilna 24 ur, če se jo shranjuje pri temperaturi od 2°C – 8°C in je bila razredčena takoj po rekonstituciji. Z mikrobiološkega stališča je bolje zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (15 ml iz stekla tipa 1) z zamaškom (halobutilna guma) in dvižno zaporko (aluminij).

Pakiranje z 1 vialo in 1 injekcijsko brizgo brez silikona (polietilen), in skupno pakiranje, ki vsebuje 2 viali in 2 injekcijski brizgi brez silikona ali 3 viale in 3 injekcijske brizge brez silikona (2 ali 3 pakiranja po 1).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucijo in redčenje je treba izvesti v skladu s pravili dobre prakse. Še posebej je treba poskrbeti za aseptične pogoje.

Rekonstitucija

1. Določite odmerek in potrebno število vial zdravila ORENCIA (glejte poglavje 4.2).

2. V aseptičnih pogojih vsako vialo rekonstituirajte z 10 ml vode za injekcije. Pri tem uporabite **injekcijsko brizgo za enkratno uporabo, ki ne vsebuje silikona in je priložena vsaki viali** (glejte poglavje 6.2) in injekcijsko iglo velikosti 18–21.
- Z vrha vialo odstranite dvižno zaporko in vrh obrišite z alkoholnim tamponom.
 - Iglo injekcijske brizge zabodite v vialo skozi sredino gumijastega zamaška in curek vode za injekcije usmerite v stekleno steno vialo.
 - Če v viali ni vakuuma, vialo ne uporabljajte.
 - Po injiciranju 10 ml vode za injekcije v vialo, odstranite injekcijsko brizgo in iglo.
 - Da bi bilo penjenje raztopine zdravila ORENCIA čim manjše, vialo nežno obračajte, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. **Ne tresite.** Izogibajte se dolgotrajnemu ali močnemu tresenju.
 - Ko se prašek popolnoma raztopi, s pomočjo injekcijske igle iz vialo odstranite vso morebiti prisotno peno.
 - Rekonstituirana raztopina mora biti bistra in brezbarvna do svetlorumena. Če opazite motne delce, drugačno obarvanje ali tujke, raztopine ne uporabljajte.

Redčenje

3. Takoj po rekonstituciji morate koncentrat nadalje razredčiti do 100 ml z 0,9 % raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje.
- Iz 100-ml infuzijske vreče ali steklenice odstranite volumen 0,9 % raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje, ki je enak volumnu vial po rekonstituciji.
 - V infuzijsko vrečo ali steklenico iz vsake vialo počasi dodajte rekonstituirano raztopino zdravila ORENCIA. Pri tem uporabite isto **injekcijsko brizgo za enkratno uporabo, ki ne vsebuje silikona in je priložena vsaki viali.**
 - Nežno premešajte. Končna koncentracija abatacepta v vrečki ali steklenici je odvisna od količine dodane učinkovine, vendar pa ne sme biti večja od 10 mg/ml.
 - Neuporabljeno vsebino vialo morate nemudoma zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.
4. Če sta rekonstitucija in redčenje izvedena v aseptičnih pogojih, se ORENCIA raztopino za infundiranje lahko uporabi takoj ali v 24 urah, če se jo shrani pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Pred infundiranjem morate ORENCIA raztopino pregledati glede prisotnosti delcev ali spremembe barve. Če opazite kakršne koli delce ali spremembo barve, raztopino zavrzite.
- Neuporabljene vsebine raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/07/389/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. maj 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 21. maj 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ORENCIA 87,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

ORENCIA 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg abatacepta v 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 87,5 mg abatacepta v 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 125 mg abatacepta v enem ml.

Abatacept je fuzijski protein, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina z vrednostjo pH od 6,8 do 7,4.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo ORENCIA je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa (RA) pri odraslih bolnikih z nezadostnim odzivom na predhodno zdravljenje z enim ali več zdravili iz skupine imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs), vključno z metotreksatom (MTX) ali zaviralcem tumorje nekrotizirajočega faktorja-alfa (TNF – alpha-tumour necrosis factor-alpha inhibitor).
- zdravljenje močno aktivne in progresivne bolezni pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki se predhodno še niso zdravili z metotreksatom.

Dokazano je bilo, da kombinirano zdravljenje z abataceptom in metotreksatom zmanjša napredovanje poškodb sklepov in izboljša fizično funkcijo.

Psoriazni artritis

Zdravilo ORENCIA je, samo ali v kombinaciji z metotreksatom (MTX), indicirano za zdravljenje aktivnega psoriaznega artritisa (PsA) pri odraslih bolnikih z nezadostnim odzivom na predhodno

zdravljenje z DMARD, vključno z MTX, pri katerih dodatno sistemsko zdravljenje psoriaznih kožnih sprememb ni potrebno.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo ORENCIA je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa (pJIA) pri pediatričnih bolnikih, starih 2 leti in starejših, z nezadostnim odzivom na predhodno zdravljenje z DMARD.

Zdravilo ORENCIA se lahko uporablja v monoterapiji v primeru intolerance za metotreksat, ali če zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa.

Če v 6 mesecih po začetku zdravljenja z abataceptom ni odziva, je treba presoditi o nadaljevanju zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Odrasli

Subkutano (s.c.) zdravljenje z zdravilom ORENCIA se lahko uvede z intravenskim (i.v.) polnilnim odmerkom ali brez njega. Zdravilo ORENCIA za subkutano uporabo je treba uporabljati tedensko v odmerku 125 mg abatacepta v obliki subkutane injekcije, ne glede na telesno maso (glejte poglavje 5.1). Če se zdravljenje uvede z enkratno i.v. infuzijo (i.v. polnilni odmerek pred nadaljnjo s.c. uporabo zdravila), je prvi 125-mg subkutani odmerek abatacepta treba aplicirati isti dan kot i.v. odmerek, nato pa sledijo subkutane injekcije abatacepta v odmerku 125 mg enkrat na teden (za odmerjanje intravenskega polnilnega odmerka glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila ORENCIA 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje).

Bolniki, ki bodo z intravenskega zdravljenja z abataceptom prešli na subkutano zdravljenje, morajo prvi subkutani odmerek prejeti namesto naslednjega predvidenega intravenskega odmerka.

Pri uporabi skupaj z drugimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (DMARDs – disease – modifying anti-rheumatic drugs), kortikosteroidi, salicilati, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs) ali analgetiki odmerka ni treba prilagoditi.

Psoriazni artritis

Odrasli

Zdravilo ORENCIA je treba uporabljati tedensko v odmerku 125 mg v obliki subkutane (s.c.) injekcije. Uporaba intravenskega (i.v.) polnilnega odmerka ni potrebna.

Bolniki, ki bodo z intravenskega zdravljenja z zdravilom ORENCIA prešli na subkutano zdravljenje, morajo prvi subkutani odmerek prejeti namesto naslednjega predvidenega intravenskega odmerka.

Pediatrična populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Priporočeni tedenski odmerek zdravila ORENCIA raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi pri bolnikih, starih od 2 do 17 let, s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom je treba

uvesti brez intravenskega polnilnega odmerka, odmerjanje pa temelji na telesni masi, kot je prikazano v preglednici v nadaljevanju:

Preglednica 1: Tedenski odmerek zdravila ORENCIA

Telesna masa bolnika	Odmerek
10 kg do manj kot 25 kg	50 mg
25 kg do manj kot 50 kg	87,5 mg
50 kg ali več	125 mg

Bolniki, ki bodo z intravenskega zdravljenja z abataceptom prešli na subkutano zdravljenje, morajo prvi subkutani odmerek prejeti namesto naslednjega predvidenega intravenskega odmerka.

Za zdravljenje pJIA pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let in starejših, je zdravilo ORENCIA na voljo v obliki praška za koncentrat za raztopino za infundiranje za intravensko uporabo (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila ORENCIA prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje).

Pozabljeni odmerek

Če si je bolnik pozabil injicirati abatacept in od predvidenega dneva ni minilo več kot tri dni, si mora pozabljeni odmerek injicirati takoj, nato pa naj nadaljuje z uporabo zdravila po prvotni tedenski shemi. Če je od predvidenega dneva injiciranja minilo več kot tri dni, mora o dajanju naslednjega odmerka zdravila presoditi zdravnik (na osnovi stanja bolnika, statusa aktivnosti bolezni ipd.).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic in jeter

Pri teh skupinah bolnikov uporabe zdravila ORENCIA niso raziskovali. Priporočenih odmerkov ne moremo navesti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila ORENCIA pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Pri otrocih, mlajših od dveh let, uporaba zdravila ORENCIA ni relevantna.

Način uporabe

za subkutano uporabo

Zdravilo ORENCIA je namenjeno za uporabo pod vodstvom zdravstvenega delavca. Po ustreznem usposabljanju iz tehnike subkutanega injiciranja si bolnik lahko zdravilo ORENCIA injicira sam, ali pa mu ga injicira oseba, ki zanj skrbi, če zdravnik/zdravstveni delavec presodi, da je to primerno.

Injicirati je treba celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge. Zdravilo se lahko injicira le subkutano. Mesta injiciranja je treba redno menjavati. Zdravila se nikoli ne sme injicirati v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali zatrdela.

Podrobna navodila za pripravo in dajanje zdravila ORENCIA v napoljnjeni injekcijski brizgi so navedena v navodilu za uporabo in "Pomembnih navodilih za uporabo".

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hude in nenadzorovane okužbe, kot je sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kombinacija z zaviralci TNF

Izkušenj z uporabo abatacepta v kombinaciji z zaviralci TNF je malo (glejte poglavje 5.1). V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bilo število vseh okužb in hudih okužb večje pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF v kombinaciji z abataceptom kot pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF in placebo (glejte poglavje 4.5). Uporabe abatacepta v kombinaciji z zaviralci TNF ne priporočamo.

Pri prehodu z zdravljenja z zaviralci TNF na zdravljenje z zdravilom ORENCIA je treba bolnike nadzirati glede znakov okužbe (glejte poglavje 5.1, študija VII).

Alergijske reakcije

V kliničnih preskušanjih, kjer predhodno zdravljenje za preprečitev alergijskih reakcij ni bilo potrebno, so po aplikaciji abatacepta občasno poročali o pojavu alergijskih reakcij (glejte poglavje 4.8). Po prvem infundiranju zdravila se lahko pojavi anafilaksija ali anafilaktoidne reakcije, ki so lahko smrtno nevarne. Med spremljanjem zdravila po prihodu na trg so poročali o smrtnem primeru zaradi anafilaksije po prvem infundiranju zdravila ORENCIA. V primeru pojava kakršne koli resne alergijske ali anafilaksijske reakcije je treba zdravljenje z zdravilom ORENCIA v obliki intravenske infuzije ali subkutane injekcije nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. V takšnih primerih se zdravljenja z zdravilom ORENCIA ne sme več uvesti (glejte poglavje 4.8).

Učinki na imunski sistem

Zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, vključno z zdravilom ORENCIA, lahko oslabijo obrambni mehanizem proti okužbam in novotvorbam ter vplivajo na odziv na cepljenje.

Pri sočasni uporabi zdravila ORENCIA in bioloških imunosupresivnih ali imunomodulirajočih zdravil se učinki abatacepta na imunski sistem lahko okrepijo (glejte poglavje 4.5).

Okužbe

Pri uporabi abatacepta so poročali o pojavu resnih okužb, vključno s sepsa in pljučnico (glejte poglavje 4.8). Nekatero od teh okužb so bile usodne. Številne resne okužbe so se pojavile pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti. Ta zdravila poleg osnovne bolezni lahko še dodatno povečajo dovzetnost bolnika za okužbe. Pri bolnikih z aktivnimi okužbami se zdravljenje z zdravilom ORENCIA ne sme uvesti, dokler okužbe niso pod nadzorom. Pri odločanju za uporabo zdravila ORENCIA pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se okužb ali drugih bolezni, ki so lahko predispozicija za okužbe, morajo biti zdravniki previdni. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA pojavi nova okužba, je treba skrbno nadzirati. Če se pri bolniku pojavi huda okužba, je treba dajanje zdravila ORENCIA prekiniti.

V ključnih s placebom nadzorovanih kliničnih študijah niso opazili večje pojavnosti tuberkuloze. Pri vseh bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ORENCIA, je bil opravljen presejalni test za tuberkulozo. Varnost uporabe zdravila ORENCIA pri bolnikih z latentno tuberkulozo ni znana. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ORENCIA, so poročali o pojavu tuberkuloze (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom ORENCIA je pri bolnikih treba opraviti presejalni test za latentno tuberkulozo. Upoštevati je treba tudi razpoložljive medicinske smernice.

Protirevmatična zdravljenja so bila povezana z reaktivacijo hepatitisa B. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom ORENCIA je treba izvesti presejalne teste za virusni hepatitis v skladu z objavljenimi smernicami.

Zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili, kot je zdravilo ORENCIA, je lahko povezano s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML). Če se med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA pojavijo nevrološki simptomi, ki kažejo na PML, je treba zdravljenje z zdravilom ORENCIA prekiniti in izvesti ustrezne diagnostične preiskave.

Novotvorbe

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila pogostnost novotvorb pri uporabi abatacepta 1,2 %, pri uporabi placeba pa 0,9 % (glejte poglavje 4.8). V ta klinična preskušanja bolniki z znanimi novotvorbami niso bili vključeni. V študijah kancerogenega potenciala so pri miših opazili večjo pojavnost limfomov in tumorjev mlečne žleze. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan (glejte poglavje 5.3). Potencialna vloga abatacepta pri razvoju novotvorb, vključno z limfomom, pri človeku ni znana. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ORENCIA, so poročali o pojavu nemelanomskih oblik kožnega raka (glejte poglavje 4.8). Za vse bolnike, še posebej tiste z dejavniki tveganja za kožnega raka, so priporočljivi redni pregledi kože.

Cepjenja

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom ORENCIA, lahko sočasno prejmejo cepiva, razen živih cepiv. Bolnik med zdravljenjem z abataceptom ali v 3 mesecih po prekinitvi zdravljenja ne sme prejeti živih cepiv. Zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, vključno z abataceptom, lahko zmanjšajo učinkovitost nekaterih cepljenj (glejte poglavje 4.5).

Starostniki

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je abatacept intravensko prejemale skupaj 404 bolnikov, starih 65 let in starejših, vključno s 67 bolniki, stari 75 let in starejšimi. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je abatacept subkutano prejemale 270 bolnikov, starih 65 let in starejših, od katerih je bilo 46 bolnikov starih 75 let ali starejših. V primerjavi s placebom je bila pri intravenskem zdravljenju z abataceptom pogostnost hudih okužb in novotvorb pri bolnikih, starejših od 65 let, večja kot pri bolnikih, mlajših od 65 let. Podobno je bila tudi pri subkutani uporabi abatacepta pogostnost hudih okužb in novotvorb večja pri bolnikih, starejših od 65 let, kot pri bolnikih, mlajših od 65 let. Ker je pojavnost okužb in novotvorb pri starostnikih na splošno večja, je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Avtoimunski procesi

Teoretično se pri zdravljenju z abataceptom lahko poveča tveganje za avtoimunske procese pri odraslih, na primer poslabšanje multiple skleroze. V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri zdravljenju z abataceptom tvorba avtoprotiteles, kot so protitjedna in anti-dsDNA protitelesa, ni bila večja kot pri placebu (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Bolniki na dieti z nadzorovanim vnosom natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na napolnjeno injekcijsko brizgo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacija z zaviralci TNF

Izkušenj z uporabo abatacepta v kombinaciji z zaviralci TNF je malo (glejte poglavje 5.1). Zaviralci TNF sicer niso vplivali na očistek abatacepta, vendar pa je bilo v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih število okužb in hudih okužb večje pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z abataceptom in zaviralci TNF, kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z zaviralci TNF. Sočasnega zdravljenja z abataceptom in zaviralcem TNF ne priporočamo.

Kombinacija z drugimi zdravili

Pri analizah populacijske farmakokinetike učinkov metotreksata, nesteroidnih protivnetnih zdravil in kortikosteroidov na očistek abatacepta niso odkrili (glejte poglavje 5.2).

Pri uporabi abatacepta v kombinaciji s sulfasalazinom, hidroksiklorokinom ali leflunomidom niso odkrili pomembnejših težav z varnostjo.

Kombinacija z drugimi zdravili, ki vplivajo na imunski sistem in s cepljenji

Pri sočasni uporabi abatacepta in bioloških imunosupresivnih ali imunomodulirajočih zdravil se učinki abatacepta na imunski sistem lahko okrepijo. Varnosti in učinkovitosti abatacepta v kombinaciji z anakinro ali rituksimabom zaradi nezadostnih podatkov ni bilo možno ovrednotiti (glejte poglavje 4.4).

Cepljenja

Bolnik med zdravljenjem z abataceptom ali v 3 mesecih po prekinitvi zdravljenja ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z oseb, ki so bile cepljene z živimi cepivi na bolnike, ki prejemajo abatacept, ni na voljo. Zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, vključno z abataceptom, lahko zmanjšajo učinkovitost nekaterih cepljenj (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Raziskovalne študije za oceno učinka abatacepta tako na protitelesni odziv na cepljenje pri zdravih osebah kot tudi protitelesni odziv na cepljenje proti gripi in pnevmokokom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so pokazale, da abatacept lahko zmanjša učinkovitost imunskega odziva, vendar pa ni pomembneje zavrl sposobnosti za razvoj klinično pomembnega ali pozitivnega imunskega odziva.

Abatacept so vrednotili v odprti študiji pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli 23-valentno cepivo proti pnevmokokom. Po cepljenju proti pnevmokokom je bil zadosten imunski odziv, to je vsaj 2-kratno povečanje titrov protiteles proti pnevmokoknemu polisaharidnemu cepivu, dosežen pri 62 od 112 bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom.

Abatacept so vrednotili tudi v odprti študiji pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli trivalentno virusno cepivo proti sezonski gripi. Po cepljenju proti gripi je bil zadosten imunski odziv, to je vsaj 4-kratno povečanje titrov protiteles proti trivalentnemu cepivu proti gripi, dosežen pri 73 od 119 bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom in so bili v izhodišču brez titra zaščitnih protiteles.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost in ženske v rodni dobi

Ni zadostnih podatkov o uporabi abatacepta pri nosečnicah. Pri predkliničnih študijah vplivov na razvoj zarodka/plodu pri odmerkih, ki so bili na osnovi AUC do 29-krat večji od odmerka 10 mg/kg pri človeku, niso opazili neželenih učinkov. Pri študijah prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah so pri odmerkih, ki so bili na osnovi AUC 11-krat večji od odmerka 10 mg/kg pri človeku, opazili manjše spremembe imunske funkcije (glejte poglavje 5.3).

Zdravila ORENCIA ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z abataceptom. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka abatacepta.

Abatacept lahko skozi placento preide v serum dojenčkov, rojenim ženskam, ki so se med nosečnostjo zdravile z abataceptom. Pri teh dojenčkih se posledično lahko poveča tveganje za okužbo. Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni abataceptu, varnost cepljenja z živimi cepivi ni znana. Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni abataceptu, cepljenje z živimi cepivi ni priporočljivo 14 tednov po zadnji izpostavljenosti matere abataceptu med nosečnostjo.

Dojenje

Pri podganah so dokazali prisotnost abatacepta v mleku.

Ni znano, ali se abatacept izloča v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA in še do 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka abatacepta je treba prekiniti z dojenjem.

Plodnost

Formalne študije o možnih učinkih abatacepta na plodnost pri človeku niso bile izvedene. Pri podganah abatacept ni imel neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Glede na mehanizem delovanja se domneva, da abatacept nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ORENCIA, poročali o omotici, kot o pogostem neželenem učinku, in o zmanjšani ostrini vida, kot o občasnem neželenem učinku. Če se pri bolniku pojavijo takšni simptomi, se je vožnji in upravljanju strojev potrebno izogniti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila pri revmatoidnem artritisu

Abatacept so raziskovali pri bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih (2.653 bolnikov je prejelo abatacept, 1.485 placebo).

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih abatacepta so o neželenih učinkih poročali pri 49,4 % bolnikov, ki so prejeli abatacept, in 45,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, so najpogosteje ($\geq 5\%$) poročali o glavobolu, slabosti in okužbah zgornjih dihal (vključno s sinuzitisom). Zaradi neželenih učinkov zdravila je bilo zdravljenje prekinjeno pri 3,0 % bolnikov, ki so prejeli abatacept in 2,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 2 so neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in med spremljanjem zdravila po prihodu na trg, navedeni glede na organski sistem in pogostosti, pri čemer so uporabljene naslednje kategorije: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki

Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba zgornjih dihal (vključno s traheitisom, nazofaringitisom in sinuzitisom)
	pogosti	okužba spodnjih dihal (vključno z bronhitisom), okužba sečil, okužbe z virusom herpes (vključno s herpesom simpleksom, herpesom ustne votline in žrela ter herpesom zostrom), pljučnica, gripa
	občasni	okužba zoba, onihomikoza, sepsa, mišično-skeletne okužbe, absces na koži, pielonefritis, rinitis, okužba ušesa
	redki	tuberkuloza, bakteriemija, okužbe v prebavilih, vnetna bolezen v medenični votlini
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	karcinom bazalnih celic, papilom kože
	redki	limfom, pljučni rak, karcinom ploščatih celic
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	trombocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost
Psihiatrične motnje	občasni	depresija, tesnoba, motnje spanja (vključno z nespečnostjo)
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, omotica
	občasni	migrena, parestezija
Očesne bolezni	občasni	konjunktivitis, suhe oči, zmanjšana ostrina vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	vertoglavica
Srčne bolezni	občasni	palpitacije, tahikardija, bradikardija
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zvišanje krvnega tlaka
	občasni	hipotenzija, navali vročine, vročinski oblivi, vaskulitis, znižanje krvnega tlaka

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti občasni	kašelj poslabšanje kronične obstruktivske pljučne bolezni, bronhospazem, piskanje, dispneja, stiskanje v žrelu
Bolezni prebavil	pogosti občasni	bolečine v trebuhu, driska, slabost, dispepsija, razjede v ustni votlini, aftozni stomatitis, bruhanje gastritis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	nenormalni izvidi testov jetrne funkcije (vključno z zvišanjem transaminaz)
Bolezni kože in podkožja	pogosti občasni	izpuščaj (vključno z dermatitisom) večja nagnjenost k modricam, suha koža, alopecija, srbenje, koprivnica, psoriaza, akne, rdečina, čezmerno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	bolečine v sklepih, bolečine v udih
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	amenoreja, menoragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti občasni	utrujenost, astenija, lokalne reakcije na mestu injiciranja, sistemske reakcije na injiciranje* gripi podobna bolezen, povečanje telesne mase

*(npr. srbenje, stiskanje v grlu, dispneja)

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih uporabe abatacepta so o okužbah, ki bi lahko bile povezane z zdravljenjem, poročali pri 22,7 % bolnikov, ki so prejeli abatacept, in 20,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

O resnih okužbah, ki bi lahko bile povezane z zdravljenjem, so poročali pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli abatacept, in 1,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V skupinah, ki so prejemale abatacept in placebo, so bile vrste resnih okužb podobne (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so v dvojno slepih študijah prejeli abatacept, je stopnja pojavnosti (95 % interval zaupanja) resnih okužb znašala 3,0 (2,3; 3,8) na 100 bolnik-let, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 2,3 (1,5; 3,3) na 100 bolnik-let.

V kumulativnem obdobju se je v kliničnih preskušanjih 7.044 bolnikov z abataceptom zdravilo 20.510 bolnik-let. Stopnja pojavnosti resnih okužb je znašala 2,4 na 100 bolnik-let, stopnja letne pojavnosti pa je ostala stabilna.

Novotvorbe

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih so o novotvorbah poročali pri 1,2 % (31/2.653) bolnikov, ki so prejeli abatacept, in 0,9 % (14/1.485) bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, je stopnja pojavnosti novotvorb znašala 1,3 (0,9; 1,9) na 100 bolnik-let, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 1,1 (0,6; 1,9) na 100 bolnik-let.

V kumulativnem obdobju se je 7.044 bolnikov z abataceptom zdravilo 21.011 bolnik-let (od katerih se jih je več kot 1.000 z abataceptom zdravilo več kot 5 let). Stopnja pojavnosti novotvorb je znašala 1,2 (1,1; 1,4) na 100 bolnik-let, stopnja letne pojavnosti pa je ostala stabilna.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila najpogostejša novotvorba nemelanomski kožni rak; 0,6 (0,3; 1,0) na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, 0,4 (0,1; 0,9) na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 0,5 (0,4; 0,6) na 100 bolnik-let v kumulativnem obdobju.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila najpogostejša oblika raka na organih rak pljuč; 0,17 (0,05; 0,43) na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, 0 pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 0,12 (0,08; 0,17) na 100 bolnik-let v kumulativnem obdobju. Najpogostejša hematološka oblika raka je bil limfom; 0,04 (0; 0,24) na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, 0 pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 0,06 (0,03; 0,1) na 100 bolnik-let v kumulativnem obdobju.

Neželeni učinki pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB)

V študiji IV je 37 bolnikov s KOPB prejelo abatacept intravensko, 17 pa placebo. Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli abatacept, so bili neželeni učinki pogostejši kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (51,4 % v primerjavi s 47,1 %). Bolezni dihal so bile pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, pogostejše kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (10,8 % v primerjavi s 5,9 %), in so vključevale poslabšanje KOPB in dispnejo. Resni neželeni učinki so bili pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli abatacept, pogostejši kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (5,4 % v primerjavi z 0 %), vključevali so poslabšanje KOPB (1 od 37 bolnikov [2,7 %]) in bronhitis (1 od 37 bolnikov [2,7 %]).

Avtoimunski procesi

Pri zdravljenju z abataceptom tvorba avtoprotiteles, npr. protijedna in anti-dsDNA protitelesa, ni bila večja kot pri placebo.

Stopnja pojavnosti avtoimunskih bolezni je pri bolnikih, ki so med dvojno slepim obdobjem prejeli abatacept, znašala 8,8 (7,6; 10,1) na 100 bolnik-let izpostavljenosti, pri bolnikih, ki so prejeli placebo pa 9,6 (7,9; 11,5) na 100 bolnik-let izpostavljenosti. V kumulativnem obdobju je stopnja pojavnosti pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, znašala 3,8 na 100 bolnik-let. Bolezni, povezane z avtoimunskimi procesi, razen raziskovane indikacije, o katerih so v kumulativnem obdobju poročali najpogosteje, so bile psoriaza, revmatoidni vozlič in Sjögrenov sindrom.

Imunogenost pri odraslih, ki so se z abataceptom zdravili intravensko

Protitelesa proti molekuli abatacepta so z ELISA testi ugotavljali pri 3.985 bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so se z abataceptom zdravili do 8 let. Med zdravljenjem so se protitelesa proti abataceptu pojavila pri 187 od 3.877 bolnikov (4,8 %). Pri bolnikih, ki so bili na protitelesa proti abataceptu preiskani po prekinitvi zdravljenja z abataceptom (> 42 dni po prejemu zadnjega odmerka), so seropozitivnost ugotovili pri 103 od 1.888 bolnikov (5,5 %).

Vzorci s potrjenim vezalnim delovanjem za CTLA-4 so bili ovrednoteni na prisotnost nevtralizirajočih protiteles. Pomembna nevtralizirajoča aktivnost je bila ugotovljena pri 22 od 48 preiskanih bolnikov. Možen klinični pomen tvorbe nevtralizirajočih protiteles ni znan.

Med razvojem protiteles in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na splošno ni očitne povezave, vendar pa je število ovrednotenih bolnikov s protitelesi za navedbo definitivne ocene premajhno. Ker so analize imunogenosti specifične za zdravilo, primerjava med odstotki protiteles pri uporabi tega zdravila in uporabi drugih zdravil ni primerna.

Imunogenost pri odraslih, ki so se z abataceptom zdravili subkutano

V študiji SC-I so z ELISA testom primerjali imunogenost abatacepta po subkutani ali intravenski uporabi. Med začetnim dvojno slepim 6-mesečnim obdobjem (kratkoročno obdobje) je bila celokupna pogostnost imunogenosti v skupini, ki je prejela abatacept subkutano 1,1 % (8/725), v skupini, ki je abatacept prejela intravensko pa 2,3 % (16/710). Delež je v skladu s predhodnimi izkušnjami, vpliva imunogenosti na farmakokinetiko, varnost ali učinkovitost zdravila pa niso zaznali.

Imunogenost abatacepta po dolgotrajni subkutani uporabi so ovrednotili z novim elektrokemiluminiscenčnim (ECL) testom. Primerjava deležev pojavnosti med različnimi testi ni možna, saj je ECL test bolj občutljiv in tolerant do zdravila kot prejšnji ELISA test. Pri ECL testu je kumulativna pogostnost imunogenosti z vsaj enim pozitivnim vzorcem v združenih podatkih iz kratkoročnega in dolgoročnega obdobja med zdravljenjem z abataceptom, ki je v povprečju trajalo 48,8 meseca, znašala 15,7 % (215/1.369), po prekinitvi zdravljenja (> 21 dni do 168 dni po zadnjem odmerku) pa 17,3 % (194/1.121). Na izpostavljenost prilagojeni delež pojavnosti (izražen na 100 oseb-let) je s trajanjem zdravljenja ostal stabilen.

Titri in vztrajanje protitelesnega odziva so bili v skladu s predhodnimi izkušnjami na splošno nizki, pri nadaljevanju zdravljenja pa se niso povečevali (6,8 % oseb je bilo seropozitivnih pri dveh zaporednih obiskih). Med razvojem protiteles in kliničnim odzivom, neželenimi učinki ali farmakokinetiko ni bilo očitne povezave.

V študiji SC-III so med dvojno slepim 12-mesečnim obdobjem zdravljenja pri bolnikih, ki so se zdravili z abataceptom+MTX, in bolnikih, ki so se zdravili z abataceptom v monoterapiji, poročali o podobnih deležih imunogenosti (2,9 % (3/103) in 5,0 % (5/101)). Imunogenost ni vplivala na varnost ali učinkovitost zdravljenja, podobno kot v študiji SC-1.

Imunogenost in varnost abatacepta po prekinitvi in ponovni uvedbi zdravljenja

V okviru programa subkutane uporabe zdravila je bila izvedena študija, ki je raziskovala vpliv prekinitve (tri mesece) in ponovne uvedbe subkutane uporabe abatacepta na imunogenost. Povečan delež imunogenosti po prekinitvi subkutane uporabe abatacepta je bil v skladu s tistim po prekinitvi intravenske uporabe abatacepta. V primerjavi z bolniki, ki so se kontinuirano zdravili subkutano, pri bolnikih, pri katerih je bilo subkutano zdravljenje prekinjeno za največ 3 mesece, po ponovni uvedbi zdravljenja niso poročali o reakcijah na injiciranje ali o drugih težavah z varnostjo, in sicer ne glede na to, ali je bilo zdravljenje ponovno uvedeno z začetnim intravenskim odmerkom ali brez njega. V skupini, v kateri je bilo zdravljenje ponovno uvedeno brez začetnega intravenskega odmerka, so poročali o enaki varnosti zdravila kot v drugih študijah.

V študiji SC-III so pri osebah, testiranih v času 6-mesečne popolne odtegnitve zdravila, opazili večji delež imunogenosti pri osebah iz skupine, ki je prejela abatacept+MTX, in skupine, ki je prejela abatacept v monoterapiji (37,7 % [29/77] in 44,1 % [27/59]), titri protiteles pa so bili na splošno nizki. Kliničnega pomena tega protitelesnega odziva niso ugotovili, pri ponovni uvedbi zdravljenja z abataceptom pa niso opazili težav z varnostjo.

Reakcije na injiciranje pri odraslih bolnikih, ki so se z abataceptom zdravili subkutano

V študiji SC-I so primerjali varnost abatacepta, vključno z reakcijami na mestu injiciranja, po subkutani ali intravenski aplikaciji. V skupini, ki je abatacept prejela subkutano, je celokupna pojavnost reakcij na mestu injiciranja znašala 2,6 % (19/736), v skupini, ki je subkutano prejela placebo (abatacept intravensko) pa 2,5 % (18/721). Vse reakcije na mestu injiciranja so bile opisane kot blage do zmerno (hematom, srbenje ali rdečina), zdravljenja pa zaradi njih običajno ni bilo treba prekiniti. Med kumulativnim obdobjem študije, ko so bile vključene vse osebe, ki so se v 7 študijah subkutane uporabe abatacepta zdravile z abataceptom, je pogostnost reakcij na mestu injiciranja znašala 4,6 % (116/2.538), stopnja pojavnosti pa 1,32 na 100 bolnik-let.

Po prihodu zdravila na trg so po uporabi zdravila ORENCIA v obliki subkutane injekcije poročali o sistemskih reakcijah na injiciranje (npr. srbenje, stiskanje v grlu, dispneja).

Informacije o varnosti, povezane s farmakološko skupino

Abatacept je prvi selektivni modulator kostimulacije. Podatki o relativni varnosti v kliničnih preskušanjih v primerjavi z infliksimabom so povzeti v poglavju 5.1.

Povzetek varnostnega profila pri psoriaznem artritisu

Uporabo abatacepta so raziskovali pri bolnikih z aktivnim psoriaznim artritisom v dveh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih (341 bolnikov je prejelo abatacept, 253 bolnikov pa placebo) (glejte poglavje 5.1). Med 24-tedenskim, s placebom nadzorovanim obdobjem, je bil v večji študiji PsA-II delež bolnikov z neželenimi učinki v skupini, ki je prejela abatacept, podoben kot v skupini, ki je prejela placebo (15,5 % oziroma 11,4 %). Med 24-tedenskim, s placebom nadzorovanim obdobjem, v nobeni skupini zdravljenja ni bilo neželenih učinkov, ki bi se pojavili pri ≥ 2 %. Celokupen varnostni profil je bil med študijama PsA-I in PsA-II primerljiv in skladen z varnostnim profilom pri revmatoidnem artritisu (preglednica 2).

Pediatrična populacija

Uporabo abatacepta pri bolnikih s pJIA so raziskovali v 2 kliničnih preskušanjih (študija subkutane uporabe pri pJIA, ki še poteka, in študija intravenske uporabe pri pJIA). V študijo subkutane uporabe pri pJIA je bilo v kohorto bolnikov, starih od 2 do 5 let, vključenih 46 bolnikov, v kohorto bolnikov, starih od 6 do 17 let, pa 173 bolnikov. V študijo intravenske uporabe pri pJIA je bilo vključenih 190 bolnikov, starih od 6 do 17 let. Med prvimi 4 meseci odprtega obdobja študije je bil celokupen profil varnosti pri teh 409 bolnikih s pJIA podoben tistemu, opaženemu pri populaciji bolnikov z RA, z naslednjimi izjemami pri bolnikih s pJIA:

- Pogosti neželeni učinki: zvišana telesna temperatura
- Občasni neželeni učinki: hematurija, vnetje ušesa (srednjega in zunanjšega)

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Pri bolnikih s pJIA so bile okužbe najpogostejši sporočeni neželeni učinki. Vrste okužb so bile konsistentne s tistimi, pogosto opaženimi pri ambulantno zdravljениh pediatričnih populacijah. Med prvimi 4 meseci intravenskega in subkutanega zdravljenja z abataceptom so bili pri 409 bolnikih s pJIA najpogostejši neželeni učinki nazofaringitis (3,7 % bolnikov) in okužba zgornjih dihal (2,9 % bolnikov). Med uvodnimi 4 meseci zdravljenja z abataceptom so poročali o dveh resnih okužbah (norice in sepsa).

Neželeni učinki, povezani z injiciranjem

Od 219 bolnikov s pJIA, ki so se zdravili z abataceptom subkutano v prvih 4 mesecih zdravljenja z abataceptom, je pogostnost lokalnih reakcij na mestu injiciranja znašala 4,6 % (10/219). Najpogosteje so poročali o bolečini na mestu injiciranja in rdečini na mestu injiciranja. O sistemskih preobčutljivostnih reakcijah niso poročali.

Imunogenost pri bolnikih s pJIA, ki so se zdravili z abataceptom subkutano

Protitelesa proti celotni molekuli abatacepta ali CTLA-4 delu abatacepta so ovrednotili z ECL testi pri bolnikih s pJIA po ponavljajočem se subkutanem zdravljenju z abataceptom. V primerjavi z izhodiščem je bil pozitiven imunogeni odziv v kumulativnem obdobju, vključno s 4-mesečnim kratkoročnim obdobjem zdravljenja, 20-mesečnim podaljšanim obdobjem zdravljenja in 6-mesečnim obdobjem spremljanja po uporabi abatacepta prisoten pri 6,9 % vseh oseb (15/218) (kombinirane kohorte). V kohorti bolnikov, starih od 6 do 17 let, je celokupen delež seropozitivnosti v kumulativnem obdobju, vključno z obdobjem spremljanja po uporabi abatacepta, znašal 4,7 % (8/172): 2,3 % (4/172) med zdravljenjem in 13,6 % (6/44) po ukinitvi zdravljenja z abataceptom (≥ 28 dni po uporabi zadnjega odmerka). V kohorti bolnikov, starih od 2 do 5 let, je celokupen delež seropozitivnosti v kumulativnem obdobju, vključno z obdobjem spremljanja po uporabi abatacepta, znašal 15,2 % (7/46): 10,9 % (5/46) med zdravljenjem in 37,5 % (3/8) po ukinitvi zdravljenja z abataceptom (≥ 28 dni po uporabi zadnjega odmerka).

V celoti so bila protitelesa proti abataceptu na splošno prehodna in nizkega titra. Kaže, da odsotnost sočasnega zdravljenja z metotreksatom ni bila povezana z višjim deležem seropozitivnosti. Pomen večje pojavnosti v kohorti bolnikov, starih od 2 do 5 let, ni znan, upoštevajoč razliko v velikosti vzorca. Prisotnost protiteles v nobeni kohorti bolnikov ni bila povezana z neželenimi učinki ali s spremembami učinkovitosti ali spremembami koncentracij abatacepta v serumu.

Dolgoročno podaljšano obdobje

Med podaljšanim obdobjem študij uporabe zdravila pri pJIA (20 mesecev v študiji s.c. uporabe pri pJIA, ki še poteka, in 5 let v študiji i.v. uporabe pri pJIA) je bil profil varnosti pri bolnikih s pJIA, starih od 6 do 17 let, primerljiv s tistim pri odraslih bolnikih. Pri enem bolniku je bila v podaljšanem obdobju študije i.v. uporabe pri pJIA ugotovljena multipla skleroza. Med 20-mesečnim podaljšanim obdobjem študije s.c. uporabe pri pJIA so v kohorti bolnikov, starih od 2 do 5 let, poročali o enem resnem neželenem učinku v obliki okužbe (absces na okončini).

Podatkov o dolgoročni varnosti v kohorti bolnikov s pJIA, starih od 2 do 5 let, je malo, vendar pa obstoječi dokazi ne kažejo na nobene nove varnostne zadržke pri tej mlajši pediatrični populaciji. Med 24-mesečnim kumulativnim obdobjem v študiji s.c. uporabe pri pJIA (4-mesečno kratkoročno obdobje in 20-mesečno podaljšano obdobje) so poročali o večji pogostnosti okužb v kohorti bolnikov, starih od 2 do 5 let (87,0 %), v primerjavi s kohorto bolnikov, starih od 6 do 17 let (68,2 %). To je bila predvsem posledica neresnih okužb zgornjih dihal v kohorti bolnikov, starih od 2 do 5 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Uporabljeni so bili intravenski odmerki do 50 mg/kg brez očitnih toksičnih učinkov. V primeru prevelikega odmerjanja priporočamo, da se bolnika nadzira glede pojava katerega koli znaka ali simptoma neželenih učinkov in uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA24

Abatacept je fuzijski protein, sestavljen iz zunajcelične domene s humanim citotoksičnim limfocitom T povezanega antigena 4 (CTLA-4 – human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), vezane na modificirani Fc del humanega imunoglobulina G1 (IgG1). Abatacept je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Mehanizem delovanja

Abatacept selektivno modulira ključni kostimulacijski signal, potreben za polno aktivacijo T limfocitne ekspresije CD28. Za polno aktivacijo limfocitov T sta potrebna dva signala antigen predstavljajočih celic: spoznava specifičnega antigena s T receptorsko celico (signal 1) in drugi, kostimulacijski signal. Glavna kostimulacijska pot vključuje vezavo CD80 in CD86 molekul na površino antigen predstavljajočih celic za CD28 receptor na limfocitih T (signal 2). Abatacept s specifično vezavo na CD80 in CD86 selektivno zavira to kostimulacijsko pot. Študije kažejo, da abatacept bolj vpliva na naivni T limfocitni odziv kot pa na spominski T limfocitni odziv.

Študije *in vitro* in na živalskih modelih kažejo, da abatacept modulira od limfocitov T odvisni protitelesni odziv in vnetje. Abatacept *in vitro* zmanjša aktivacijo humanih limfocitov T, kar se kaže z manjšo proliferacijo in produkcijo citokinov. Abatacept zmanjša T limfocitno produkcijo antigensko specifičnega TNF α , interferona- γ in interleukina-2.

Farmakodinamični učinki

Opazili so od odmerka odvisno zmanjšanje topnega receptorja za interleukin-2 v serumu, označevalca aktivacije limfocitov T; serumskega interleukina-6, produkta aktiviranih sinovijskih makrofagov in fibroblastom podobnih sinoviocitov pri revmatoidnem artritisu; revmatoidnega faktorja, avtoproteles, ki jih proizvajajo plazmatke in C-reaktivnega proteina, reaktanta akutne faze vnetja. Zmanjšale so se tudi serumske vrednosti matriks metaloproteinaze-3, ki povzroča poškodbe hrustanca in preoblikovanje tkiva. Opazeno je bilo tudi zmanjšanje serumskega TNF α .

Klinična učinkovitost in varnost pri odraslih z revmatoidnim artritisom

Učinkovitost in varnost intravenske uporabe abatacepta so vrednotili v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, diagnosticiranim po kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (ACR – American College of Rheumatology). V študiji I, II, III, V in VI so bili vključeni bolniki, ki so ob randomizaciji imeli vsaj 12 občutljivih in 10 oteklih sklepov. Študija IV ni zahtevala specifičnega števila občutljivih ali oteklih sklepov. Študija SC-I je bila randomizirana, dvojno slepa, dvojno zakrita študija neinferiornosti pri bolnikih, razvrščenih v skupine glede na telesno maso (< 60 kg, 60 do 100 kg, > 100 kg), ki je primerjala učinkovitost in varnost subkutane in intravenske uporabe abatacepta pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA), ki so se zdravili z metotreksatom (MTX), odziv na zdravljenje z metotreksatom pa ni bil zadosten (MTX-IR).

V študijah I, II in V so učinkovitost in varnost abatacepta v primerjavi s placebom vrednotili pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat. Bolniki so še naprej prejeli stabilni odmerek metotreksata. V študiji V so raziskovali tudi varnost in učinkovitost abatacepta ali infliksimaba v primerjavi s placebom. V študiji III so učinkovitost in varnost abatacepta vrednotili pri bolnikih z nezadostnim odzivom na zaviralec TNF. Zdravljenje z zaviralcem TNF je bilo prekinjeno pred randomizacijo, uporaba drugih imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil pa je bila dovoljena. Študija IV je predvsem vrednotila varnost pri bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so potrebovali dodatno ukrepanje kljub trenutnemu zdravljenju z nebiološkimi in/ali biološkimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili. Uporaba vseh imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil se je po vključitvi nadaljevala. V študiji VI so učinkovitost in varnost abatacepta vrednotili pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z metotreksatom, in so bili pozitivni za revmatoidni faktor (RF – Rheumatoid Factor) in/ali za anti-ciklični citrulinski peptid 2 (anti-CCP2 – anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2) ter so imeli zgodnji, erozivni revmatoidni artritis (≤ 2 leti trajajoča bolezen). Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli abatacept in metotreksat ali metotreksat in placebo. Cilj študije SC-I je bil dokazati neinferiornost učinkovitost in primerljivo varnost subkutane uporabe abatacepta v primerjavi z intravensko uporabo pri bolnikih z zmernim do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom in nezadostnim odzivom na MTX. V študiji SC-II so pri bolnikih z zmernim do močno aktivnim revmatoidnim artritisom (RA) in z nezadostnim odzivom na predhodno zdravljenje z metotreksatom (MTX) raziskovali učinkovitost in varnost abatacepta v primerjavi z adalimumabom, ki so ju bolniki prejeli subkutano brez polnilnega intravenskega odmerka ob osnovnem zdravljenju z MTX. V študiji SC-III so vrednotili subkutano uporabo abatacepta v kombinaciji z metotreksatom (MTX) ali abatacepta v monoterapiji v primerjavi z uporabo MTX v monoterapiji pri indukciji remisije po 12-mesečnem zdravljenju ter morebitno ohranitev remisije v času brez uporabe zdravila po popolni odtegnitvi zdravila, in sicer pri odraslih bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z MTX, z močno aktivnim zgodnjim revmatoidnim artritisom (povprečna vrednost DAS28-CRP 5,4; povprečna vrednost trajanja simptomov manj kot 6,7 meseca) s slabimi prognostičnimi dejavniki za hitro napredovanje bolezni (npr. protitelesa proti citruliranemu proteinu [ACPA+], izhodiščne erozije sklepa).

V študiji I so bili bolniki za 12 mesecev randomizirani na abatacept v odmerku 2 ali 10 mg/kg ali placebo. V študijah II, III, IV in VI so bili bolniki randomizirani tako, da so 12 mesecev (študije II, IV in VI) ali 6 mesecev (študija III) prejeli fiksni odmerek približno 10 mg/kg abatacepta ali placebo. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 60 kg, je bil odmerek abatacepta 500 mg, pri bolnikih s telesno maso od 60 do 100 kg 750 mg, pri bolnikih s telesno maso, večjo od 100 kg, pa 1.000 mg. V študiji SC-I so bolniki abatacept prejeli subkutano po enkratnem začetnem intravenskem odmerku abatacepta, nato pa so ga prejeli enkrat na teden. Bolniki so od dneva randomizacije nadaljevali zdravljenje z MTX v trenutnem odmerku. V študiji V so bili bolniki randomizirani tako, da so 6 mesecev prejeli ta isti fiksni odmerek abatacepta, 3 mg/kg infliksimaba ali placebo. Študija V se je nadaljevala dodatnih 6 mesecev le v skupinah, ki so prejemale abatacept ali infliksimab.

V študijo I je bilo vključenih 339, v študijo II 638, v študijo III 389, v študijo IV 1.441, v študijo V 431, v študijo VI 509, v študijo SC-I 1.371, v študijo SC-II 646 in v študijo SC-III 351 odraslih bolnikov.

Klinični odziv

ACR odziv

Odstotek odzivov ACR 20, 50 in 70 pri bolnikih, ki so prejeli abatacept v študiji II (bolniki z nezadostnim odzivom na metotreksat), študiji III (bolniki z nezadostnim odzivom na zaviralec TNF), študiji VI (bolniki, ki se predhodno še niso zdravili z metotreksatom) in študiji SC-I (subkutana uporaba abatacepta) je prikazan v preglednici 2.

Pri bolnikih, ki so v študijah II in III prejeli abatacept, so po aplikaciji prvega odmerka (15. dan) opazili statistično pomembno izboljšanje odziva ACR 20 v primerjavi s placebom. Izboljšanje je ostalo pomembno ves čas trajanja študij. V študiji VI so 29. dan opazili statistično pomembno izboljšanje odziva ACR 20 pri bolnikih, ki so se zdravili z abataceptom v kombinaciji z metotreksatom v primerjavi z bolniki, ki so prejeli metotreksat in placebo. Odziv se je ohranil ves čas trajanja študije. V študiji II je bil pri 43 % bolnikov, ki niso dosegli odziva ACR 20 po 6 mesecih, odziv ACR 20 dosežen po 12 mesecih.

V študiji SC-I subkutana (s.c.) uporaba abatacepta ni bila inferiorna v primerjavi z intravenskim (i.v.) infundiranjem glede na odziv ACR 20 do 6. meseca zdravljenja. Po 6 mesecih zdravljenja so bili pri bolnikih, ki so abatacept prejeli subkutano, doseženi tudi podobni odzivi ACR 50 in 70 kot pri bolnikih, ki so abatacept prejeli intravensko.

Med 3 skupinami bolnikov, razvrščenih v skupine na osnovi telesne mase, niso opazili razlik v kliničnem odzivu med subkutano in intravensko uporabo abatacepta. V študiji SC-I je bil odziv ACR 20 na dan 169 pri bolnikih < 65 let, 78,3 % (472/603 s.c.) pri bolnikih, ki so prejeli abatacept subkutano in 76,0 % (456/600 i.v.) pri bolnikih, ki so prejeli abatacept intravensko. Pri bolnikih ≥ 65 let pa je bil odziv 61,1 % (55/90 s.c.) pri bolnikih, ki so prejeli abatacept subkutano in 74,4 % (58/78 i.v.) pri bolnikih, ki so prejeli abatacept intravensko.

Preglednica 3: Klinični odzivi v nadzorovanih preskušanjih

	Odstotek bolnikov							
	Intravenska uporaba						Subkutana uporaba	
	Brez predhodnega zdravljenja z MTX		Nezadosten odziv na MTX		Nezadosten odziv na zaviralec TNF		Nezadosten odziv na MTX	
	Študija VI		Študija II		Študija III		Študija SC-I	
Obseg odziva	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 256	Placebo +DMARDs ^b n = 133	Abatacept ^f SC +MTX n = 693	Abatacept ^f IV +MTX n = 678
ACR 20								
15. dan	24 % ^{††}	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
3. mesec	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
6. mesec	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 % [§]	76 %
12. mesec	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
3. mesec	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
6. mesec	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
12. mesec	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
3. mesec	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %	13 %	16 %
6. mesec	32 % [†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
12. mesec	43 % [‡]	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Večji klinični odziv^c	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP remisija^e								
6. mesec	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24 % ^{§§}	25 %
12. mesec	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept v primerjavi s placebom.

** p < 0,01, abatacept v primerjavi s placebom.

*** p < 0,001, abatacept v primerjavi s placebom.

† p < 0,01, abatacept in MTX v primerjavi z MTX in placebom.

‡ p < 0,001, abatacept in MTX v primerjavi z MTX in placebom.

†† p < 0,05, abatacept in MTX v primerjavi z MTX in placebom.

§ 95 % interval zaupanja: -4,2; 4,8 (na osnovi vnaprej določene meje za neinferiornost -7,5 %).

§§ Podatki o vseh vključenih bolnikih (ITT) so predstavljeni v preglednici

^a Fiksni odmerek približno 10 mg/kg (glejte poglavje 4.2).

^b Sočasna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs) so vključevala enega ali več naslednjih: metotretsat, klorokin/hidroksiklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, zlato in anakinro.

^c Večji klinični odziv je definiran kot dosežen odziv ACR 70, ki je trajal neprekinjeno 6 mesecev.

^d Po 6 mesecih so imeli bolniki možnost vključitve v odprto študijo.

^e DAS28-CRP remisija je opredeljena kot ocena DAS28-CRP < 2,6

^f Podatki po protokolu so predstavljeni v preglednici. Za vse vključene bolnike: n = 736 za subkutano (s.c.) uporabo abatacepta in n = 721 za intravensko (i.v.) uporabo abatacepta.

Trajanje in ohranitev odzivov ACR 20, 50 in 70 so v odprtem podaljškju študije I spremljali 7 let zdravljenja z abataceptom, v odprtem podaljškju študije II 5 let zdravljenja z abataceptom, v odprtem podaljškju študije III 5 let zdravljenja z abataceptom, v odprtem podaljškju študije VI 2 leti zdravljenja z abataceptom in v odprtem podaljškju študije SC-I 5 let zdravljenja z abataceptom. V študiji I je bil odziv ACR po 7 letih ovrednoten pri 43 bolnikih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 72 % bolnikov, odziv ACR 50 pri 58 % bolnikov in odziv ACR 70 pri 44 % bolnikov. V študiji II je bil odziv ACR po 5 letih ovrednoten pri 270 bolnikih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 84 % bolnikov, odziv ACR 50 pri 61 % bolnikov in odziv ACR 70 pri 40 % bolnikov. V študiji III je bil odziv ACR po 5 letih ovrednoten pri 91 bolnikih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 74 % bolnikov, odziv ACR 50 pri 51 % bolnikov in odziv ACR 70 pri 23 % bolnikov. V študiji VI je bil odziv ACR po 2 letih ovrednoten pri 232 bolnikih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 85 % bolnikov, odziv ACR 50 pri 74 % bolnikov in odziv ACR 70 pri 54 % bolnikov. V študiji SC-I so odziv ACR ovrednotili po 5 letih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 85 % bolnikov (356/421), odziv ACR 50 pri 66 % bolnikov (277/423), odziv ACR 70 pa pri 45 % bolnikov (191/425).

Pri drugih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki niso vključena v kriterije odziva ACR, npr. jutranja okorelost, so pri uporabi abatacepta opazili večje izboljšanje kot pri placebu.

DAS28 odziv

Aktivnost boleznj so vrednotili tudi na osnovi ocene aktivnosti boleznj 28 (Disease Activity Score 28). V študijah II, III, V in VI so opazili pomembno izboljšanje DAS v primerjavi s placebom ali primerjalnim zdravilom.

V študiji VI, v katero so bili vključeni le odrasli bolniki, je bila v prvem letu remisija, opredeljena z DAS28 (CRP) (ocena < 2,6), dosežena pri pomembno večjem deležu bolnikov v skupini, ki je prejela abatacept in metotreksat (41 %), kot v skupini, ki je prejela metotreksat in placebo (23 %). V skupini, ki je prejela abatacept, se je odziv po prvem letu ohranil tudi v drugem letu.

Študija V: abatacept ali infliksimab v primerjavi s placebom

Pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat je bila izvedena randomizirana, dvojno slepa študija, ki je vrednotila varnost in učinkovitost intravenske uporabe abatacepta ali infliksimaba v primerjavi s placebom (študija V). Primarni cilj je bil srednja sprememba aktivnosti boleznj pri bolnikih, ki so prejeli abatacept v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo po 6 mesecih s kasnejšim dvojno slepim vrednotenjem varnosti in učinkovitosti abatacepta in infliksimaba po 12 mesecih. Po šestih mesecih je bilo v s placebom nadziranem delu preskušanja opaženo večje izboljšanje ($p < 0,001$) rezultata DAS28 pri abataceptu in infliksimabu kot pri placebu. V skupinah z abataceptom in infliksimabom so bili rezultati podobni. V študiji V so bili odzivi ACR konsistentni z rezultatom DAS28. Po 12-ih mesecih so pri abataceptu opazili nadaljnje izboljšanje. Po 6 mesecih je bila pojavnost okužb kot neželenega učinka v skupini z abataceptom 48,1 % (75), v skupini z infliksimabom 52,1 % (86) in v skupini s placebom 51,8 % (57). Pojavnost okužb kot resnega neželenega učinka je bila v skupini z abataceptom 1,3 % (2), v skupini z infliksimabom 4,2 % (7), v skupini s placebom pa 2,7 % (3). Po 12-ih mesecih je bila pojavnost okužb kot neželenega učinka v skupini z abataceptom 59,6 % (93) in v skupini z infliksimabom 68,5 % (113). Pojavnost okužbe kot resnega neželenega učinka je bila v skupini z abataceptom 1,9 % (3), v skupini z infliksimabom pa 8,5 % (14). Na osnovi odprtega obdobja študije so ocenili, da abatacept ohrani učinkovitost pri osebah, ki so bile izvorno randomizirane na abatacept, in učinkovitost odziva pri tistih osebah, pri katerih je bilo zdravljenje z abataceptom uvedeno po predhodnem zdravljenju z infliksimabom. Pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z abataceptom, se je zmanjšanje vrednosti povprečne ocene DAS28 od izhodišča do 365. dneva (-3,06) ohranilo do 729. dneva (-3,34). Pri bolnikih, ki so v začetku prejeli infliksimab in so nato prešli na zdravljenje z abataceptom, je zmanjšanje povprečne vrednosti DAS28 od izhodišča na 729. dan znašalo 3,29, na 365. dan pa 2,48.

Študija SC-II: abatacept v primerjavi z adalimumabom

Pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat je bila izvedena randomizirana, enojno slepa (raziskovalec) študija, ki je vrednotila neinferiornost varnosti in učinkovitosti tedenske subkutane (s.c.) uporabe abatacepta brez intravenskega (i.v.) polnilnega odmerka v primerjavi s subkutano uporabo adalimumaba vsak drugi teden, oboje skupaj z osnovnim zdravljenjem z metotreksatom

(MTX) (študija SC-II). Primarni cilj je pokazal neinferiornost (vnaprej določena meja 12 %) odziva ACR 20 po 12 mesecih zdravljenja, ki je bil v skupini z abataceptom s.c. dosežen pri 64,8 % (206/318) bolnikov, v skupini z adalimumabom s.c. pa pri 63,4 % (208/328); razlika zdravljenja je bila 1,8 % [95 % interval zaupanja (IZ): 5,6; 9,2], odzivi v celotnem 24-mesečnem obdobju pa so bili primerljivi. Ustrezne vrednosti ACR 20 so bile po 24 mesecih v skupini z abataceptom s.c. dosežene pri 59,7 % (190/318) bolnikov, v skupini z adalimumabom s.c. pa pri 60,1 % (197/328) bolnikov. Ustrezne vrednosti ACR 50 in ACR 70 so bile po 12 mesecih in 24 mesecih konsistentne in podobne za abatacept in adalimumab. Prilagojena srednja razlika (standardna napaka; SN) DAS28-CRP od izhodišča do 24. meseca je v skupini z abataceptom s.c. znašala -2,35 (SN 0,08) [95 % IZ: -2,51; -2,19], v skupini z adalimumabom s.c. pa -2,33 (SN 0,08) [95 % IZ: -2,50; -2,17], spremembe tekom časa pa so bile podobne. Po 24 mesecih je 50,6 % (127/251) [95 % IZ: 44,4; 56,8] bolnikov v skupini z abataceptom in 53,3 % (130/244) [95 % IZ: 47,0; 59,5] bolnikov v skupini z adalimumabom doseglo DAS 28 < 2,6. Izboljšanje od izhodišča, ovrednoteno z vprašalnikom HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index), je bilo po 24 mesecih in tekom časa pri abataceptu s.c. in adalimumabu s.c. prav tako podobno.

Varnost in strukturne poškodbe so ovrednotili po enem in dveh letih. V 24-mesečnem obdobju je bil celokupen varnostni profil glede na neželene učinke podoben med obema skupinama. V 24 mesecih so o neželenih učinkih poročali pri 41,5 % (132/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom, in 50 % (164/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom. O resnih neželenih učinkih so poročali pri 3,5 % (11/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom, in 6,1 % (20/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom. V 24 mesecih je bilo zdravljenje prekinjeno pri 20,8 % (66/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom, in 25,3 % (83/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom. V študiji SC-II so o resnih okužbah poročali pri 3,8 % (12/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom s.c. tedensko, vendar pa zdravljenja zaradi resne okužbe ni bilo treba prekiniti pri nobenem od teh bolnikov, in pri 5,8 % (19/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom s.c. vsak drugi teden, zdravljenje pa je bilo v 24-mesečnem obdobju treba prekiniti pri 9 bolnikih z resno okužbo.

Pogostnost reakcij na mestu injiciranja v 12 mesecih je pri uporabi abatacepta s.c. bila 3,8 % (12/318), pri uporabi adalimumaba s.c. pa 9,1 % (30/328) ($p = 0,006$), v 24 mesecih pa je pri uporabi abatacepta s.c. bila 4,1 % (13/318), pri uporabi adalimumaba s.c. pa 10,4 % (34/328). V 2-letnem obdobju študije so pri 3,8 % (12/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom s.c., in 1,5 % (5/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom s.c., poročali o avtoimunskih boleznih blage do zmerne jakosti (npr. psoriaza, Raynaudov fenomen, nodozni eritem).

Študija SC-III: Indukcija remisije pri bolnikih z RA, ki se še niso zdravili z metotreksatom

V randomizirani, dvojno slepi študiji so vrednotili subkutano (s.c.) uporabo abatacepta v kombinaciji z metotreksatom (abatacept + MTX), subkutano uporabo abatacepta v monoterapiji ali uporabo metotreksata v monoterapiji (skupina z MTX) pri indukciji remisije po 12-mesečnem zdravljenju in ohranitev remisije v času brez uporabe zdravila po popolni odtegnitvi zdravila pri odraslih bolnikih z močno aktivnim zgodnjim revmatoidnim artritisom s slabimi prognostičnimi dejavniki, ki se predhodno še niso zdravili z MTX. Pri popolni odtegnitvi zdravila je pri večini bolnikov v vseh skupinah zdravljenja (abatacept z metotreksatom, samo abatacept ali samo metotreksat) prišlo do izgube remisije (povrnitev aktivnosti bolezni) (preglednica 4).

Preglednica 4: Deleži remisije na koncu zdravljenja z zdravilom in faze odtegnitve zdravila v študiji SC-III

Število bolnikov	Abatacept s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Delež randomiziranih bolnikov z indukcijo remisije po 12 mesecih zdravljenja			
DAS28-remisija ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Razmerje obojev (95 % IZ) v primerjavi z MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
P vrednost	0,010	N/A	N/A
SDAI klinična remisija ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Ocenjena razlika (95 % IZ) v primerjavi z MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boolean klinična remisija	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Ocenjena razlika (95 % IZ) v primerjavi z MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Delež randomiziranih bolnikov v remisiji v 12. mesecu in v 18. mesecu (6 mesecev popolne odtegnitve zdravila)			
DAS28-remisija ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Razmerje obojev (95 % IZ) v primerjavi z MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
P vrednost	0,045	N/A	N/A

^a DAS28 opredeljena remisija (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI kriterij (SDAI ≤ 3,3)

V študiji SC-III so bili profili varnosti v treh skupinah zdravljenja (abatacept + MTX, monoterapija z abataceptom, skupina z MTX) na splošno podobni. Med 12-mesečnim obdobjem zdravljenja so o neželenih učinkih poročali pri 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) oziroma 44,0 % (51/116) bolnikov, ki so se zdravili v teh treh skupinah, o resnih neželenih učinkih pa pri 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) oziroma 0,9 % (1/116) zdravljenih bolnikov. O resnih okužbah so poročali pri 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) in 0 % (0/116) bolnikov.

Radiografski odziv

Strukturne poškodbe sklepa so vrednotili radiološko med dveletnim obdobjem v študijah II, VI in SC-II. Rezultate so vrednotili na osnovi skupne Sharpove ocene, modificirane po Genantu (TSS – Genant-modified total Sharp score) in njenih komponent, ocene erozije in ocene zožitve sklepne špranje (JSN – joint space narrowing).

V študiji II je bila srednja izhodiščna vrednost TSS pri bolnikih, ki so prejeli abatacept 31,7, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 33,4. Zmanjšanje obsega napredovanja strukturnih poškodb z abataceptom/metotreksatom v primerjavi s placebom/metotreksatom po 12 mesecih zdravljenja je prikazano v preglednici 5. Pri bolnikih, ki so bili randomizirani na abatacept, je bil obseg napredovanja strukturnih poškodb v drugem letu pomembno manjši kot v prvem letu ($p < 0,0001$). Vse osebe, ki so bile po enem letu dvojno slepega zdravljenja vključene v dolgoročno podaljšano fazo študije, so prejemale abatacept. Radiografsko napredovanje je bilo ovrednoteno med 5-letnim zdravljenjem. Podatki so bili analizirani z opazovalno analizo na osnovi povprečne spremembe v skupni oceni od predhodnega letnega obiska. Pri bolnikih, ki so bili prvotno randomizirani na abatacept in MTX so bile povprečne spremembe od 1. do 2. leta 0,41 ($n = 290$), od 2. do 3. leta 0,37 ($n = 293$), od 3. do 4. leta 0,34 ($n = 290$), od 4. do 5. leta pa 0,26 ($n = 233$). Pri bolnikih, ki so bili prvotno randomizirani na placebo in MTX so bile povprečne spremembe od 1. do 2. leta 0,74 ($n = 130$), od 2. do 3. leta 0,68 ($n = 130$), od 3. do 4. leta 0,43 ($n = 128$) in od 4. do 5. leta 0,29 ($n = 114$).

Preglednica 5: Srednje vrednosti radiografskih sprememb med 12 meseci v študiji II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-vrednost ^a
Skupna Sharpova ocena	1,21	2,32	0,012
Ocena erozije	0,63	1,14	0,029
Ocena zožitve sklepne špranje	0,58	1,18	0,009

^a Na osnovi neparametrične analize.

V študiji VI je bila povprečna sprememba vrednosti TSS po 12 mesecih signifikantno manjša pri bolnikih, ki so se zdravili z abataceptom in metotreksatom, kot pri bolnikih, ki so prejeli metotreksat in placebo. Po 12 mesecih 61 % (148/242) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom in metotreksatom, in 53 % (128/242) bolnikov, ki so se zdravili z metotreksatom in placebo, ni imelo progresije (TSS ≤ 0). Pri bolnikih, ki so kontinuirano prejeli abatacept in metotreksat (24 mesecev) je bila progresija strukturnih poškodb manjša kot pri bolnikih, ki so v začetku prejeli metotreksat in placebo (12 mesecev) in so nato za naslednjih 12 mesecev prešli na zdravljenje z abataceptom in metotreksatom. Med bolniki, ki so bili vključeni v odprto 12-mesečno obdobje do napredovanja bolezni ni prišlo pri 59 % (125/213) bolnikov, ki so kontinuirano prejeli abatacept in metotreksat, in pri 48 % (92/192) bolnikov, ki so v začetku prejeli metotreksat in so nato prešli na kombinirano zdravljenje z abataceptom.

V študiji SC-II so strukturne poškodbe sklepa vrednotili radiološko in jih izrazili kot spremembo od izhodišča na osnovi skupne Sharpove ocene, modificirane po van der Heijdeu (mTSS; "van der Heijde-modified Total Sharp Score"), in njenih komponent. V obeh skupinah so do 24 mesecev opazili podobno inhibicijo (mTSS (srednja vrednost ± standardna deviacija [SD]) = 0,89 ± 4,13 v primerjavi z 1,13 ± 8,66), ocena erozije (0,41 ± 2,57 v primerjavi z 0,41 ± 5,04) in ocena JSN (0,48 ± 2,18 v primerjavi z 0,72 ± 3,81)) za skupino z abataceptom (n = 257) oziroma skupino z adalimumabom (n = 260).

V študiji SC-III so strukturne poškodbe sklepa ocenili z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI). V skupini, ki je prejela abatacept + MTX, so strukturne poškodbe manj napredovale kot v skupini z MTX, na kar kaže povprečna razlika zdravljenja med skupino, ki je prejela abatacept + MTX v primerjavi s skupino z MTX (preglednica 6).

Preglednica 6: MRI ocena strukturnih in vnetnih sprememb v študiji SC-III

Povprečna razlika zdravljenja med abatacept s.c.+MTX v primerjavi z MTX v 12. mesecu (95 % IZ)*

MRI ocena erozije	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI ocena osteitisa/edema kostnine	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI ocena sinovitisa	-1,60 (-2,42; -0,78)

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

Odziv v obliki fizične funkcije

Izboljšanje fizične funkcije je bilo v študijah II, III, IV, V in VI ovrednoteno z indeksom nezmožnosti na osnovi vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index), v študiji I pa z modificiranim indeksom HAQ-DI. V študiji SC-I je bilo izboljšanje

od izhodišča, ovrednoteno s HAQ-DI po 6 mesecih in kasneje, pri subkutani in intravenski uporabi podobno. Rezultati iz študij II, III in VI so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7: Izboljšanje fizične funkcije v nadzorovanih kliničnih preskušanjih

	Brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom		Nezadosten odziv na metotreksat		Nezadosten odziv na zaviralec TNF	
	Študija VI		Študija II		Študija III	
Indeks nezmožnosti HAQ ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARDs ^b	Placebo +DMARDs ^b
Izhodišče (povprečje)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Povprečno izboljšanje od izhodišča						
6. mesec	0,85 (n = 250)	0,68 (n = 249)	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
12. mesec	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Odstotek bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem ^d						
6. mesec	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
12. mesec	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatacept v primerjavi s placebom.

† p < 0,05, abatacept in MTX v primerjavi z MTX in placebom

^a Fiksni odmerki približno 10 mg/kg (glejte poglavje 4.2).

^b Sočasna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs) so vključevala enega ali več naslednjih: metotreksat, klorokin/hidroksiklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, zlato in anakinro.

^c Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja; 0 = boljše, 3 = slabše; 20 vprašanj; 8 kategorij: oblačenje in nega, vstajanje, hranjenje, hoja, higiena, doseganje stvari, moč prijemanja in aktivnosti.

^d Zmanjšanje indeksa HAQ-DI za ≥ 0,3 enote od izhodišča.

^e Po 6 mesecih so imeli bolniki možnost vključitve v odprto študijo.

V študiji II se je po 18 mesecih odziv ohranil pri 88 % bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem po 12 mesecih in po 24 mesecih pri 85 % bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem po 12 mesecih. Izboljšanje fizične funkcije med odprtim obdobjem študije I se je ohranilo 7 let, med odprtim obdobjem študije II 5 let, med odprtim obdobjem študije III 5 let in med odprtim obdobjem študije VI 2 leti.

V študiji SC-III je bil delež oseb z odzivom HAQ kot merilom klinično pomembnega izboljšanja fizične funkcije (zmanjšanje od izhodiščne ocene HAQ-DI za ≥ 0,3) v 12. mesecu večji v skupini abatacept+ MTX v primerjavi s skupino z MTX (65,5 % v primerjavi s 44,0 %; razlika zdravljenja v primerjavi s skupino z MTX 21,6 % [95 % IZ: 8,3; 34,9]).

Z zdravstvenim stanjem povezani izidi in kvaliteta življenja

Z zdravstvenim stanjem povezana kvaliteta življenja je bila v študijah I, II in III ovrednotena s SF-36 vprašalnikom (SF-36 questionnaire) po 6 mesecih, v študijah I in II pa tudi po 12 mesecih. V teh študijah so v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, v skupini, ki je prejela abatacept, opazili klinično in statistično pomembno izboljšanje v vseh 8 domenah SF-36 (4 fizične domene:

fizična funkcija, fizična vloga, telesna bolečina, splošno zdravstveno stanje in 4 duševne domene: vitalnost, socialna funkcija, čustvena vloga, duševno zdravje), kot tudi pri povzetku telesnih komponent in povzetku duševnih komponent. V študiji VI so po 12 mesecih v skupini, ki je prejela abatacept in metotreksat v primerjavi s skupino, ki je prejela metotreksat in placebo, opazili izboljšanje tako pri povzetku telesnih kot povzetku duševnih komponent. Izboljšanje se je ohranilo 2 leti.

Študija VII: Varnost abatacepta pri bolnikih z ali brez faze izpiranja po predhodnem zdravljenju z zaviralcem TNF

Odprta študija intravenskega zdravljenja z abataceptom po osnovnem zdravljenju z nebiološkim imunomodulirajočim protirevmatičnim zdravilom (DMARD) je bila izvedena pri bolnikih z aktivnim RA brez zadostnega odziva po predhodnem (čas izpiranja vsaj 2 meseca; n = 449) ali trenutnem (brez obdobja izpiranja; n = 597) zdravljenju z zaviralcem TNF (študija VII). Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem TNF in bolnikih, ki so se z zaviralcem TNF zdravili neposredno pred vključitvijo v študijo, so bili primarni izid, pojavnost neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov, delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov in pogostnost resnih okužb med 6-mesečnim zdravljenjem podobni.

Klinična učinkovitost in varnost pri odraslih s psoriaznim artritisom

Učinkovitost in varnost abatacepta so vrednotili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih (študiji PsA-I in PsA-II) pri odraslih bolnikih, starih 18 let in starejših. Bolniki so kljub predhodnemu zdravljenju z DMARD imeli aktivni PsA (≥ 3 otekli sklepi in ≥ 3 občutljivi sklepi) ter eno ustrezno psoriazno kožno spremembo s premerom vsaj 2 cm.

V študiji PsA-I je 170 bolnikov prejelo placebo ali abatacept intravensko, in sicer na 1., 15. in 29. dan, nato pa 24 tednov na vsakih 28 dni na dvojno slep način. Sledilo je odprto zdravljenje z abataceptom v odmerku 10 mg/kg intravensko vsakih 28 dni. Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli placebo ali abatacept v odmerku 3 mg/kg, 10 mg/kg, ali dva odmerka po 30 mg/kg. Sledilo je prejetje odmerka 10 mg/kg brez izključitve za 24 tednov, nato pa odprto zdravljenje z abataceptom v odmerku 10 mg/kg mesečno intravensko vsak mesec. Bolniki so med preskušanjem lahko sočasno prejeli stabilne odmerke metotreksata, nizke odmerke kortikosteroidov (v odmerkih, enakovrednih ≤ 10 mg prednizona) in/ali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

V študiji PsA-II so 424 bolnikov randomizirali v razmerju 1 : 1 na 24-tedensko dvojno slepo prejetje tedenskih subkutanih odmerkov placeba ali abatacepta (125 mg) brez polnilnega odmerka. Sledilo je odprto zdravljenje z abataceptom v odmerku 125 mg subkutano tedensko. Bolniki so med preskušanjem lahko prejeli stabilne odmerke metotreksata, sulfasalazina, leflunomida, hidrosiklorokina, nizke odmerke kortikosteroidov (v odmerkih, enakovrednih ≤ 10 mg prednizona) in/ali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID). Bolniki, pri katerih se število oteklih ali občutljivih sklepov od izhodišča do 16. tedna ni izboljšalo za vsaj 20 %, so prešli na odprto zdravljenje z abataceptom v odmerku 125 mg subkutano tedensko.

Primarni cilj obeh študij, študije PsA-I in študije PsA-II, je bil delež bolnikov z doseženim odzivom ACR 20 v 24. tednu (169. dan).

Klinični odziv

Znaki in simptomi

Odstotek bolnikov z doseženimi odzivi ACR 20, 50 ali 70 pri uporabi priporočenega odmerka abatacepta v študiji PsA-I (10 mg/kg intravensko) in študiji PsA-II (125 mg subkutano) je prikazan v preglednici 8 v nadaljevanju.

Preglednica 8: Delež bolnikov z odzivi ACR v 24. tednu v študijah PsA-I in PsA-II

	Študija PsA-I ^a			Študija PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N = 40	Placebo N = 42	Ocenjena razlika (95 % IZ)	Abatacept 125 mg s.c. N = 213	Placebo N = 211	Ocenjena razlika (95 % IZ)
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)

* $p < 0,05$ v primerjavi s placebom, p vrednosti za odziva ACR 50 in ACR 70 niso bile ovrednotene.

^a 37 % bolnikov se je predhodno zdravilo z zaviralcem TNF.

^b 61 % bolnikov se je predhodno zdravilo z zaviralcem TNF.

^c Bolniki, pri katerih se število občutljivih ali oteklih sklepov v 16. tednu ni zmanjšalo vsaj za 20 %, so izpolnili kriterije za izključitev in so bili obravnavani kot bolniki brez odziva.

V celotni študijski populaciji je bil v 24. tednu delež bolnikov z odzivom ACR 20 pomembno večji pri zdravljenju z abataceptom v odmerku 10 mg/kg intravensko v študiji PsA-I ali 125 mg subkutano v študiji PsA-II v primerjavi s placebom. V obeh študijah so bili večji odzivi ACR 20 opaženi pri uporabi abatacepta v primerjavi s placebom ne glede na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF. V manjši študiji PsA-I je odziv ACR 20 pri uporabi abatacepta v odmerku 10 mg/kg intravensko pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z zaviralcem TNF, znašal 55,6 %, pri uporabi placeba pa 20,0 %. Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem TNF, je pri uporabi abatacepta v odmerku 10 mg/kg intravensko odziv ACR 20 znašal 30,8 %, pri uporabi placeba pa 16,7 %. V študiji PsA-II je odziv ACR 20 pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z zaviralcem TNF, znašal 44,0 %, pri uporabi placeba pa 22,2 % (21,9 [8,3; 35,6], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem TNF, je odziv ACR 20 pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano znašal 36,4%, pri uporabi placeba pa 22,3 % (14,0 [3,3; 24,8], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]).

V študiji PsA-II so večje odzive ACR 20 opazili pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano v primerjavi s placebom ne glede na sočasno nebiološko zdravljenje z DMARD. Odziv ACR 20 je pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki niso uporabljali nebioloških DMARD, znašal 27,3 % v primerjavi z 12,1 %, (15,15 [1,83; 28,47], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]), pri bolnikih, ki so uporabljali nebiološke DMARD, pa 44,9 % v primerjavi s 26,9 %, (18,00 [7,20; 28,81], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). V študijah PsA-I in PsA-II so se klinični odzivi ohranili ali izboljševali do enega leta.

Struktumi odziv

V študiji PsA-II je bil delež bolnikov brez radiografsko evidentnega napredovanja (spremembe od izhodišča ≤ 0) glede na skupno PsA-modificirano oceno SHS na rentgenogramih v 24. tednu večji pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano (42,7 %) kot pri uporabi placeba (32,7 %) (10,0 [1,0; 19,1], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]).

Odziv v obliki fizične funkcije

V študiji PsA-I je v 24. tednu delež bolnikov z zmanjšanjem ocene HAQ-DI za $\geq 0,30$ od izhodišča pri uporabi abatacepta intravensko znašal 45,0 % v primerjavi s 19,0 % pri uporabi placeba (26,1 [6,8; 45,5], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). V študiji PsA-II je delež bolnikov z zmanjšanjem ocene HAQ-DI za najmanj $\geq 0,35$ od izhodišča pri uporabi abatacepta znašal 31,0 % v primerjavi s 23,7 % pri uporabi placeba (7,2 [-1,1; 15,6], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). V obeh študijah, študiji PsA-I in študiji PsA-II, se je pri nadaljevanju zdravljenja z abataceptom izboljšanje ocene HAQ-DI ohranilo ali še izboljševalo do 1 leta.

V 24-tedenskem dvojno slepem obdobju pomembnih sprememb v oceni PASI pri zdravljenju z abataceptom niso opazili. Bolniki, vključeni v dve študiji PsA, so imeli blago do zmerno psorizao. Mediana ocena PASI je v študiji PsA-I znašala 8,6, v študiji PsA-II pa 4,5. V študiji PsA-I je delež bolnikov z doseženim odzivom PASI 50 pri uporabi abatacepta znašal 28,6 % v primerjavi s 14,3 % pri uporabi placeba (14,3 [-15,3; 43,9], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]), delež bolnikov z doseženim odzivom PASI 75 pa je pri uporabi abatacepta znašal 14,3 % v primerjavi s 4,8 % pri uporabi placeba (9,5 [-13,0; 32,0], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). V študiji PsA-II je delež bolnikov z doseženim odzivom PASI 50 pri uporabi abatacepta znašal 26,7 % v primerjavi z 19,6 % pri uporabi placeba (7,3 [-2,2; 16,7], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]), delež bolnikov z doseženim odzivom PASI 75 pa je pri uporabi abatacepta znašal 16,4 % v primerjavi z 10,1 % pri uporabi placeba (6,4 [-1,3; 14,1], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]).

Pediatrična populacija s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Subkutano

Učinkovitost subkutane uporabe abatacepta pri otrocih, starih od 2 do 17 let, temelji na farmakokinetični izpostavljenosti in ekstrapolaciji ugotovljene učinkovitosti pri intravenski uporabi abatacepta pri bolnikih s pJIA in subkutane uporabe abatacepta pri odraslih bolnikih z RA, podprta pa je tudi s podatki iz klinične študije, ki še poteka. V tej študiji so se zdravili otroci in mladostniki z zmerno do hudo aktivnim pJIA, stari od 2 do 17 let (46 bolnikov v kohorti bolnikov, starih od 2 do 5 let, in 173 bolnikov v kohorti bolnikov, starih od 6 do 17 let) z nezadostnim odzivom ali intoleranco za vsaj enega od imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil, kar je lahko vključevalo tudi biološka zdravila. Varnost in učinkovitost subkutane uporabe abatacepta so vrednotili v enoskupinski, odprti študiji, katere primarni izid je bila najmanjša koncentracija (C_{min}) v stanju dinamičnega ravnovesja po 4 mesecih (kratkoročno obdobje) v starostni kohorti 6 do 17 let. Bolniki nadaljujejo zdravljenje z abataceptom v odprtem podaljšku študije, ki še poteka, z njim pa bodo ovrednotili dolgoročno varnost in učinkovitost za še dodatnih 20 mesecev.

V izhodišču je 79 % od 219 bolnikov, ki so bili vključeni in zdravljeni v študiji, jemalo metotreksat (srednji odmerek ob vstopu v študijo 12,3 mg/m²/teden), 21 % bolnikov pa se je zdravilo z abataceptom v monoterapiji. Od 219 bolnikov, vključenih v študijo, se jih je 56 (25,6 %) predhodno zdravilo z biološkim DMARD zdravljenjem (vključno z zaviralci TNF in tocilizumabom).

Bolniki, ki so bili vključeni v preskušanje, so bili v povprečju stari 10,6 let, bolezen pa je v povprečju trajala 2,4 leta. V izhodišču so imeli aktivno bolezen s srednjo vrednostjo števila aktivno prizadetih sklepov 11,8, srednjo vrednostjo števila sklepov z omejeno gibljivostjo 10,3 in zvišano vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) (srednja vrednost 1,24 mg/dl).

Od 219 zdravljenih bolnikov je 205 zaključilo kratkoročno obdobje, 200 pa jih je nato bilo vključenih v dolgoročno podaljšano obdobje, ki še poteka. V kohorti bolnikov, starih od 2 do 5 let, je 2-letno obdobje zaključilo 39 (84,8 %) bolnikov. V kohorti bolnikov, starih od 6 do 17 let, je 2-letno obdobje zaključilo 132 (76,3 %) bolnikov.

Deleži odziva na koncu kratkoročne izpostavljenosti so povzeti v preglednici 9:

Preglednica 9: Delež (%) bolnikov s poliartrikularnim JIA z ACRP odzivom ali neaktivno boleznijo ob koncu kratkoročnega obdobja (4 meseci)

	Starost 2 do 17 let
	n = 219
ACRP30	84,5 %
ACRP50	75,3 %
ACRP70	57,1 %
ACRP90	34,7 %
ACRP100	20,1 %
neaktivna bolezen*	34,2 %

* Brez aktivnih sklepov, zdravnikova globalna ocena resnosti bolezni ≤ 10 mm in CRP $\leq 0,6$ mg/dl.

Rezultati v obliki ACRP odziva in neaktivnosti bolezni so se v 2-letnem obdobju ohranili.

Intravensko

V študijo so bili vključeni otroci in mladostniki z zmernim do hudim aktivnim pJIA, stari od 6 do 17 let, z nezadostnim odzivom ali intoleranco na zdravljenje vsaj z enim od imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil, ki so lahko vključevala tudi biološka zdravila. Varnost in učinkovitost intravenske uporabe abatacepta so vrednotili v tridelni študiji. Obdobje A je bila 4-mesečna uvodna, odprta faza, zasnovana za indukcijo odziva ACR Pedi 30. Bolniki, ki so na koncu obdobja A dosegli odziv vsaj ACR Pedi 30, so bili randomizirani v dvojno slepo odtegnitveno fazo (obdobje B) in prejeli abatacept ali placebo 6 mesecev ali dokler se ni stanje pJIA poslabšalo kot je bilo določeno v študiji. Če bolniki niso bili izključeni iz študije zaradi varnostnih razlogov, so bili vsi bolniki, ki so dokončali obdobje B študije ali se jim je bolezen med obdobjem B študije poslabšala ter bolniki brez odziva na zdravljenje v obdobju A študije, vključeni v obdobje C, odprto podaljšano fazo študije, ki je vrednotila dolgotrajno varnost in učinkovitost.

V obdobju A so vsi bolniki prejeli abatacept v odmerku 10 mg/kg na 1., 15., 29., 57. in 85. dan in so bili nato pregledani na 113. dan. Med obdobjem A je 74 % bolnikov prejelo metotreksat (srednji odmerek ob vstopu v študijo 13,2 mg/m²/teden). Med obdobjem A je abatacept kot samostojno zdravilo tako prejelo 26 % bolnikov. Od 190 bolnikov, ki so bili vključeni v študijo, se je 57 bolnikov (30 %) predhodno zdravilo z zaviralci TNF.

Bolniki z odzivom ACR Pedi 30 na koncu obdobja A so bili randomizirani v obdobje B, dvojno slepo, odtegnitveno fazo, in so 6 mesecev ali do poslabšanja JIA prejeli abatacept ali placebo.

Poslabšanje je bilo definirano kot:

- 30 % ali večje poslabšanje pri vsaj 3 od 6 ključnih spremenljivk pJIA
- 30 % ali večje izboljšanje pri ne več kot 1 od 6 ključnih spremenljivk pJIA
- če se je za definicijo poslabšanja uporabila globalna ocena zdravnika ali starša, je moralo biti prisotno poslabšanje za ≥ 2 cm (možno do 10 cm)
- če se je za definicijo poslabšanja uporabilo število aktivno prizadetih sklepov ali sklepov z omejeno gibljivostjo, je moralo biti prisotno poslabšanje pri ≥ 2 sklepih.

Bolniki, ki so bili vključeni v preskušanje, so bili v povprečju stari 12,4 let, bolezen pa je v povprečju trajala 4,4 leta. V izhodišču so imeli aktivno bolezen s srednjo vrednostjo števila aktivno prizadetih sklepov 16, srednjo vrednostjo števila sklepov z omejeno gibljivostjo 16, zvišano vrednost C reaktivnega proteina (CRP) (srednja vrednost 3,2 mg/dl) in zvišano vrednost sedimentacije eritrocitov (ERS) (srednja vrednost 32 mm/uro). Podtipi pJIA ob začetku bolezni so bili: oligoartrikularni (16 %), poliartrikularni (64 %; 20 % vseh je bilo pozitivnih na revmatoidni faktor) in sistemski (20 %).

Obdobje A študije je od 190 vključenih bolnikov končalo 170 bolnikov. Odziv ACR Pedi 30 je bil dosežen pri 65 % bolnikov (123/190). 122 bolnikov je bilo randomiziranih v obdobje B študije. Pri vseh raziskovanih podtipih pJIA in pri bolnikih, ki so prejeli metotreksat ali ne, so bili odzivi

podobni. Od 133 bolnikov (70 %), ki se predhodno niso zdravili z zaviralci TNF, je bil odziv vsaj ACR Pedi 30 dosežen pri 101 bolniku (76 %). Od 57 bolnikov, ki so se predhodno zdravili z zaviralci TNF, je bil odziv vsaj ACR Pedi 30 dosežen pri 22 bolnikih (39 %).

Med obdobjem B študije je bil čas do poslabšanja bolezn pri bolnikih, ki so bili randomizirani na placebo, pomembno krajši kot pri bolnikih, ki so bili randomizirani na abatacept (primarni izid, $p = 0,0002$; log-rank test). Med obdobjem B se je poslabšanje bolezn pojavilo pri pomembno večjem številu bolnikov, ki so prejeli placebo (33/62; 53 %), kot pri tistih, ki so ostali na abataceptu (12/60; 20 %; hi-kvadrat $p < 0,001$). Pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z abataceptom, je tveganje za poslabšanje bolezn znašalo manj kot eno tretjino tveganja pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ocena razmerja ogroženosti = 0,31; 95 % interval zaupanja 0,16; 0,59).

Večina bolnikov, ki je bila randomizirana v obdobju B, je bila vključena v obdobje C študije (58/60 bolnikov, ki so v obdobju B prejeli abatacept; 59/62 bolnikov, ki so v obdobju B prejeli placebo). V obdobje C študije je bilo vključenih tudi 36 od 47 bolnikov brez odziva v obdobju A študije ($n = 153$ vseh bolnikov).

Deleži odziva ob koncu obdobja A, ob koncu obdobja B in po 5 letih zdravljenja v obdobju C so povzeti v preglednici 10:

Preglednica 10: Delež (%) bolnikov s poliartrikularnim JIA z ACR odzivom ali neaktivno boleznijo

	konec obdobja A (113. dan)	konec obdobja B ^a (169. dan)		obdobje C ^b (1765. dan)		
	abatacept	abatacept	placebo	skupina z abataceptom v obdobju B	skupina s placebom v obdobju B	bolniki brez odziva v obdobju 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
neaktivna bolezen	ni bilo ocenjevano	31	10	52	33	31

^a na 169. dan prenos zadnje opažene vrednosti naprej (LOCF – Last Observation Carried Forward) za bolnike, ki so se zdravili v obdobju C

^b opažene vrednosti

V obdobju C je bilo na 1765. dan vključenih 33 od 58 bolnikov, ki so v obdobju B prejeli abatacept, 30 od 59 bolnikov, ki so v obdobju B prejeli placebo, in 13 od 36 bolnikov brez odziva v obdobju A. Srednja vrednost trajanja zdravljenja z abataceptom v obdobju C je 1815 dni (razpon od 57 do 2.415 dni, skoraj 61 mesecev). Stodva (67 %) udeležencev v študiji sta se v obdobju C z abataceptom zdravila vsaj 1.080 dni (~ 36 mesecev). Vsi bolniki so se predhodno, v odprtem obdobju A študije z abataceptom zdravili najmanj 4 mesece.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Revmatoidni artritis pri odraslih

Geometrijska srednja ocena (90 % interval zaupanja) za biološko uporabnost abatacepta po subkutani uporabi v primerjavi z intravensko uporabo je 78,6 % (64,7 %; 95,6 %). Po 85 dneh zdravljenja je srednja vrednost (razpon) c_{min} v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 32,5 µg/ml (6,6-113,8 µg/ml), srednja vrednost (razpon) c_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pa 48,1 µg/ml (9,8-132,4 µg/ml).

Srednje ocene za sistemski očistek (0,28 ml/h/kg), volumen porazdelitve (0,11 l/kg) in končni razpolovni čas (14,3 dni) so pri subkutani in intravenski uporabi primerljive.

Izvedena je bila ena študija za določitev učinka monoterapije z abataceptom na imunogenost po subkutani uporabi brez začetnega intravenskega odmerka. Če začetni intravenski odmerek ni bil dan, je bila najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja 12,6 µg/ml dosežena po 2 tednih zdravljenja. V tej študiji je bila učinkovitost s časom podobna kot v študijah, ki so vključevale začetni intravenski odmerek, vendar pa vpliva neuporabe začetnega intravenskega odmerka na nastop učinka niso formalno raziskovali.

V skladu z intravenskimi podatki, analize populacijske farmakokinetike za subkutano uporabo abatacepta pri bolnikih z RA kažejo tendenco povečevanja očistka abatacepta s povečevanjem telesne mase. Starost in spol (korigirana na telesno maso) na navidezni očistek nista vplivala. Sočasna uporaba metotreksata, nesteroidnih protivnetnih zdravil, kortikosteroidov in zaviralcev TNF ni vplivala na navidezni očistek abatacepta.

Psoriazni artritis pri odraslih

V študiji PsA-I so bili bolniki randomizirani na intravensko prejemanje placeba ali abatacepta v odmerku 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) ali dva odmerka po 30 mg/kg, ki mu je sledil odmerek 10 mg/kg (30/10 mg/kg) na 1., 15. in 29. dan, nato pa na vsakih 28 dni. V tej študiji so bile koncentracije abatacepta v stanju dinamičnega ravnovesja odvisne od odmerka. Geometrijska sredina (CV%) c_{min} je na 169. dan pri režimu 3/3 mg/kg znašala 7,8 µg/ml (56,3 %), pri režimu 10/10 mg/kg 24,3 µg/ml (40,8 %), pri režimu 30/10 mg/kg pa 26,6 µg/ml (39,0 %).

V študiji PsA-II, v kateri je sledila tedenska subkutana aplikacija abatacepta v odmerku 125 mg, je bilo stanje dinamičnega ravnovesja abatacepta doseženo na 57. dan z geometrijsko sredino (CV%) c_{min} , ki se je gibala od 22,3 µg/ml (54,2 %) na 57. dan do 25,6 µg/ml (47,7 %) na 169. dan.

V skladu s predhodno opaženimi rezultati pri bolnikih z RA, analize populacijske farmakokinetike abatacepta pri bolnikih s PsA kažejo, da obstaja tendenca k večjemu očistku (l/uro) abatacepta z naraščanjem telesne mase.

Pediatrična populacija s pJIA

Farmakokinetiko abatacepta pri subkutanem injiciranju so preučevali pri bolnikih, starih od 2 do 17 let.

Pri tedenskem subkutanem odmerjanju abatacepta na osnovi telesne mase je bilo stanje dinamičnega ravnovesja abatacepta doseženo do 85. dneva. Pri subkutanem režimu odmerjanja na osnovi telesne mase so bile dosežene primerljive najmanjše koncentracije po skupinah glede na telesno maso in starost. Na 113. dan je srednja (razpon) najmanjša koncentracija abatacepta pri pediatričnih bolnikih s pJIA s telesno maso od 10 do < 25 kg znašala 46,2 µg/ml (13,4 do 96,2 µg/ml), pri pediatričnih bolnikih s pJIA s telesno maso od 25 do < 50 kg 48,0 µg/ml (22,4 do 122,1 µg/ml), pri pediatričnih bolnikih s pJIA s telesno maso > 50 kg pa 38,5 µg/ml (9,3 do 73,2 µg/ml).

Farmakokinetika abatacepta je pri odraslih bolnikih z RA in pri pediatričnih bolnikih s pJIA podobna, razen večje s.c. absorpcije pri bolnikih s pJIA. Biološka uporabnost (F) pri subkutani uporabi je večja za 28 %, konstanta hitrosti absorpcije (KA) pa je pri bolnikih s pJIA višja kot pri bolnikih z RA.

V skladu z intravenskimi podatki so analize populacijske farmakokinetike subkutane uporabe abatacepta pri bolnikih s pJIA pokazale, da obstaja trend k višjemu očistku abatacepta s povečanjem telesne mase. Starost in spol (če sta bila korigirana glede na telesno maso) nista vplivala na navidezni očistek. Sočasna uporaba zdravil, kot so metotreksat, kortikosteroidi in nesteroidna protivnetna zdravila, ni vplivala na navidezni očistek abatacepta.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri številnih *in vitro* študijah mutagenega ali klastogenega delovanja abatacepta niso opazili. V študijah kancerogenega potenciala so pri miših opazili večjo pojavnost limfomov in tumorjev mlečne žleze (pri samicah). Večja pojavnost limfomov in tumorjev mlečne žleze pri miših, ki so prejemale abatacept, je lahko povezana z zmanjšanim nadzorom virusa mišje levkemije in virusa mišjega tumorja mlečne žleze (mouse mammary tumour virus) v prisotnosti dolgotrajne imunomodulacije. Pri enoletni študiji toksičnosti na opicah *cinomolgus* niso odkrili pomembnejšega toksičnega delovanja abatacepta. Reverzibilni farmakološki učinki so obsegali minimalno prehodno zmanjšanje koncentracije serumskih IgG in minimalno do hudo izgubo germinalnih limfatičnih centrov v vranici in/ali bezgavkah. V časovnem okviru študije niso opazili znakov limfomov ali preneoplastičnih morfoloških sprememb, kljub prisotnosti limfokriptovirusa, ki pri imunsko oslabiljenih opicah dokazano povzroča tovrstne spremembe. Pomen teh ugotovitev za klinično uporabo abatacepta ni znan.

Pri podganah abatacept ni imel neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic. Študije vplivov na razvoj zarodka/plodu so bile izvedene na miših, podganah in kuncih, z odmerki, ki so bili 20- do 30-krat večji od odmerka 10 mg/kg pri človeku. Pri potomcih niso opazili neželenih učinkov. Pri podganah in kuncih je bila izpostavljenost abataceptu na osnovi AUC do 29-krat večja od izpostavljenosti človeka pri odmerku 10 mg/kg. Pri podganah in kuncih je bilo dokazano, da abatacept prehaja preko placente. V študijah vplivov abatacepta na prenatalni in postnatalni razvoj pri mladičih podgan, ki so prejemale abatacept v odmerkih do 45 mg/kg, kar je na osnovi AUC 3-krat večja izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri odmerku 10 mg/kg, niso opazili neželenih učinkov. Pri odmerku 200 mg/kg, kar je na osnovi AUC 11-krat večja izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri odmerku 10 mg/kg, so opazili omejene spremembe imunske funkcije (9-kratno povečanje srednjega T-celičnega protitelesnega odziva pri mladičih ženskega spola in vnetje ščitnice pri 1 mladiču ženskega spola od 10 mladičev moškega in 10 mladičev ženskega spola, pri katerih je bil ta odmerek ovrednoten).

Predklinične študije, relevantne za uporabo zdravila pri pediatrični populaciji

Študije pri podganah, ki so bile izpostavljene abataceptu, so pokazale nepravilnosti imunskega sistema, vključno z manjšo incidenco okužb, ki so povzročile pogine (mladiči podgan). Poleg tega so tako pri mladičih kot odraslih podganah, ki so bile izpostavljene abataceptu, pogosto opažali vnetja ščitnice in trebušne slinavke. Zdi se, da so bili mladiči podgan bolj dovzetni za limfocitna vnetja ščitnice. Pri študijah pri odraslih miših in opicah o takih ugotovitvah ne poročajo. Možno je, da je večja dovzetnost za oportunistične okužbe, opažena pri mladičih podgan, povezana z izpostavljenostjo abataceptu pred razvojem spominskega odziva. Pomen teh rezultatov za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
poloksamer 188
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
brezvodni natrijev hidrogenfosfat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

ORENCIA 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,4 ml napolnjena injekcijska brizga (steklo tipa 1) s samodejnim varovalom za iglo in z razširjenim delom za lažji prijem (bel bat).

Pakiranja s 4 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varovalom za iglo.

ORENCIA 87,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,7 ml napolnjena injekcijska brizga (steklo tipa 1) s samodejnim varovalom za iglo in z razširjenim delom za lažji prijem (svetlo moder bat).

Pakiranja s 4 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varovalom za iglo.

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 ml napolnjena injekcijska brizga (steklo tipa 1) z razširjenim delom za lažji prijem ali 1-ml napolnjena injekcijska brizga s samodejnim varovalom za iglo in z razširjenim delom za lažji prijem (oranžen bat).

Pakiranja s po 1 ali 4 napolnjenimi injekcijskimi brizgami in skupno pakiranje, ki vsebuje 12 napolnjenih injekcijskih brizg (3 pakiranja po 4).

Pakiranja s po 1, 3 ali 4 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varovalom za iglo in skupno pakiranje, ki vsebuje 12 napolnjenih injekcijskih brizg z varovalom za iglo (3 pakiranja po 4).

Injekcijska brizga iz stekla tipa 1 ima z bromobutilom obložen zamašek in fiksno iglo iz nerjavečega jekla, ki je pokrita z neupogljivim varovalom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo. Po vzetju napolnjene injekcijske brizge iz hladilnika, je treba počakati 30 minut, da se zdravilo ORENCIA segreje na sobno temperaturo in ga šele nato injicirati. Injekcijske brizge se ne sme stresati.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/07/389/004-010

EU/1/07/389/013-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. maj 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 21. maj 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje 125 mg abatacepta.

Abatacept je fuzijski protein, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (ClickJect)

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina z vrednostjo pH od 6,8 do 7,4.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo ORENCIA je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- zdravljenje zmerne do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa (RA) pri odraslih bolnikih z nezadostnim odzivom na predhodno zdravljenje z enim ali več zdravili iz skupine imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs), vključno z metotreksatom (MTX) ali zaviralcem tumorje nekrotizirajočega faktorja-alfa (TNF – alpha-tumour necrosis factor-alpha inhibitor).
- zdravljenje močno aktivne in progresivne bolezni pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki se predhodno še niso zdravili z metotreksatom.

Dokazano je bilo, da kombinirano zdravljenje z abataceptom in metotreksatom zmanjša napredovanje poškodb sklepov in izboljša fizično funkcijo.

Psoriazni artritis

Zdravilo ORENCIA je, samo ali v kombinaciji z metotreksatom (MTX), indicirano za zdravljenje aktivnega psoriaznega artritisa (PsA) pri odraslih bolnikih z nezadostnim odzivom na predhodno zdravljenje z DMARD, vključno z MTX, pri katerih dodatno sistemsko zdravljenje psoriaznih kožnih sprememb ni potrebno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa.

Če v 6 mesecih po začetku zdravljenja z abataceptom ni odziva, je treba presoditi o nadaljevanju zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Odrasli

Subkutano (s.c.) zdravljenje z zdravilom ORENCIA se lahko uvede z intravenskim (i.v.) polnilnim odmerkom ali brez njega. Zdravilo ORENCIA za subkutano uporabo je treba uporabljati tedensko v odmerku 125 mg v obliki subkutane injekcije, ne glede na telesno maso (glejte poglavje 5.1). Če se zdravljenje uvede z enkratno i.v. infuzijo (i.v. polnilni odmerek pred nadaljnjo s.c. uporabo zdravila), je prvi 125-mg subkutani odmerek abatacepta treba aplicirati isti dan kot i.v. odmerek, nato pa sledijo subkutane injekcije abatacepta v odmerku 125 mg enkrat na teden (za odmerjanje intravenskega polnilnega odmerka glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila ORENCIA 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje).

Bolniki, ki bodo z intravenskega zdravljenja z zdravilom ORENCIA prešli na subkutano zdravljenje, morajo prvi subkutani odmerek prejeti namesto naslednjega predvidenega intravenskega odmerka.

Pri uporabi skupaj z drugimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (DMARDs – disease – modifying anti-rheumatic drugs), kortikosteroidi, salicilati, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs) ali analgetiki odmerka ni treba prilagoditi.

Psoriazni artritis

Odrasli

Zdravilo ORENCIA je treba uporabljati tedensko v odmerku 125 mg v obliki subkutane (s.c.) injekcije. Uporaba intravenskega (i.v.) polnilnega odmerka ni potrebna. Bolniki, ki bodo z intravenskega zdravljenja z zdravilom ORENCIA prešli na subkutano zdravljenje, morajo prvi subkutani odmerek prejeti namesto naslednjega predvidenega intravenskega odmerka.

Pozabljeni odmerek

Če si je bolnik pozabil injicirati zdravilo ORENCIA in od predvidenega dneva ni minilo več kot tri dni, si mora pozabljeni odmerek injicirati takoj, nato pa naj nadaljuje z uporabo zdravila po prvotni tedenski shemi. Če je od predvidenega dneva injiciranja minilo več kot tri dni, mora o dajanju naslednjega odmerka zdravila presoditi zdravnik (na osnovi stanja bolnika, statusa aktivnosti bolezni ipd.).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic in jeter

Pri teh skupinah bolnikov uporabe zdravila ORENCIA niso raziskovali. Priporočenih odmerkov ne moremo navesti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila ORENCIA raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za subkutano uporabo pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Za zdravljenje pJIA pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let in starejših, je zdravilo ORENCIA na voljo v obliki praška za koncentrat za raztopino za infundiranje (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila ORENCIA prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje).

Za zdravljenje pJIA pri pediatričnih bolnikih, starih 2 leti in starejših, je zdravilo ORENCIA na voljo v obliki raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi za subkutano uporabo (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila ORENCIA raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi).

Način uporabe

za subkutano uporabo

Zdravilo ORENCIA je namenjeno za uporabo pod vodstvom zdravstvenega delavca. Po ustreznem usposabljanju iz tehnike subkutanega injiciranja si bolnik lahko zdravilo ORENCIA injicira sam, če zdravnik/zdravstveni delavec presodi, da je to primerno.

Injicirati je treba celotno vsebino (1 ml) napolnjenega injekcijskega peresnika. Zdravilo se lahko injicira le subkutano. Mesta injiciranja je treba redno menjavati. Zdravila se nikoli ne sme injicirati v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali zatrdela.

Podrobna navodila za pripravo in dajanje zdravila ORENCIA v napolnjenem injekcijskem peresniku so navedena v navodilu za uporabo in "Pomembnih navodilih za uporabo". Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hude in nenadzorovane okužbe, kot je sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kombinacija z zaviralci TNF

Izkušenj z uporabo abatacepta v kombinaciji z zaviralci TNF je malo (glejte poglavje 5.1). V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bilo število vseh okužb in hudih okužb večje pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF v kombinaciji z abataceptom kot pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF in placebo (glejte poglavje 4.5). Uporabe abatacepta v kombinaciji z zaviralci TNF ne priporočamo.

Pri prehodu z zdravljenja z zaviralci TNF na zdravljenje z zdravilom ORENCIA je treba bolnike nadzirati glede znakov okužbe (glejte poglavje 5.1, študija VII).

Alergijske reakcije

V kliničnih preskušanjih, kjer predhodno zdravljenje za preprečitev alergijskih reakcij ni bilo potrebno, so po aplikaciji abatacepta občasno poročali o pojavu alergijskih reakcij (glejte poglavje 4.8). Po prvem infundiranju zdravila se lahko pojavi anafilaksija ali anafilaktoidne reakcije, ki so lahko smrtno nevarne. Med spremljanjem zdravila po prihodu na trg so poročali o smrtnem primeru zaradi anafilaksije po prvem infundiranju zdravila ORENCIA. V primeru pojava kakršne koli resne alergijske ali anafilaksijske reakcije je treba zdravljenje z zdravilom ORENCIA v obliki intravenske infuzije ali subkutane injekcije nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. V takšnih primerih se zdravljenja z zdravilom ORENCIA ne sme več uvesti (glejte poglavje 4.8).

Učinki na imunski sistem

Zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, vključno z zdravilom ORENCIA, lahko oslabijo obrambni mehanizem proti okužbam in novotvorbam ter vplivajo na odziv na cepljenje.

Pri sočasni uporabi zdravila ORENCIA in bioloških imunosupresivnih ali imunomodulirajočih zdravil se učinki abatacepta na imunski sistem lahko okrepijo (glejte poglavje 4.5).

Okužbe

Pri uporabi abatacepta so poročali o pojavu resnih okužb, vključno s sepsa in pljučnico (glejte poglavje 4.8). Nekatere od teh okužb so bile usodne. Številne resne okužbe so se pojavile pri bolnikih,

ki so se sočasno zdravili z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti. Ta zdravila poleg osnovne bolezni lahko še dodatno povečajo dovzetnost bolnika za okužbe. Pri bolnikih z aktivnimi okužbami se zdravljenje z zdravilom ORENCIA ne sme uvesti, dokler okužbe niso pod nadzorom. Pri odločanju za uporabo zdravila ORENCIA pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se okužb ali drugih bolezni, ki so lahko predispozicija za okužbe, morajo biti zdravniki previdni. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA pojavi nova okužba, je treba skrbno nadzirati. Če se pri bolniku pojavi huda okužba, je treba dajanje zdravila ORENCIA prekiniti.

V ključnih s placebom nadzorovanih kliničnih študijah niso opazili večje pojavnosti tuberkuloze. Pri vseh bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ORENCIA, je bil opravljen presejalni test za tuberkulozo. Varnost uporabe zdravila ORENCIA pri bolnikih z latentno tuberkulozo ni znana. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ORENCIA, so poročali o pojavu tuberkuloze (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom ORENCIA je pri bolnikih treba opraviti presejalni test za latentno tuberkulozo. Upoštevati je treba tudi razpoložljive medicinske smernice.

Protirevmatična zdravljenja so bila povezana z reaktivacijo hepatitisa B. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom ORENCIA je treba izvesti presejalne teste za virusni hepatitis v skladu z objavljenimi smernicami.

Zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili, kot je zdravilo ORENCIA, je lahko povezano s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML). Če se med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA pojavijo nevrološki simptomi, ki kažejo na PML, je treba zdravljenje z zdravilom ORENCIA prekiniti in izvesti ustrezne diagnostične preiskave.

Novotvorbe

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila pogostnost novotvorb pri uporabi abatacepta 1,2 %, pri uporabi placeba pa 0,9 % (glejte poglavje 4.8). V ta klinična preskušanja bolniki z znanimi novotvorbami niso bili vključeni. V študijah kancerogenega potenciala so pri miših opazili večjo pojavnost limfomov in tumorjev mlečne žleze. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan (glejte poglavje 5.3). Potencialna vloga abatacepta pri razvoju novotvorb, vključno z limfomom, pri človeku ni znana. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ORENCIA, so poročali o pojavu nemelanomskih oblik kožnega raka (glejte poglavje 4.8). Za vse bolnike, še posebej tiste z dejavniki tveganja za kožnega raka, so priporočljivi redni pregledi kože.

Cepjenja

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom ORENCIA, lahko sočasno prejmejo cepiva, razen živih cepiv. Bolnik med zdravljenjem z abataceptom ali v 3 mesecih po prekinitvi zdravljenja ne sme prejeti živih cepiv. Zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, vključno z abataceptom, lahko zmanjšajo učinkovitost nekaterih cepljenj (glejte poglavje 4.5).

Starostniki

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je abatacept intravensko prejelo skupaj 404 bolnikov, starih 65 let in starejših, vključno s 67 bolniki, starih 75 let in starejšimi. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je abatacept subkutano prejelo 270 bolnikov, starih 65 let in starejših, od katerih je bilo 46 bolnikov starih 75 let ali starejših. V primerjavi s placebom je bila pri intravenskem zdravljenju z abataceptom pogostnost hudih okužb in novotvorb pri bolnikih, starejših od 65 let, večja kot pri bolnikih, mlajših od 65 let. Podobno je bila tudi pri subkutani uporabi abatacepta pogostnost hudih okužb in novotvorb večja pri bolnikih, starejših od 65 let, kot pri bolnikih, mlajših od 65 let. Ker je pojavnost okužb in novotvorb pri starostnikih na splošno večja, je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Avtoimunski procesi

Teoretično se pri zdravljenju z abataceptom lahko poveča tveganje za avtoimunske procese pri odraslih, na primer poslabšanje multiple skleroze. V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih

pri zdravljenju z abataceptom tvorba avtoprotiteles, kot so protijedrna in anti-dsDNA protitelesa, ni bila večja kot pri placebo (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Bolniki na dieti z nadzorovanim vnosom natrija

To zdravilo vsebuje 0,014 mmol natrija (0,322 mg) na napolnjen injekcijski peresnik, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacija z zaviralci TNF

Izkušenj z uporabo abatacepta v kombinaciji z zaviralci TNF je malo (glejte poglavje 5.1). Zaviralci TNF sicer niso vplivali na očistek abatacepta, vendar pa je bilo v s placebo nadzorovanih kliničnih preskušanjih število okužb in hudih okužb večje pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z abataceptom in zaviralci TNF, kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z zaviralci TNF. Sočasnega zdravljenja z abataceptom in zaviralcem TNF ne priporočamo.

Kombinacija z drugimi zdravili

Pri analizah populacijske farmakokinetike učinkov metotreksata, nesteroidnih protivnetnih zdravil in kortikosteroidov na očistek abatacepta niso odkrili (glejte poglavje 5.2).

Pri uporabi abatacepta v kombinaciji s sulfasalazinom, hidroksiklorokinonom ali leflunomidom niso odkrili pomembnejših težav z varnostjo.

Kombinacija z drugimi zdravili, ki vplivajo na imunski sistem in s cepljenji

Pri sočasni uporabi abatacepta in bioloških imunosupresivnih ali imunomodulirajočih zdravil se učinki abatacepta na imunski sistem lahko okrepijo. Varnosti in učinkovitosti abatacepta v kombinaciji z anakinro ali rituksimabom zaradi nezadostnih podatkov ni bilo možno ovrednotiti (glejte poglavje 4.4).

Cepljenja

Bolnik med zdravljenjem z abataceptom ali v 3 mesecih po prekinitvi zdravljenja ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z oseb, ki so bile cepljene z živimi cepivi na bolnike, ki prejemajo abatacept, ni na voljo. Zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, vključno z abataceptom, lahko zmanjšajo učinkovitost nekaterih cepljenj (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Raziskovalne študije za oceno učinka abatacepta tako na protitelesni odziv na cepljenje pri zdravih osebah kot tudi protitelesni odziv na cepljenje proti gripi in pnevmokokom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so pokazale, da abatacept lahko zmanjša učinkovitost imunskega odziva, vendar pa ni pomembneje zavrli sposobnosti za razvoj klinično pomembnega ali pozitivnega imunskega odziva.

Abatacept so vrednotili v odprti študiji pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli 23-valentno cepivo proti pnevmokokom. Po cepljenju proti pnevmokokom je bil zadosten imunski odziv, to je vsaj 2-kratno povečanje titrov protiteles proti pnevmokoknemu polisaharidnemu cepivu, dosežen pri 62 od 112 bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom.

Abatacept so vrednotili tudi v odprti študiji pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli trivalentno virusno cepivo proti sezonski gripi. Po cepljenju proti gripi je bil zadosten imunski odziv,

to je vsaj 4-kratno povečanje titrov protiteles proti trivalentnemu cepivu proti gripi, dosežen pri 73 od 119 bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom in so bili v izhodišču brez titra zaščitnih protiteles.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost in ženske v rodni dobi

Ni zadostnih podatkov o uporabi abatacepta pri nosečnicah. Pri predkliničnih študijah vplivov na razvoj zarodka/plodu pri odmerkih, ki so bili na osnovi AUC do 29-krat večji od odmerka 10 mg/kg pri človeku, niso opazili neželenih učinkov. Pri študijah prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah so pri odmerkih, ki so bili na osnovi AUC 11-krat večji od odmerka 10 mg/kg pri človeku, opazili manjše spremembe imunske funkcije (glejte poglavje 5.3).

Zdravila ORENCIA ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z abataceptom.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka abatacepta.

Abatacept lahko skozi placento preide v serum dojenčkov, rojenim ženskam, ki so se med nosečnostjo zdravile z abataceptom. Pri teh dojenčkih se posledično lahko poveča tveganje za okužbo. Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni abataceptu, varnost cepljenja z živimi cepivi ni znana. Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni abataceptu, cepljenje z živimi cepivi ni priporočljivo 14 tednov po zadnji izpostavljenosti matere abataceptu med nosečnostjo.

Dojenje

Pri podganah so dokazali prisotnost abatacepta v mleku.

Ni znano, ali se abatacept izloča v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA in še do 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka abatacepta je treba prekiniti z dojenjem.

Plodnost

Formalne študije o možnih učinkih abatacepta na plodnost pri človeku niso bile izvedene. Pri podganah abatacept ni imel neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Glede na mehanizem delovanja se domneva, da abatacept nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ORENCIA, poročali o omotici, kot o pogostem neželenem učinku, in o zmanjšani ostrini vida, kot o občasnem neželenem učinku. Če se pri bolniku pojavijo takšni simptomi, se je vožnji in upravljanju strojev potrebno izogniti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila pri revmatoidnem artritisu

Abatacept so raziskovali pri bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih (2.653 bolnikov je prejelo abatacept, 1.485 placebo).

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih abatacepta so o neželenih učinkih poročali pri 49,4 % bolnikov, ki so prejeli abatacept, in 45,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, so najpogosteje ($\geq 5\%$) poročali o glavobolu, slabosti in okužbah zgornjih dihal (vključno s sinuzitisom). Zaradi neželenih učinkov zdravljenje je bilo prekinjeno pri 3,0 % bolnikov, ki so prejeli abatacept in 2,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 so neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in med spremljanjem zdravljenja po prihodu na trg, navedeni glede na organski sistem in pogostosti, pri čemer so uporabljene naslednje kategorije: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba zgornjih dihal (vključno s traheitisom, nazofaringitisom in sinuzitisom)
	pogosti	okužba spodnjih dihal (vključno z bronhitisom), okužba sečil, okužbe z virusom herpes (vključno s herpesom simpleksom, herpesom ustne votline in žrela ter herpesom zostrom), pljučnica, gripa
	občasni	okužba zoba, onihomikoza, sepsa, mišično-skeletne okužbe, absces na koži, pielonefritis, rinitis, okužba ušesa
	redki	tuberkuloza, bakteriemija, okužbe v prebavilih, vnetna bolezen v medenični votlini
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	karcinom bazalnih celic, papilom kože
	redki	limfom, pljučni rak, karcinom ploščatih celic
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	trombocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost
Psihiatrične motnje	občasni	depresija, tesnoba, motnje spanja (vključno z nespečnostjo)
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, omotica
	občasni	migrena, parestezija
Očesne bolezni	občasni	konjunktivitis, suhe oči, zmanjšana ostrina vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	vertoglavica

Srčne bolezni	občasni	palpitacije, tahikardija, bradikardija
Žilne bolezni	pogosti občasni	hipertenzija, zvišanje krvnega tlaka hipotenzija, navali vročine, vročinski oblivi, vaskulitis, znižanje krvnega tlaka
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti občasni	kašelj poslabšanje kronične obstruktivske pljučne bolezni, bronhospazem, piskanje, dispneja, stiskanje v žrelu
Bolezni prebavil	pogosti občasni	bolečine v trebuhu, driska, slabost, dispepsija, razjede v ustni votlini, aftozni stomatitis, bruhanje gastritis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	nenormalni izvidi testov jetrne funkcije (vključno z zvišanjem transaminaz)
Bolezni kože in podkožja	pogosti občasni	izpuščaj (vključno z dermatitisom) večja nagnjenost k modricam, suha koža, alopecija, srbenje, koprivnica, psoriaza, akne, rdečina, čezmerno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	bolečine v sklepih, bolečine v udih
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	amenoreja, menoragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti občasni	utrujenost, astenija, lokalne reakcije na mestu injiciranja, sistemske reakcije na injiciranje* gripi podobna bolezen, povečanje telesne mase

*(npr. srbenje, stiskanje v grlu, dispneja)

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih uporabe abatacepta so o okužbah, ki bi lahko bile povezane z zdravljenjem, poročali pri 22,7 % bolnikov, ki so prejeli abatacept, in 20,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

O resnih okužbah, ki bi lahko bile povezane z zdravljenjem, so poročali pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli abatacept, in 1,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V skupinah, ki so prejemale abatacept in placebo, so bile vrste resnih okužb podobne (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so v dvojno slepih študijah prejeli abatacept, je stopnja pojavnosti (95 % interval zaupanja) resnih okužb znašala 3,0 (2,3; 3,8) na 100 bolnik-let, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 2,3 (1,5; 3,3) na 100 bolnik-let.

V kumulativnem obdobju se je v kliničnih preskušanjih 7.044 bolnikov z abataceptom intravensko zdravilo 20.510 bolnik-let. Stopnja pojavnosti resnih okužb je znašala 2,4 na 100 bolnik-let, stopnja letne pojavnosti pa je ostala stabilna.

Novotvorbe

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih so o novotvorbah poročali pri 1,2 % (31/2.653) bolnikov, ki so prejeli abatacept, in 0,9 % (14/1.485) bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, je stopnja pojavnosti novotvorb znašala 1,3 (0,9; 1,9) na 100 bolnik-let, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 1,1 (0,6; 1,9) na 100 bolnik-let.

V kumulativnem obdobju se je 7.044 bolnikov z abataceptom zdravilo 21.011 bolnik-let (od katerih se jih je več kot 1.000 z abataceptom zdravilo več kot 5 let). Stopnja pojavnosti novotvorb je znašala 1,2 (1,1; 1,4) na 100 bolnik-let, stopnja letne pojavnosti pa je ostala stabilna.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila najpogostejša novotvorba nemelanomski kožni rak; 0,6 (0,3; 1,0) na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, 0,4 (0,1; 0,9) na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 0,5 (0,4; 0,6) na 100 bolnik-let v kumulativnem obdobju.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila najpogostejša oblika raka na organih rak pljuč; 0,17 (0,05; 0,43) na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, 0 pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 0,12 (0,08; 0,17) na 100 bolnik-let v kumulativnem obdobju. Najpogostejša hematološka oblika raka je bil limfom; 0,04 (0; 0,24) na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, 0 pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 0,06 (0,03; 0,1) na 100 bolnik-let v kumulativnem obdobju.

Neželeni učinki pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB)

V študiji IV je 37 bolnikov s KOPB prejelo abatacept intravensko, 17 pa placebo. Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli abatacept, so bili neželeni učinki pogostejši kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (51,4 % v primerjavi s 47,1 %). Bolezni dihal so bile pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, pogostejše kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (10,8 % v primerjavi s 5,9 %), in so vključevale poslabšanje KOPB in dispnejo. Resni neželeni učinki so bili pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli abatacept, pogostejši kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (5,4 % v primerjavi z 0 %), vključevali so poslabšanje KOPB (1 od 37 bolnikov [2,7 %]) in bronhitis (1 od 37 bolnikov [2,7 %]).

Avtoimunski procesi

Pri zdravljenju z abataceptom tvorba avtoprotiteles, npr. protijedma in anti-dsDNA protitelesa, ni bila večja kot pri placebo.

Stopnja pojavnosti avtoimunskih bolezni je pri bolnikih, ki so med dvojno slepim obdobjem prejeli abatacept, znašala 8,8 (7,6; 10,1) na 100 bolnik-let izpostavljenosti, pri bolnikih, ki so prejeli placebo pa 9,6 (7,9; 11,5) na 100 bolnik-let izpostavljenosti. V kumulativnem obdobju je stopnja pojavnosti pri bolnikih, ki so prejeli abatacept, znašala 3,8 na 100 bolnik-let. Bolezni, povezane z avtoimunskimi procesi, razen raziskovane indikacije, o katerih so v kumulativnem obdobju poročali najpogosteje, so bile psoriaza, revmatoidni vozlič in Sjögrenov sindrom.

Imunogenost pri odraslih, ki so se z abataceptom zdravili intravensko

Protitelesa proti molekuli abatacepta so z ELISA testi ugotavljali pri 3.985 bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so se z abataceptom zdravili do 8 let. Med zdravljenjem so se protitelesa proti abataceptu pojavila pri 187 od 3.877 bolnikov (4,8 %). Pri bolnikih, ki so bili na protitelesa proti abataceptu preiskani po prekinitvi zdravljenja z abataceptom (> 42 dni po prejemu zadnjega odmerka), so seropozitivnost ugotovili pri 103 od 1.888 bolnikov (5,5 %).

Vzorci s potrjenim vezalnim delovanjem za CTLA-4 so bili ovrednoteni na prisotnost nevtralizirajočih protiteles. Pomembna nevtralizirajoča aktivnost je bila ugotovljena pri 22 od 48 preiskanih bolnikov. Možen klinični pomen tvorbe nevtralizirajočih protiteles ni znan.

Med razvojem protiteles in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na splošno ni očitne povezave, vendar pa je število ovrednotenih bolnikov s protitelesi za navedbo definitivne ocene premajhno. Ker so analize imunogenosti specifične za zdravilo, primerjava med odstotki protiteles pri uporabi tega zdravila in uporabi drugih zdravil ni primerna.

Imunogenost pri odraslih, ki so se z abataceptom zdravili subkutano

V študiji SC-I so z ELISA testom primerjali imunogenost abatacepta po subkutani ali intravenski uporabi. Med začetnim dvojno slepim 6-mesečnim obdobjem (kratkoročno obdobje) je bila celokupna pogostnost imunogenosti v skupini, ki je prejela abatacept subkutano 1,1 % (8/725), v skupini, ki je abatacept prejela intravensko pa 2,3 % (16/710). Delež je v skladu s predhodnimi izkušnjami, vpliva imunogenosti na farmakokinetiko, varnost ali učinkovitost zdravila pa niso zaznali.

Imunogenost abatacepta po dolgotrajni subkutani uporabi so ovrednotili z novim elektrokemiluminiscenčnim (ECL) testom. Primerjava deležev pojavnosti med različnimi testi ni možna, saj je ECL test bolj občutljiv in toleranten do zdravila kot prejšnji ELISA test. Pri ECL testu je kumulativna pogostnost imunogenosti z vsaj enim pozitivnim vzorcem v združenih podatkih iz kratkoročnega in dolgoročnega obdobja med zdravljenjem z abataceptom, ki je v povprečju trajalo 48,8 meseca, znašala 15,7 % (215/1.369), po prekinitvi zdravljenja (> 21 dni do 168 dni po zadnjem odmerku) pa 17,3 % (194/1.121). Na izpostavljenost prilagojeni delež pojavnosti (izražen na 100 oseb-let) je s trajanjem zdravljenja ostal stabilen.

Titri in vztrajanje protitelesnega odziva so bili v skladu s predhodnimi izkušnjami na splošno nizki, pri nadaljevanju zdravljenja pa se niso povečevali (6,8 % oseb je bilo seropozitivnih pri dveh zaporednih obiskih). Med razvojem protiteles in kliničnim odzivom, neželenimi učinki ali farmakokinetiko ni bilo očitne povezave.

V študiji SC-III so med dvojno slepim 12-mesečnim obdobjem zdravljenja pri bolnikih, ki so se zdravili z abataceptom+MTX, in bolnikih, ki so se zdravili z abataceptom v monoterapiji, poročali o podobnih deležih imunogenosti (2,9 % (3/103) in 5,0 % (5/101)). Imunogenost ni vplivala na varnost ali učinkovitost zdravljenja, podobno kot v študiji SC-1.

Imunogenost in varnost abatacepta po prekinitvi in ponovni uvedbi zdravljenja

V okviru programa subkutane uporabe zdravila je bila izvedena študija, ki je raziskovala vpliv prekinitve (tri mesece) in ponovne uvedbe subkutane zdravljenja z abataceptom na imunogenost. Povečan delež imunogenosti po prekinitvi subkutane uporabe abatacepta je bil v skladu s tistim po prekinitvi intravenske uporabe abatacepta. V primerjavi z bolniki, ki so se kontinuirano zdravili subkutano, pri bolnikih, pri katerih je bilo subkutano zdravljenje prekinjeno za največ 3 mesece, po ponovni uvedbi zdravljenja niso poročali o reakcijah na injiciranje ali o drugih težavah z varnostjo, in sicer ne glede na to, ali je bilo zdravljenje ponovno uvedeno z začetnim intravenskim odmerkom ali brez njega. V skupini, v kateri je bilo zdravljenje ponovno uvedeno brez začetnega intravenskega odmerka, so poročali o enaki varnosti zdravila kot v drugih študijah.

V študiji SC-III so pri osebah, testiranih v času 6-mesečne popolne odtegnitve zdravila, opazili večji delež imunogenosti pri osebah iz skupine, ki je prejela abatacept+MTX, in skupine, ki je prejela abatacept v monoterapiji (37,7 % [29/77] in 44,1 % [27/59]), titri protiteles pa so bili na splošno nizki. Kliničnega pomena tega protitelesnega odziva niso ugotovili, pri ponovni uvedbi zdravljenja z abataceptom pa niso opazili težav z varnostjo.

Reakcije na injiciranje pri odraslih bolnikih, ki so se z abataceptom zdravili subkutano

V študiji SC-I so primerjali varnost abatacepta, vključno z reakcijami na mestu injiciranja, po subkutani ali intravenski aplikaciji. V skupini, ki je abatacept prejela subkutano, je celokupna pojavnost reakcij na mestu injiciranja znašala 2,6 % (19/736), v skupini, ki je subkutano prejela placebo (abatacept intravensko) pa 2,5 % (18/721). Vse reakcije na mestu injiciranja so bile opisane kot blage do zmerne (hematom, srbenje ali rdečina), zdravljenja pa zaradi njih običajno ni bilo treba prekiniti. Med kumulativnim obdobjem študije, ko so bile vključene vse osebe, ki so se v 7 študijah subkutane uporabe abatacepta zdravile z abataceptom, je pogostnost reakcij na mestu injiciranja znašala 4,6 % (116/2.538), stopnja pojavnosti pa 1,32 na 100 bolnik-let. Po prihodu zdravila na trg so

po uporabi zdravila ORENCIA v obliki subkutane injekcije poročali o sistemskih reakcijah na injiciranje (npr. srbenje, stiskanje v grlu, dispneja).

Informacije o varnosti, povezane s farmakološko skupino

Abatacept je prvi selektivni modulator kostimulacije. Podatki o relativni varnosti v kliničnih preskušanjih v primerjavi z infliksimabom so povzeti v poglavju 5.1.

Povzetek varnostnega profila pri psoriaznem artritisu

Uporabo abatacepta so raziskovali pri bolnikih z aktivnim psoriaznim artritisom v dveh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih (341 bolnikov je prejelo abatacept, 253 bolnikov pa placebo) (glejte poglavje 5.1). Med 24-tedenskim, s placebom nadzorovanim obdobjem, je bil v večji študiji PsA-II delež bolnikov z neželenimi učinki v skupini, ki je prejela abatacept, podoben kot v skupini, ki je prejela placebo (15,5 % oziroma 11,4 %). Med 24-tedenskim, s placebom nadzorovanim obdobjem, v nobeni skupini zdravljenja ni bilo neželenih učinkov, ki bi se pojavili pri ≥ 2 %. Celokupen varnostni profil je bil med študijama PsA-I in PsA-II primerljiv in skladen z varnostnim profilom pri revmatoidnem artritisu (preglednica 1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Uporabljeni so bili intravenski odmerki do 50 mg/kg brez očitnih toksičnih učinkov. V primeru prevelikega odmerjanja priporočamo, da se bolnika nadzira glede pojava katerega koli znaka ali simptoma neželenih učinkov in uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA24

Abatacept je fuzijski protein, sestavljen iz zunajcelične domene s humanim citotoksičnim limfocitom T povezanega antigena 4 (CTLA-4 – human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), vezane na modificirani Fc del humanega imunoglobulina G1 (IgG1). Abatacept je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Mehanizem delovanja

Abatacept selektivno modulira ključni kostimulacijski signal, potreben za polno aktivacijo T limfocitne ekspresije CD28. Za polno aktivacijo limfocitov T sta potrebna dva signala antigen predstavljajočih celic: spoznava specifičnega antigena s T receptorsko celico (signal 1) in drugi, kostimulacijski signal. Glavna kostimulacijska pot vključuje vezavo CD80 in CD86 molekul na površino antigen predstavljajočih celic za CD28 receptor na limfocitih T (signal 2). Abatacept s specifično vezavo na CD80 in CD86 selektivno zavira to kostimulacijsko pot. Študije kažejo, da abatacept bolj vpliva na naivni T limfocitni odziv kot pa na spominski T limfocitni odziv.

Študije *in vitro* in na živalskih modelih kažejo, da abatacept modulira od limfocitov T odvisni protitelesni odziv in vnetje. Abatacept *in vitro* zmanjša aktivacijo humanih limfocitov T, kar se kaže z

manjšo proliferacijo in produkcijo citokinov. Abatacept zmanjša T limfocitno produkcijo antigensko specifičnega TNF α , interferona- γ in interleukina-2.

Farmakodinamični učinki

Opazili so od odmerka odvisno zmanjšanje topnega receptorja za interleukin-2 v serumu, označevalca aktivacije limfocitov T; serumskega interleukina-6, produkta aktiviranih sinovijskih makrofagov in fibroblastom podobnih sinoviocitov pri revmatoidnem artritisu; revmatoidnega faktorja, avtoprotiteles, ki jih proizvajajo plazmatke in C-reaktivnega proteina, reaktanta akutne faze vnetja. Zmanjšale so se tudi serumske vrednosti matriks metaloproteinaze-3, ki povzroča poškodbe hrustanca in preoblikovanje tkiva. Opaženo je bilo tudi zmanjšanje serumskega TNF α .

Klinična učinkovitost in varnost pri odraslih z revmatoidnim artritisom

Učinkovitost in varnost intravenske uporabe abatacepta so vrednotili v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, diagnosticiranim po kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (ACR – American College of Rheumatology). V študiji I, II, III, V in VI so bili vključeni bolniki, ki so ob randomizaciji imeli vsaj 12 občutljivih in 10 oteklih sklepov. Študija IV ni zahtevala specifičnega števila občutljivih ali oteklih sklepov. Študija SC-I je bila randomizirana, dvojno slepa, dvojno zakrita študija neinferiornosti pri bolnikih, razvrščenih v skupine glede na telesno maso (< 60 kg, 60 do 100 kg, > 100 kg), ki je primerjala učinkovitost in varnost subkutane in intravenske uporabe abatacepta pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA), ki so se zdravili z metotreksatom (MTX), odziv na zdravljenje z metotreksatom pa ni bil zadosten (MTX-IR).

V študijah I, II in V so učinkovitost in varnost abatacepta v primerjavi s placebom vrednotili pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat. Bolniki so še naprej prejeli stabilni odmerek metotreksata. V študiji V so raziskovali tudi varnost in učinkovitost abatacepta ali infliksimaba v primerjavi s placebom. V študiji III so učinkovitost in varnost abatacepta vrednotili pri bolnikih z nezadostnim odzivom na zaviralec TNF. Zdravljenje z zaviralcem TNF je bilo prekinjeno pred randomizacijo, uporaba drugih imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil pa je bila dovoljena. Študija IV je predvsem vrednotila varnost pri bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so potrebovali dodatno ukrepanje kljub trenutnemu zdravljenju z nebiološkimi in/ali biološkimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili. Uporaba vseh imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil se je po vključitvi nadaljevala. V študiji VI so učinkovitost in varnost abatacepta vrednotili pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z metotreksatom, in so bili pozitivni za revmatoidni faktor (RF – Rheumatoid Factor) in/ali za anti-ciklični citrulinski peptid 2 (anti-CCP2 – anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2) ter so imeli zgodnji, erozivni revmatoidni artritis (≤ 2 leti trajajoča bolezen). Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli abatacept in metotreksat ali metotreksat in placebo. Cilj študije SC-I je bil dokazati neinferiorno učinkovitost in primerljivo varnost subkutane uporabe abatacepta v primerjavi z intravensko uporabo pri bolnikih z zmernim do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom in nezadostnim odzivom na MTX. V študiji SC-II so pri bolnikih z zmernim do močno aktivnim revmatoidnim artritisom (RA) in z nezadostnim odzivom na predhodno zdravljenje z metotreksatom (MTX) raziskovali učinkovitost in varnost abatacepta v primerjavi z adalimumabom, ki so ju bolniki prejeli subkutano brez polnilnega intravenskega odmerka ob osnovnem zdravljenju z MTX. V študiji SC-III so vrednotili subkutano uporabo abatacepta v kombinaciji z metotreksatom (MTX) ali abatacepta v monoterapiji v primerjavi z uporabo MTX v monoterapiji pri indukciji remisije po 12-mesečnem zdravljenju ter morebitno ohranitev remisije v času brez uporabe zdravila po popolni odtegnitvi zdravila, in sicer pri odraslih bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z MTX, z močno aktivnim zgodnjim revmatoidnim artritisom (povprečna vrednost DAS28-CRP 5,4; povprečna vrednost trajanja simptomov manj kot 6,7 meseca) s slabimi prognostičnimi dejavniki za hitro napredovanje bolezni (npr. protitelesa proti citrulinanemu proteinu [ACPA+], izmerjena z anti-CCP2 testom, in/ali RF+, izhodiščne erozije sklepa).

V študiji I so bili bolniki za 12 mesecev randomizirani na abatacept v odmerku 2 ali 10 mg/kg ali placebo. V študijah II, III, IV in VI so bili bolniki randomizirani tako, da so 12 mesecev (študije II, IV in VI) ali 6 mesecev (študija III) prejeli fiksni odmerek približno 10 mg/kg abatacepta ali placebo.

Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 60 kg, je bil odmerek abatacepta 500 mg, pri bolnikih s telesno maso od 60 do 100 kg 750 mg, pri bolnikih s telesno maso, večjo od 100 kg, pa 1.000 mg. V študiji SC-I so bolniki abatacept prejeli subkutano po enkratnem začetnem intravenskem odmerku abatacepta, nato pa so ga prejeli enkrat na teden. Bolniki so od dneva randomizacije nadaljevali zdravljenje z MTX v trenutnem odmerku. V študiji V so bili bolniki randomizirani tako, da so 6 mesecev prejeli ta isti fiksni odmerek abatacepta, 3 mg/kg infliksimaba ali placebo. Študija V se je nadaljevala dodatnih 6 mesecev le v skupinah, ki so prejemale abatacept ali infliksimab.

V študijo I je bilo vključenih 339, v študijo II 638, v študijo III 389, v študijo IV 1.441, v študijo V 431, v študijo VI 509, v študijo SC-I 1.371, v študijo SC-II 646 in v študijo SC-III 351 odraslih bolnikov.

Klinični odziv

ACR odziv

Odstotek odzivov ACR 20, 50 in 70 pri bolnikih, ki so prejeli abatacept v študiji II (bolniki z nezadostnim odzivom na metotreksat), študiji III (bolniki z nezadostnim odzivom na zaviralec TNF), študiji VI (bolniki, ki se predhodno še niso zdravili z metotreksatom) in študiji SC-I (subkutana uporaba abatacepta) je prikazan v preglednici 2.

Pri bolnikih, ki so v študijah II in III prejeli abatacept, so po aplikaciji prvega odmerka (15. dan) opazili statistično pomembno izboljšanje odziva ACR 20 v primerjavi s placebom. Izboljšanje je ostalo pomembno ves čas trajanja študij. V študiji VI so 29. dan opazili statistično pomembno izboljšanje odziva ACR 20 pri bolnikih, ki so se zdravili z abataceptom v kombinaciji z metotreksatom v primerjavi z bolniki, ki so prejeli metotreksat in placebo. Odziv se je ohranil ves čas trajanja študije. V študiji II je bil pri 43 % bolnikov, ki niso dosegli odziva ACR 20 po 6 mesecih, odziv ACR 20 dosežen po 12 mesecih.

V študiji SC-I subkutana (s.c.) uporaba abatacepta ni bila inferiorna v primerjavi z intravenskim (i.v.) infundiranjem glede na odziv ACR 20 do 6. meseca zdravljenja. Po 6 mesecih zdravljenja so bili pri bolnikih, ki so abatacept prejeli subkutano, doseženi tudi podobni odzivi ACR 50 in 70 kot pri bolnikih, ki so abatacept prejeli intravensko.

Med 3 skupinami bolnikov, razvrščenih v skupine na osnovi telesne mase, niso opazili razlik v kliničnem odzivu med subkutano in intravensko uporabo abatacepta. V študiji SC-I je bil odziv ACR 20 na dan 169 pri bolnikih < 65 let, 78,3 % (472/603 s.c.) pri bolnikih, ki so prejeli abatacept subkutano in 76,0 % (456/600 i.v.) pri bolnikih, ki so prejeli abatacept intravensko. Pri bolnikih ≥ 65 let pa je bil odziv 61,1 % (55/90 s.c.) pri bolnikih, ki so prejeli abatacept subkutano in 74,4 % (58/78 i.v.) pri bolnikih, ki so prejeli abatacept intravensko.

Preglednica 2: Klinični odzivi v nadzorovanih preskušanjih

		Odstotek bolnikov							
Obseg odziva	Intravenska uporaba						Subkutana uporaba		
	Brez predhodnega zdravljenja z MTX		Nezadosten odziv na MTX		Nezadosten odziv na zaviralec TNF		Nezadosten odziv na MTX		
	Študija VI		Študija II		Študija III		Študija SC-I		
	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 256	Placebo +DMARDs ^b n = 133	Abatacept ^f SC +MTX n = 693	Abatacept ^f IV +MTX n = 678	
ACR 20									
15. dan	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %	
3. mesec	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %	
6. mesec	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 % [§]	76 %	
12. mesec	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA	
ACR 50									
3. mesec	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %	
6. mesec	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %	
12. mesec	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA	
ACR 70									
3. mesec	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %	13 %	16 %	
6. mesec	32 % [†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %	
12. mesec	43 % [‡]	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA	
Večji klinični odziv^c									
	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA	
DAS28-CRP remisija^e									
6. mesec	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24 % ^{§§}	25 %	
12. mesec	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

* p < 0,05, abatacept v primerjavi s placebom.

** p < 0,01, abatacept v primerjavi s placebom.

*** p < 0,001, abatacept v primerjavi s placebom.

† p < 0,01, abatacept in MTX v primerjavi z MTX in placebom.

‡ p < 0,001, abatacept in MTX v primerjavi z MTX in placebom.

†† p < 0,05, abatacept in MTX v primerjavi z MTX in placebom.

§ 95 % interval zaupanja: -4,2; 4,8 (na osnovi vnaprej določene meje za neinferiornost -7,5 %).

§§ Podatki o vseh vključenih bolnikih (ITT) so predstavljeni v preglednici

^a Fiksni odmerek približno 10 mg/kg (glejte poglavje 4.2).

^b Sočasna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs) so vključevala enega ali več naslednjih: metotreksat, klorokin/hidroksiklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, zlato in anakinro.

^c Večji klinični odziv je definiran kot dosežen odziv ACR 70, ki je trajal neprekinjeno 6 mesecev.

^d Po 6 mesecih so imeli bolniki možnost vključitve v odprto študijo.

^e DAS28-CRP remisija je opredeljena kot ocena DAS28-CRP < 2,6

^f Podatki po protokolu so predstavljeni v preglednici. Za vse vključene bolnike: n = 736 za subkutano (s.c.) uporabo abatacepta in n = 721 za intravensko (i.v.) uporabo abatacepta.

Trajanje in ohranitev odzivov ACR 20, 50 in 70 so v odprtem podaljškju študije I spremljali 7 let zdravljenja z abataceptom, v odprtem podaljškju študije II 5 let zdravljenja z abataceptom, v odprtem podaljškju študije III 5 let zdravljenja z abataceptom, v odprtem podaljškju študije VI 2 leti zdravljenja z abataceptom in v odprtem podaljškju študije SC-I 5 let zdravljenja z abataceptom. V študiji I je bil odziv ACR po 7 letih ovrednoten pri 43 bolnikih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 72 % bolnikov, odziv ACR 50 pri 58 % bolnikov in odziv ACR 70 pri 44 % bolnikov. V študiji II je bil odziv ACR po 5 letih ovrednoten pri 270 bolnikih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 84 % bolnikov, odziv ACR 50 pri 61 % bolnikov in odziv ACR 70 pri 40 % bolnikov. V študiji III je bil odziv ACR po 5 letih ovrednoten pri 91 bolnikih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 74 % bolnikov, odziv ACR 50 pri 51 % bolnikov in odziv ACR 70 pri 23 % bolnikov. V študiji VI je bil odziv ACR po 2 letih ovrednoten pri 232 bolnikih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 85 % bolnikov, odziv ACR 50 pri 74 % bolnikov in odziv ACR 70 pri 54 % bolnikov. V študiji SC-I so odziv ACR ovrednotili po 5 letih. Odziv ACR 20 je bil ugotovljen pri 85 % bolnikov (356/421), odziv ACR 50 pri 66 % bolnikov (277/423), odziv ACR 70 pa pri 45 % bolnikov (191/425).

Pri drugih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki niso vključena v kriterije odziva ACR, npr. jutranja okorelost, so pri uporabi abatacepta opazili večje izboljšanje kot pri placebu.

DAS28 odziv

Aktivnost boleznj so vrednotili tudi na osnovi ocene aktivnosti boleznj 28 (Disease Activity Score 28). V študijah II, III, V in VI so opazili pomembno izboljšanje DAS v primerjavi s placebom ali primerjalnim zdravilom.

V študiji VI, v katero so bili vključeni le odrasli bolniki, je bila v prvem letu remisija, opredeljena z DAS28 (CRP) (ocena < 2,6), dosežena pri pomembno večjem deležu bolnikov v skupini, ki je prejela abatacept in metotreksat (41 %), kot v skupini, ki je prejela metotreksat in placebo (23 %). V skupini, ki je prejela abatacept, se je odziv po prvem letu ohranil tudi v drugem letu.

Študija V: abatacept ali infliksimab v primerjavi s placebom

Pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat je bila izvedena randomizirana, dvojno slepa študija, ki je vrednotila varnost in učinkovitost intravenske uporabe abatacepta ali infliksimaba v primerjavi s placebom (študija V). Primarni cilj je bil srednja sprememba aktivnosti boleznj pri bolnikih, ki so prejeli abatacept v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo po 6 mesecih s kasnejšim dvojno slepim vrednotenjem varnosti in učinkovitosti abatacepta in infliksimaba po 12 mesecih. Po šestih mesecih je bilo v s placebom nadziranem delu preskušanja opaženo večje izboljšanje ($p < 0,001$) rezultata DAS28 pri abataceptu in infliksimabu kot pri placebu. V skupinah z abataceptom in infliksimabom so bili rezultati podobni. V študiji V so bili odzivi ACR konsistentni z rezultatom DAS28. Po 12-ih mesecih so pri abataceptu opazili nadaljnje izboljšanje. Po 6 mesecih je bila pojavnost okužb kot neželenega učinka v skupini z abataceptom 48,1 % (75), v skupini z infliksimabom 52,1 % (86) in v skupini s placebom 51,8 % (57). Pojavnost okužb kot resnega neželenega učinka je bila v skupini z abataceptom 1,3 % (2), v skupini z infliksimabom 4,2 % (7), v skupini s placebom pa 2,7 % (3). Po 12-ih mesecih je bila pojavnost okužb kot neželenega učinka v skupini z abataceptom 59,6 % (93) in v skupini z infliksimabom 68,5 % (113). Pojavnost okužbe kot resnega neželenega učinka je bila v skupini z abataceptom 1,9 % (3), v skupini z infliksimabom pa 8,5 % (14). Na osnovi odprtega obdobja študije so ocenili, da abatacept ohrani učinkovitost pri osebah, ki so bile izvorno randomizirane na abatacept, in učinkovitost odziva pri tistih osebah, pri katerih je bilo zdravljenje z abataceptom uvedeno po predhodnem zdravljenju z infliksimabom. Pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z abataceptom, se je zmanjšanje vrednosti povprečne ocene DAS28 od izhodišča do 365. dneva (-3,06) ohranilo do 729. dneva (-3,34). Pri bolnikih, ki so v začetku prejeli infliksimab in so nato prešli na zdravljenje z abataceptom, je zmanjšanje povprečne vrednosti DAS28 od izhodišča na 729. dan znašalo 3,29, na 365. dan pa 2,48.

Študija SC-II: abatacept v primerjavi z adalimumabom

Pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat je bila izvedena randomizirana, enojno slepa (raziskovalec) študija, ki je vrednotila neinferiornost varnosti in učinkovitosti tedenske subkutane (s.c.) uporabe abatacepta brez intravenskega (i.v.) polnilnega odmerka v primerjavi s subkutano uporabo adalimumaba vsak drugi teden, oboje skupaj z osnovnim zdravljenjem z metotreksatom

(MTX) (študija SC-II). Primarni cilj je pokazal neinferiornost (vnaprej določena meja 12 %) odziva ACR 20 po 12 mesecih zdravljenja, ki je bil v skupini z abataceptom s.c. dosežen pri 64,8 % (206/318) bolnikov, v skupini z adalimumabom s.c. pa pri 63,4 % (208/328); razlika zdravljenja je bila 1,8 % [95 % interval zaupanja (IZ): 5,6; 9,2], odzivi v celotnem 24-mesečnem obdobju pa so bili primerljivi. Ustrezne vrednosti ACR 20 so bile po 24 mesecih v skupini z abataceptom s.c. dosežene pri 59,7 % (190/318) bolnikov, v skupini z adalimumabom s.c. pa pri 60,1 % (197/328) bolnikov. Ustrezne vrednosti ACR 50 in ACR 70 so bile po 12 mesecih in 24 mesecih konsistentne in podobne za abatacept in adalimumab. Prilagojena srednja razlika (standardna napaka; SN) DAS28-CRP od izhodišča do 24. meseca je v skupini z abataceptom s.c. znašala -2,35 (SN 0,08) [95 % IZ: -2,51; -2,19], v skupini z adalimumabom s.c. pa -2,33 (SN 0,08) [95 % IZ: -2,50; -2,17], spremembe tekom časa pa so bile podobne. Po 24 mesecih je 50,6 % (127/251) [95 % IZ: 44,4; 56,8] bolnikov v skupini z abataceptom in 53,3 % (130/244) [95 % IZ: 47,0; 59,5] bolnikov v skupini z adalimumabom doseglo DAS 28 < 2,6. Izboljšanje od izhodišča, ovrednoteno z vprašalnikom HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index), je bilo po 24 mesecih in tekom časa pri abataceptu s.c. in adalimumabu s.c. prav tako podobno.

Varnost in strukturne poškodbe so ovrednotili po enem in dveh letih. V 24-mesečnem obdobju je bil celokupen varnostni profil glede na neželene učinke podoben med obema skupinama. V 24 mesecih so o neželenih učinkih poročali pri 41,5 % (132/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom, in 50 % (164/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom. O resnih neželenih učinkih so poročali pri 3,5 % (11/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom, in 6,1 % (20/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom. V 24 mesecih je bilo zdravljenje prekinjeno pri 20,8 % (66/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom, in 25,3 % (83/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom.

V študiji SC-II so o resnih okužbah poročali pri 3,8 % (12/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom s.c. tedensko, vendar pa zdravljenja zaradi resne okužbe ni bilo treba prekiniti pri nobenem od teh bolnikov, in pri 5,8 % (19/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom s.c. vsak drugi teden, zdravljenje pa je bilo v 24-mesečnem obdobju treba prekiniti pri 9 bolnikih z resno okužbo.

Pogostnost reakcij na mestu injiciranja v 12 mesecih je pri uporabi abatacepta s.c. bila 3,8 % (12/318), pri uporabi adalimumaba s.c. pa 9,1 % (30/328) ($p = 0,006$), v 24 mesecih pa je pri uporabi abatacepta s.c. bila 4,1 % (13/318), pri uporabi adalimumaba s.c. pa 10,4 % (34/328). V 2-letnem obdobju študije so pri 3,8 % (12/318) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom s.c., in 1,5 % (5/328) bolnikov, ki so se zdravili z adalimumabom s.c., poročali o avtoimunskih boleznih blage do zmerne jakosti (npr. psoriaza, Raynaudov fenomen, nodozni eritem).

Študija SC-III: Indukcija remisije pri bolnikih z RA, ki se še niso zdravili z metotreksatom

V randomizirani, dvojno slepi študiji so vrednotili subkutano (s.c.) uporabo abatacepta v kombinaciji z metotreksatom (abatacept + MTX), subkutano uporabo abatacepta v monoterapiji ali uporabo metotreksata v monoterapiji (skupina z MTX) pri indukciji remisije po 12-mesečnem zdravljenju in ohranitev remisije v času brez uporabe zdravila po popolni odtegnitvi zdravila pri odraslih bolnikih z močno aktivnim zgodnjim revmatoidnim artritisom s slabimi prognostičnimi dejavniki, ki se predhodno še niso zdravili z MTX. Pri popolni odtegnitvi zdravila je pri večini bolnikov v vseh skupinah zdravljenja (abatacept z metotreksatom, samo abatacept ali samo metotreksat) prišlo do izgube remisije (povrnitev aktivnosti bolezni) (preglednica 3).

Preglednica 3: Deleži remisije na koncu zdravljenja z zdravilom in faze odtegnitve zdravila v študiji SC-III

Število bolnikov	Abatacept s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Delež randomiziranih bolnikov z indukcijo remisije po 12 mesecih zdravljenja			
DAS28-remisija ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi z MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
P vrednost	0,010	N/A	N/A
SDAI klinična remisija ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Ocenjena razlika (95 % IZ) v primerjavi z MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boolean klinična remisija	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Ocenjena razlika (95 % IZ) v primerjavi z MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Delež randomiziranih bolnikov v remisiji v 12. mesecu in v 18. mesecu (6 mesecev popolne odtegnitve zdravila)			
DAS28-remisija ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi z MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
P vrednost	0,045	N/A	N/A

^a DAS28 opredeljena remisija (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI kriterij (SDAI ≤ 3,3)

V študiji SC-III so bili varnostni profili v treh skupinah zdravljenja (abatacept + MTX, monoterapija z abataceptom, skupina z MTX) na splošno podobni. Med 12-mesečnim obdobjem zdravljenja so o neželenih učinkih poročali pri 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) oziroma 44,0 % (51/116) bolnikov, ki so se zdravili v teh treh skupinah, o resnih neželenih učinkih pa pri 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) oziroma 0,9 % (1/116) zdravljenih bolnikov. O resnih okužbah so poročali pri 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) in 0 % (0/116) bolnikov.

Radiografski odziv

Strukturne poškodbe sklepa so vrednotili radiološko med dveletnim obdobjem v študijah II, VI in SC-II. Rezultate so vrednotili na osnovi skupne Sharpove ocene, modificirane po Genantu (TSS – Genant-modified total Sharp score) in njenih komponent, ocene erozije in ocene zožitve sklepne špranje (JSN – joint space narrowing).

V študiji II je bila srednja izhodiščna vrednost TSS pri bolnikih, ki so prejeli abatacept 31,7, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 33,4. Zmanjšanje obsega napredovanja strukturnih poškodb z abataceptom/metotreksatom v primerjavi s placebom/metotreksatom po 12 mesecih zdravljenja je prikazano v preglednici 4. Pri bolnikih, ki so bili randomizirani na abatacept, je bil obseg napredovanja strukturnih poškodb v drugem letu pomembno manjši kot v prvem letu ($p < 0,0001$). Vse osebe, ki so bile po enem letu dvojno slepega zdravljenja vključene v dolgoročno podaljšano fazo študije, so prejemale abatacept. Radiografsko napredovanje je bilo ovrednoteno med 5-letnim zdravljenjem. Podatki so bili analizirani z opazovalno analizo na osnovi povprečne spremembe v skupni oceni od predhodnega letnega obiska. Pri bolnikih, ki so bili prvotno randomizirani na abatacept in MTX so bile povprečne spremembe od 1. do 2. leta 0,41 ($n = 290$), od 2. do 3. leta 0,37 ($n = 293$), od 3. do 4. leta 0,34 ($n = 290$), od 4. do 5. leta pa 0,26 ($n = 233$). Pri bolnikih, ki so bili prvotno randomizirani na placebo in MTX so bile povprečne spremembe od 1. do 2. leta 0,74 ($n = 130$), od 2. do 3. leta 0,68 ($n = 130$), od 3. do 4. leta 0,43 ($n = 128$) in od 4. do 5. leta 0,29 ($n = 114$).

Preglednica 4: Srednje vrednosti radiografskih sprememb med 12 meseci v študiji II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-vrednost ^a
Skupna Sharpova ocena	1,21	2,32	0,012
Ocena erozije	0,63	1,14	0,029
Ocena zožitve sklepne špranje	0,58	1,18	0,009

^a Na osnovi neparametrične analize.

V študiji VI je bila povprečna sprememba vrednosti TSS po 12 mesecih signifikantno manjša pri bolnikih, ki so se zdravili z abataceptom in metotreksatom, kot pri bolnikih, ki so prejeli metotreksat in placebo. Po 12 mesecih 61 % (148/242) bolnikov, ki so se zdravili z abataceptom in metotreksatom, in 53 % (128/242) bolnikov, ki so se zdravili z metotreksatom in placebo, ni imelo progresije (TSS ≤ 0). Pri bolnikih, ki so kontinuirano prejeli abatacept in metotreksat (24 mesecev) je bila progresija strukturnih poškodb manjša kot pri bolnikih, ki so v začetku prejeli metotreksat in placebo (12 mesecev) in so nato za naslednjih 12 mesecev prešli na zdravljenje z abataceptom in metotreksatom. Med bolniki, ki so bili vključeni v odprto 12-mesečno obdobje do napredovanja bolezni ni prišlo pri 59 % (125/213) bolnikov, ki so kontinuirano prejeli abatacept in metotreksat, in pri 48 % (92/192) bolnikov, ki so v začetku prejeli metotreksat in so nato prešli na kombinirano zdravljenje z abataceptom.

V študiji SC-II so strukturne poškodbe sklepa vrednotili radiološko in jih izrazili kot spremembo od izhodišča na osnovi skupne Sharpove ocene, modificirane po van der Heijdeu (mTSS; "van der Heijde-modified Total Sharp Score"), in njenih komponent. V obeh skupinah so do 24 mesecev opazili podobno inhibicijo (mTSS (srednja vrednost ± standardna deviacija [SD]) = 0,89 ± 4,13 v primerjavi z 1,13 ± 8,66), ocena erozije (0,41 ± 2,57 v primerjavi z 0,41 ± 5,04) in ocena JSN (0,48 ± 2,18 v primerjavi z 0,72 ± 3,81)) za skupino z abataceptom (n = 257) oziroma skupino z adalimumabom (n = 260).

V študiji SC-III so strukturne poškodbe sklepa ocenili z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI). V skupini, ki je prejela abatacept + MTX, so strukturne poškodbe manj napredovale kot v skupini z MTX, na kar kaže povprečna razlika zdravljenja med skupino, ki je prejela abatacept + MTX v primerjavi s skupino z MTX (preglednica 5).

Preglednica 5: MRI ocena strukturnih in vnetnih sprememb v študiji SC-III

Povprečna razlika zdravljenja med abatacept s.c.+MTX v primerjavi z MTX v 12. mesecu (95 % IZ)*	
MRI ocena erozije	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI ocena osteitisa/edema kostnine	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI ocena sinovitisa	-1,60 (-2,42; -0,78)

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

Odziv v obliki fizične funkcije

Izboljšanje fizične funkcije je bilo v študijah II, III, IV, V in VI ovrednoteno z indeksom nezmožnosti na osnovi vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index), v študiji I pa z modificiranim indeksom HAQ-DI. V študiji SC-I je bilo izboljšanje

od izhodišča, ovrednoteno s HAQ-DI po 6 mesecih in kasneje, pri subkutani in intravenski uporabi podobno. Rezultati iz študij II, III in VI so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 6: Izboljšanje fizične funkcije v nadzorovanih kliničnih preskušanjih

	Brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom		Nezadosten odziv na metotreksat		Nezadosten odziv na zaviralec TNF	
	Študija VI		Študija II		Študija III	
Indeks nezmožnosti HAQ ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARDs ^b	Placebo +DMARDs ^b
Izhodišče (povprečje)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Povprečno izboljšanje od izhodišča						
6. mesec	0,85 (n = 250)	0,68 (n = 249)	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
12. mesec	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Odstotek bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem ^d						
6. mesec	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
12. mesec	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatacept v primerjavi s placebom.

† p < 0,05, abatacept in MTX v primerjavi z MTX in placebom

^a Fiksni odmerek približno 10 mg/kg (glejte poglavje 4.2).

^b Sočasna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs) so vključevala enega ali več naslednjih: metotreksat, klorokin/hidroksiklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, zlato in anakinro.

^c Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja; 0 = boljše, 3 = slabše; 20 vprašanj; 8 kategorij: oblačenje in nega, vstajanje, hranjenje, hoja, higiena, doseganje stvari, moč prijemanja in aktivnosti.

^d Zmanjšanje indeksa HAQ-DI za ≥ 0,3 enote od izhodišča.

^e Po 6 mesecih so imeli bolniki možnost vključitve v odprto študijo.

V študiji II se je po 18 mesecih odziv ohranil pri 88 % bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem po 12 mesecih in po 24 mesecih pri 85 % bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem po 12 mesecih. Izboljšanje fizične funkcije med odprtim obdobjem študije I se je ohranilo 7 let, med odprtim obdobjem študije II 5 let, med odprtim obdobjem študije III 5 let in med odprtim obdobjem študije VI 2 leti.

V študiji SC-III je bil delež oseb z odzivom HAQ kot merilom klinično pomembnega izboljšanja fizične funkcije (zmanjšanje od izhodiščne ocene HAQ-DI za ≥ 0,3) v 12. mesecu večji v skupini abatacept+ MTX v primerjavi s skupino z MTX (65,5 % v primerjavi s 44,0 %; razlika zdravljenja v primerjavi s skupino z MTX 21,6 % [95 % IZ: 8,3; 34,9]).

Z zdravstvenim stanjem povezani izidi in kvaliteta življenja

Z zdravstvenim stanjem povezana kvaliteta življenja je bila v študijah I, II in III ovrednotena s SF-36 vprašalnikom (SF-36 questionnaire) po 6 mesecih, v študijah I in II pa tudi po 12 mesecih. V teh študijah so v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, v skupini, ki je prejela abatacept, opazili klinično in statistično pomembno izboljšanje v vseh 8 domenah SF-36 (4 fizične domene:

fizična funkcija, fizična vloga, telesna bolečina, splošno zdravstveno stanje in 4 duševne domene: vitalnost, socialna funkcija, čustvena vloga, duševno zdravje), kot tudi pri povzetku telesnih komponent in povzetku duševnih komponent. V študiji VI so po 12 mesecih v skupini, ki je prejela abatacept in metotreksat v primerjavi s skupino, ki je prejela metotreksat in placebo, opazili izboljšanje tako pri povzetku telesnih kot povzetku duševnih komponent. Izboljšanje se je ohranilo 2 leti.

Študija VII: Varnost abatacepta pri bolnikih z ali brez faze izpiranja po predhodnem zdravljenju z zaviralcem TNF

Odrta študija intravenskega zdravljenja z abataceptom po osnovnem zdravljenju z nebiološkim imunomodulirajočim protirevmatičnim zdravilom (DMARD) je bila izvedena pri bolnikih z aktivnim RA brez zadostnega odziva po predhodnem (čas izpiranja vsaj 2 meseca; n = 449) ali trenutnem (brez obdobja izpiranja; n = 597) zdravljenju z zaviralcem TNF (študija VII). Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem TNF in bolnikih, ki so se z zaviralcem TNF zdravili neposredno pred vključitvijo v študijo, so bili primarni izid, pojavnost neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov, delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov in pogostnost resnih okužb med 6-mesečnim zdravljenjem podobni.

Študija SC-I: Podštudija uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika

Bolniki v podštudiji (n = 117) odprtega podaljška študije SC-I so najmanj 4 mesece enkrat na teden prejeli 125 mg abatacepta subkutano v napolnjeni injekcijski brizgi, nato pa so za 12 tednov prešli na uporabo 125 mg abatacepta s.c. enkrat na teden v napolnjenem injekcijskem peresniku. Pri subkutani uporabi napolnjenega injekcijskega peresnika je prilagojena geometrijska srednja najmanjša koncentracija abatacepta v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{minss}) znašala 25,3 $\mu\text{g/ml}$, pri subkutani uporabi napolnjene injekcijske brizge pa 27,8 $\mu\text{g/ml}$ z razmerjem 0,91 [90 % interval zaupanja: 0,83; 1,00]. Med 12-tedenskim obdobjem podštudije uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika niso poročali o smrtnih primerih ali resnih neželenih učinkih. Pri treh bolnikih so poročali o resnih neželenih učinkih (pooperativna okužba rane, influenza H1N1 in ishemija miokarda, vsak od teh učinkov pri 1 bolniku), ki pa niso bili povezani s študijskim zdravilom. V celoti je bilo v tem obdobju iz študije izključenih 6 bolnikov, od tega le eden zaradi neželenega učinka (resen neželeni učinek pooperativne okužbe rane). Pri dveh bolnikih (2/117; 1,7 %), ki sta s.c. uporabljala napolnjen injekcijski peresnik, so poročali o pojavu lokalnih reakcij na mestu injiciranja.

Klinična učinkovitost in varnost pri odraslih s psoriaznim artritisom

Učinkovitost in varnost abatacepta so vrednotili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih (študiji PsA-I in PsA-II) pri odraslih bolnikih, starih 18 let in starejših. Bolniki so kljub predhodnemu zdravljenju z DMARD imeli aktivni PsA (≥ 3 otekli sklepi in ≥ 3 občutljivi sklepi) ter eno ustrezno psoriazno kožno spremembo s premerom vsaj 2 cm.

V študiji PsA-I je 170 bolnikov prejelo placebo ali abatacept intravensko, in sicer na 1., 15. in 29. dan, nato pa 24 tednov na vsakih 28 dni na dvojno slep način. Sledilo je odprto zdravljenje z abataceptom v odmerku 10 mg/kg intravensko vsakih 28 dni. Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli placebo ali abatacept v odmerku 3 mg/kg, 10 mg/kg, ali dva odmerka po 30 mg/kg. Sledilo je prejetje odmerka 10 mg/kg brez izključitve za 24 tednov, nato pa odprto zdravljenje z abataceptom v odmerku 10 mg/kg mesečno intravensko vsak mesec. Bolniki so med preskušanjem lahko sočasno prejeli stabilne odmerke metotreksata, nizke odmerke kortikosteroidov (v odmerkih, enakovrednih ≤ 10 mg prednizona) in/ali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

V študiji PsA-II so 424 bolnikov randomizirali v razmerju 1 : 1 na 24-tedensko dvojno slepo prejetje tedenskih subkutanih odmerkov placeba ali abatacepta (125 mg) brez polnilnega odmerka. Sledilo je odprto zdravljenje z abataceptom v odmerku 125 mg subkutano tedensko. Bolniki so med preskušanjem lahko prejeli stabilne odmerke metotreksata, sulfasalazina, leflunomida, hidrosiklorokina, nizke odmerke kortikosteroidov (v odmerkih, enakovrednih ≤ 10 mg prednizona) in/ali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID). Bolniki, pri katerih se število oteklih ali občutljivih

sklepov od izhodišča do 16. tedna ni izboljšalo za vsaj 20 %, so prešli na odprto zdravljenje z abataceptom v odmerku 125 mg subkutano tedensko.

Primarni cilj obeh študij, študije PsA-I in študije PsA-II, je bil delež bolnikov z doseženim odzivom ACR 20 v 24. tednu (169. dan).

Klinični odziv

Znaki in simptomi

Odstotek bolnikov z doseženimi odzivi ACR 20, 50 ali 70 pri uporabi priporočenega odmerka abatacepta v študiji PsA-I (10 mg/kg intravensko) in študiji PsA-II (125 mg subkutano) je prikazan v preglednici 7 v nadaljevanju.

Preglednica 7: Delež bolnikov z odzivi ACR v 24. tednu v študijah PsA-I in PsA-II

	Študija PsA-I ^a			Študija PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N = 40	Placebo N = 42	Ocenjena razlika (95 % IZ)	Abatacept 125 mg s.c. N = 213	Placebo N = 211	Ocenjena razlika (95 % IZ)
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 v primerjavi s placebom, p vrednosti za odziva ACR 50 in ACR 70 niso bile ovrednotene.

^a 37 % bolnikov se je predhodno zdravilo z zaviralcem TNF.

^b 61 % bolnikov se je predhodno zdravilo z zaviralcem TNF.

^c Bolniki, pri katerih se število občutljivih ali oteklih sklepov v 16. tednu ni zmanjšalo vsaj za 20 %, so izpolnili kriterije za izključitev in so bili obravnavani kot bolniki brez odziva.

V celotni študijski populaciji je bil v 24. tednu delež bolnikov z odzivom ACR 20 pomembno večji pri zdravljenju z abataceptom v odmerku 10 mg/kg intravensko v študiji PsA-I ali 125 mg subkutano v študiji PsA-II v primerjavi s placebom. V obeh študijah so bili večji odzivi ACR 20 opaženi pri uporabi abatacepta v primerjavi s placebom ne glede na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF. V manjši študiji PsA-I je odziv ACR 20 pri uporabi abatacepta v odmerku 10 mg/kg intravensko pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z zaviralcem TNF, znašal 55,6 %, pri uporabi placeba pa 20,0 %. Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem TNF, je pri uporabi abatacepta v odmerku 10 mg/kg intravensko odziv ACR 20 znašal 30,8 %, pri uporabi placeba pa 16,7 %. V študiji PsA-II je odziv ACR 20 pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z zaviralcem TNF, znašal 44,0 %, pri uporabi placeba pa 22,2 % (21,9 [8,3; 35,6], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem TNF, je odziv ACR 20 pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano znašal 36,4 %, pri uporabi placeba pa 22,3 % (14,0 [3,3; 24,8], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]).

V študiji PsA-II so večje odzive ACR 20 opazili pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano v primerjavi s placebom ne glede na sočasno nebiološko zdravljenje z DMARD. Odziv ACR 20 je pri uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki niso uporabljali nebioloških DMARD, znašal 27,3 % v primerjavi z 12,1 %, (15,15 [1,83; 28,47], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]), pri bolnikih, ki so uporabljali nebiološke DMARD, pa 44,9 % v primerjavi s 26,9 %, (18,00 [7,20; 28,81], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). V študijah PsA-I in PsA-II so se klinični odzivi ohranili ali izboljševali do enega leta.

Struktumi odziv

V študiji PsA-II je bil delež bolnikov brez radiografsko evidentnega napredovanja (spremembe od izhodišča ≤ 0) glede na skupno PsA-modificirano oceno SHS na rentgenogramih v 24. tednu večji pri

uporabi abatacepta v odmerku 125 mg subkutano (42,7 %) kot pri uporabi placeba (32,7 %) (10,0 [1,0; 19,1], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]).

Odziv v obliki fizične funkcije

V študiji PsA-I je v 24. tednu delež bolnikov z zmanjšanjem ocene HAQ-DI za $\geq 0,30$ od izhodišča pri uporabi abatacepta intravensko znašal 45,0 % v primerjavi z 19,0 % pri uporabi placeba (26,1 [6,8; 45,5], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). V študiji PsA-II je delež bolnikov z zmanjšanjem ocene HAQ-DI za najmanj $\geq 0,35$ od izhodišča pri uporabi abatacepta znašal 31,0 % v primerjavi s 23,7 % pri uporabi placeba (7,2 [-1,1; 15,6], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). V obeh študijah, študiji PsA-I in študiji PsA-II, se je pri nadaljevanju zdravljenja z abataceptom izboljšanje ocene HAQ-DI ohranilo ali še izboljševalo do 1 leta.

V 24-tedenskem dvojno slepem obdobju pomembnih sprememb v oceni PASI pri zdravljenju z abataceptom niso opazili. Bolniki, vključeni v dve študiji PsA, so imeli blago do zmerno psorizao. Mediana ocena PASI je v študiji PsA-I znašala 8,6, v študiji PsA-II pa 4,5. V študiji PsA-I je delež bolnikov z doseženim odzivom PASI 50 pri uporabi abatacepta znašal 28,6% v primerjavi s 14,3 % pri uporabi placeba (14,3 [-15,3; 43,9], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]), delež bolnikov z doseženim odzivom PASI 75 pa je pri uporabi abatacepta znašal 14,3 % v primerjavi s 4,8 % pri uporabi placeba (9,5 [-13,0; 32,0], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]). V študiji PsA-II je delež bolnikov z doseženim odzivom PASI 50 pri uporabi abatacepta znašal 26,7 % v primerjavi z 19,6 % pri uporabi placeba (7,3 [-2,2; 16,7], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]), delež bolnikov z doseženim odzivom PASI 75 pa je pri uporabi abatacepta znašal 16,4 % v primerjavi z 10,1 % pri uporabi placeba (6,4 [-1,3; 14,1], ocenjena razlika [95 % interval zaupanja]).

Pediatrična populacija

Za uporabo pri pediatričnih bolnikih s pJIA je odobrena uporaba zdravila ORENCIA prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje in zdravila ORENCIA raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi. Glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila ORENCIA 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje ter ORENCIA 125 mg, 87,5 mg in 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Revmatoidni artritis pri odraslih

Geometrijska srednja ocena (90 % interval zaupanja) za biološko uporabnost abatacepta po subkutani uporabi v primerjavi z intravensko uporabo je 78,6 % (64,7%; 95,6 %). Po 85 dneh zdravljenja je srednja vrednost (razpon) c_{min} v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 32,5 $\mu\text{g/ml}$ (6,6-113,8 $\mu\text{g/ml}$), srednja vrednost (razpon) c_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pa 48,1 $\mu\text{g/ml}$ (9,8-132,4 $\mu\text{g/ml}$). Srednje ocene za sistemski očistek (0,28 ml/h/kg), volumen porazdelitve (0,11 l/kg) in končni razpolovni čas (14,3 dni) so pri subkutani in intravenski uporabi primerljive.

Izvedena je bila ena študija za določitev učinka monoterapije z abataceptom na imunogenost po subkutani uporabi brez začetnega intravenskega odmerka. Če začetni intravenski odmerek ni bil dan, je bila najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja 12,6 $\mu\text{g/ml}$ dosežena po 2 tednih zdravljenja. V tej študiji je bila učinkovitost s časom podobna kot v študijah, ki so vključevale začetni intravenski odmerek, vendar pa vpliva neuporabe začetnega intravenskega odmerka na nastop učinka niso formalno raziskovali.

V skladu z intravenskimi podatki, analize populacijske farmakokinetike za subkutano uporabo abatacepta pri bolnikih z RA kažejo tendenco povečevanja očistka abatacepta s povečevanjem telesne mase. Starost in spol (korigirana na telesno maso) na navidezni očistek nista vplivala. Sočasna uporaba metotreksata, nesteroidnih protivnetnih zdravil, kortikosteroidov in zaviralcev TNF ni vplivala na navidezni očistek abatacepta.

Psoriazni artritis pri odraslih

V študiji PsA-I so bili bolniki randomizirani na intravensko prejemanje placeba ali abatacepta v odmerku 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) ali dva odmerka po 30 mg/kg, ki mu je sledil odmerek 10 mg/kg (30/10 mg/kg) na 1., 15. in 29. dan, nato pa na vsakih 28 dni. V tej študiji so bile koncentracije abatacepta v stanju dinamičnega ravnovesja odvisne od odmerka. Geometrijska sredina (CV%) c_{min} je na 169. dan pri režimu 3/3 mg/kg znašala 7,8 µg/ml (56,3%), pri režimu 10/10 mg/kg 24,3 µg/ml (40,8 %), pri režimu 30/10 mg/kg pa 26,6 µg/ml (39,0 %).

V študiji PsA-II, v kateri je sledila tedenska subkutana aplikacija abatacepta v odmerku 125 mg, je bilo stanje dinamičnega ravnovesja abatacepta doseženo na 57. dan z geometrijsko sredino (CV%) c_{min} , ki se je gibala od 22,3 µg/ml (54,2 %) na 57. dan do 25,6 µg/ml (47,7 %) na 169. dan.

V skladu s predhodno opaženimi rezultati pri bolnikih z RA, analize populacijske farmakokinetike abatacepta pri bolnikih s PsA kažejo, da obstaja tendenca k večjemu očistku (l/uro) abatacepta z naraščanjem telesne mase.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri številnih *in vitro* študijah mutagenega ali klastogenega delovanja abatacepta niso opazili. V študijah kancerogenega potenciala so pri miših opazili večjo pojavnost limfomov in tumorjev mlečne žleze (pri samicah). Večja pojavnost limfomov in tumorjev mlečne žleze pri miših, ki so prejemale abatacept, je lahko povezana z zmanjšanim nadzorom virusa mišje levkemije in virusa mišjega tumorja mlečne žleze (mouse mammary tumour virus) v prisotnosti dolgotrajne imunomodulacije. Pri enoletni študiji toksičnosti na opicah *cinomolgus* niso odkrili pomembnejšega toksičnega delovanja abatacepta. Reverzibilni farmakološki učinki so obsegali minimalno prehodno zmanjšanje koncentracije serumskih IgG in minimalno do hudo izgubo germinalnih limfatičnih centrov v vranici in/ali bezgavkah. V časovnem okviru študije niso opazili znakov limfomov ali preneoplastičnih morfoloških sprememb, kljub prisotnosti limfokriptovirusa, ki pri imunsko oslabljenih opicah dokazano povzroča tovrstne spremembe. Pomen teh ugotovitev za klinično uporabo abatacepta ni znan.

Pri podganah abatacept ni imel neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic. Študije vplivov na razvoj zarodka/plodu so bile izvedene na miših, podganah in kuncih, z odmerki, ki so bili 20- do 30-krat večji od odmerka 10 mg/kg pri človeku. Pri potomcih niso opazili neželenih učinkov. Pri podganah in kuncih je bila izpostavljenost abataceptu na osnovi AUC do 29-krat večja od izpostavljenosti človeka pri odmerku 10 mg/kg. Pri podganah in kuncih je bilo dokazano, da abatacept prehaja preko placente. V študijah vplivov abatacepta na prenatalni in postnatalni razvoj pri mladičih podgan, ki so prejemale abatacept v odmerkih do 45 mg/kg, kar je na osnovi AUC 3-krat večja izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri odmerku 10 mg/kg, niso opazili neželenih učinkov. Pri odmerku 200 mg/kg, kar je na osnovi AUC 11-krat večja izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri odmerku 10 mg/kg, so opazili omejene spremembe imunske funkcije (9-kratno povečanje srednjega T-celičnega protitelesnega odziva pri mladičih ženskega spola in vnetje ščitnice pri 1 mladiču ženskega spola od 10 mladičev moškega in 10 mladičev ženskega spola, pri katerih je bil ta odmerek ovrednoten).

Predklinične študije, relevantne za uporabo zdravila pri pediatrični populaciji

Študije pri podganah, ki so bile izpostavljene abataceptu, so pokazale nepravilnosti imunskega sistema, vključno z manjšo incidenco okužb, ki so povzročile pogine (mladiči podgan). Poleg tega so tako pri mladičih kot odraslih podganah, ki so bile izpostavljene abataceptu, pogosto opazili vnetja ščitnice in trebušne slinavke. Zdi se, da so bili mladiči podgan bolj dovzetni za limfocitna vnetja ščitnice. Pri študijah pri odraslih miših in opicah o takih ugotovitvah ne poročajo. Možno je, da je večja dovzetnost za oportunistične okužbe, opažena pri mladičih podgan, povezana z izpostavljenostjo abataceptu pred razvojem spominskega odziva. Pomen teh rezultatov za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
poloksamer 188
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
brezvodni natrijev hidrogenfosfat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 ml napolnjena injekcijska brizga (steklo tipa 1) v napolnjenem injekcijskem peresniku. Brizga iz stekla tipa 1 ima obložen zamašek in fiksno iglo iz nerjavečega jekla, ki je pokrita z neupogljivim varovalom.

Pakiranje s 4 napolnjenimi injekcijskimi peresniki in skupno pakiranje, ki vsebuje 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov (3 pakiranja po 4).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo. Po vzetju napolnjenega injekcijskega peresnika iz hladilnika, je treba počakati 30 minut, da se zdravilo ORENCIA segreje na sobno temperaturo in ga šele nato injicirati. Injekcijskega peresnika se ne sme stresati.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/07/389/011-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. maj 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 21. maj 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici v kateri se trži zdravilo ORENCIA vsi bolniki, ki uporabljajo zdravilo ORENCIA, na voljo opozorilno kartico za bolnika (na voljo mora biti v vsakem pakiranju zdravila).

- **Opozorilna kartica za bolnika:**

- Opozorilo vsem zdravstvenim delavcem, ki kakor koli zdravijo bolnika, tudi v nujnih primerih, da bolnik uporablja zdravilo ORENCIA.
- Opozorilo, da lahko zdravilo ORENCIA poveča tveganje za okužbe in alergijske reakcije.
- Opis znakov in simptomov, ki bi lahko predstavljali tveganje za varno uporabo zdravila in navodilo kdaj mora bolnik poiskati pomoč zdravstvenega delavca.
- Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravljenje z zdravilom ORENCIA.
- Opozorilo bolnicam, ki so prejele zdravilo ORENCIA med nosečnostjo, da morajo o tem pred vsakim cepljenjem svojega otroka obvestiti zdravstvenega delavca, saj v tem primeru pri otroku obstaja tveganje za pojav resne okužbe pri cepljenju z živimi cepivi.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PAKIRANJE Z 1 VIALO****1. IME ZDRAVILA**

ORENCIA 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 250 mg abatacepta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: maltoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat in natrijev klorid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

1 injekcijska brizga brez silikona

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.

Za enkratno uporabo.

Za rekonstitucijo uporabite injekcijsko brizgo brez silikona za enkratno uporabo, ki je priložena ovojnini.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Za rok uporabnosti zdravila po rekonstituciji glejte priloženo navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno raztopino zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/001 1 viala in 1 injekcijska brizga brez silikona

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (VKLJUČUJE MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 250 mg abatacepta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: maltoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat in natrijev klorid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Skupno pakiranje: 2 viali in 2 injekcijski brizgi brez silikona (2 pakiranja po 1)

Skupno pakiranje: 3 viale in 3 injekcijske brizge brez silikona (3 pakiranja po 1)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.

Za enkratno uporabo.

Za rekonstitucijo uporabite injekcijsko brizgo brez silikona za enkratno uporabo, ki je priložena ovojnni.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za rok uporabnosti zdravila po rekonstituciji glejte priloženo navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno raztopino zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/002 2 viali in 2 injekcijski brizgi brez silikona (2 pakiranja po 1)

EU/1/07/389/003 3 viala in 3 injekcijske brizge brez silikona (3 pakiranja po 1)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA VMESNO PAKIRANJE (NE VKLJUČUJE MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 250 mg abatacepta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: maltoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat in natrijev klorid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

1 injekcijska brizga brez silikona

Del skupnega pakiranja, izdaja posamezne enote ni možna.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.

Za enkratno uporabo.

Za rekonstitucijo uporabite injekcijsko brizgo brez silikona za enkratno uporabo, ki je priložena ovojninini.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za rok uporabnosti zdravila po rekonstituciji glejte priloženo navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno raztopino zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/002 2 viali in 2 injekcijski brizgi brez silikona (2 pakiranja po 1)
EU/1/07/389/003 3 viala in 3 injekcijske brizge brez silikona (3 pakiranja po 1)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka NA viali

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ORENCIA 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
abatacept
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Za rekonstitucijo uporabite injekcijsko brizgo brez silikona za enkratno uporabo, ki je priložena ovojnini.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PAKIRANJA S 4 NAPOLNJENIMI INJEKCIJSKIMI BRIZGAMI Z VAROVALOM ZA IGLO

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg abatacepta v 0,4 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

4 napolnjene injekcijske brizge z varovalom za iglo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/013 4 napolnjene injekcijske brizge z varovalom za iglo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ORENCIA 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ORENCIA 50 mg injekcija
abatacept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PAKIRANJA S 4 NAPOLNJENIMI INJEKCIJSKIMI BRIZGAMI Z VAROVALOM ZA IGLO

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 87,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 87,5 mg abatacepta v 0,7 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

4 napolnjene injekcijske brizge z varovalom za iglo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/014 4 napolnjene injekcijske brizge z varovalom za iglo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ORENCIA 87,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka NA INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ORENCIA 87,5 mg injekcija
abatacept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PAKIRANJA Z 1, 3 IN 4 NAPOLNJENIMI INJEKCIJSKIMI BRIZGAMI Z VAROVALOM ZA IGLO****1. IME ZDRAVILA**

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 125 mg abatacepta v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 napolnjena injekcijska brizga z varovalom za iglo

3 napolnjene injekcijske brizge z varovalom za iglo

4 napolnjene injekcijske brizge z varovalom za iglo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/007 1 napolnjena injekcijska brizga z varovalom za iglo
EU/1/07/389/008 4 napolnjene injekcijske brizge z varovalom za iglo
EU/1/07/389/010 3 napolnjene injekcijske brizge z varovalom za iglo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ORENCIA 125 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA skupno PAKIRANJE (VKLJUČUJE MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 125 mg abatacepta v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Skupno pakiranje: 12 napoljenih injekcijskih brizg z varovalom za iglo (3 pakiranja po 4)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/009 12 napolnjenih injekcijskih brizg z varovalom za iglo (3 pakiranja po 4)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ORENCIA 125 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA VMESNO PAKIRANJE (NE VKLJUČUJE MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 125 mg abatacepta v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

4 napolnjene injekcijske brizge z varovalom za iglo

Del skupnega pakiranja, izdaja posamezne enote ni možna.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/009 12 napolnjenih injekcijskih brizg z varovalom za iglo (3 pakiranja po 4)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ORENCIA 125 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Nalepka NA INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ORENCIA 125 mg injekcija
abatacept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PAKIRANJA Z 1 IN 4 NAPOLNJENIMI INJEKCIJSKIMI BRIZGAMI

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 125 mg abatacepta v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 napolnjena injekcijska brizga

4 napolnjene injekcijske brizge

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/004 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/07/389/005 4 napolnjene injekcijske brizge

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ORENCIA 125 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA skupno pakiranje (VKLJUČUJE MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 125 mg abatacepta v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat in voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Skupno pakiranje: 12 napolnjenih injekcijskih brizg (3 pakiranja po 4)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/006 12 napolnjenih injekcijskih brizg (3 pakiranja po 4)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ORENCIA 125 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA VMESNO PAKIRANJE (NE VKLJUČUJE MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 125 mg abatacepta v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat in voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

4 napolnjene injekcijske brizge

Del skupnega pakiranja, izdaja posamezne enote ni možna.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/006 12 napolnjenih injekcijskih brizg (3 pakiranja po 4)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ORENCIA 125 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PAKIRANJE s 4 NAPOLNJENIMI INJEKCIJSKIMI PERESNIKI

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje 125 mg abatacepta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (ClickJect)

4 ClickJect napolnjeni injekcijski peresniki

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/011 4 napolnjeni injekcijski peresniki

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ORENCIA 125 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA skupno pakiranje (VKLJUČuje MODRO OKENCE)****1. IME ZDRAVILA**

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje 125 mg abatacepta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (ClickJect)

Skupno pakiranje: 12 ClickJect napolnjenih injekcijskih peresnikov (3 pakiranja po 4)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/012 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov (3 pakiranja po 4)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ORENCIA 125 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA VMESNO PAKIRANJE (NE VKLJUČUJE MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku abatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje 125 mg abatacepta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (ClickJect)

4 ClickJect napolnjeni injekcijski peresniki

Del skupnega pakiranja, izdaja posamezne enote ni možna.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/389/012 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov (3 pakiranja po 4)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ORENCIA 125 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka NA napolnjenem injekcijskem peresniku

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ORENCIA 125 mg injekcija
abatacept
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

ZDRAVILO ORENCIA ZA INTRAVENSKO UPORABO BESEDILO OPOZORILNE KARTICE ZA BOLNIKA

<p>ORENCIA – Opozorilna kartica za bolnika</p> <p>Opozorilna kartica za bolnika vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA.</p> <ul style="list-style-type: none">• To kartico pokažite vsakemu zdravniku, ki sodeluje pri vašem zdravljenju. <p>Okužbe</p> <p>Zdravilo ORENCIA poveča tveganje za okužbe.</p> <ul style="list-style-type: none">- Če imate hudo okužbo, zdravila ORENCIA ne smete prejeti.- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ORENCIA je treba izvesti preiskave na nekatere okužbe. <p>Tuberkuloza (TBC): Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ORENCIA je treba izvesti presejalno testiranje za tuberkulozo. Zelo pomembno je, da zdravnika obvestite, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali če ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela tuberkulozo.</p> <p>Hepatitis: Protirevmatična zdravljenja so bila povezana z reaktivacijo hepatitisa B. Opraviti je treba presejalno testiranje na virusni hepatitis v skladu z objavljenimi smernicami.</p>	<p>Okužbe</p> <ul style="list-style-type: none">- Če se pojavijo simptomi, ki kažejo na okužbo, npr. zvišana telesna temperatura, trdovraten kašelj, hujšanje ali ravnodušnost, nemudoma poiščite zdravniško pomoč. <p>Alergijske reakcije</p> <p>Pri uporabi zdravila ORENCIA se lahko pojavijo alergijske reakcije. Če se pojavijo znaki, kot so stiskanje v prsih, težko dihanje, huda omotica ali vrtoглаvica, takoj poiščite zdravniško pomoč.</p> <p>Datum zdravljenja z zdravilom ORENCIA:</p> <p>Začetek: _____</p> <p>Zadnje zdravljenje: _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Za več informacij glejte navodilo za uporabo zdravila ORENCIA.• Pri vsakem obisku zdravnika imejte s seboj seznam vseh drugih zdravil, ki jih uporabljate. <p>Ime in priimek bolnika: _____</p> <p>Ime in priimek zdravnika: _____</p> <p>Telefonska številka zdravnika: _____</p> <p>To kartico imejte pri sebi še najmanj 3 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila ORENCIA, saj se neželeni učinki lahko pojavijo še daljši čas po prejemu zadnjega odmerka.</p> <p>Zdravila ORENCIA se ne sme uporabljati pri nosečnicah, če to ni nujno potrebno. Če ste zdravilo ORENCIA prejeli med nosečnostjo, je pomembno, da o tem obvestite zdravstvene delavce, ki skrbijo za otroka, preden otrok prejme katero koli cepivo. Pri otroku lahko 14 tednov po zadnjem odmerku zdravila ORENCIA, ki ste ga prejeli med nosečnostjo, obstaja tveganje za pojav hude okužbe po cepljenju z “živimi cepivi”.</p> <p>[Mmm LLLL]</p>
---	--

ZDRAVILO ORENCIA ZA SUBKUTANO UPORABO BESEDILO OPOZORILNE KARTICE ZA BOLNIKA

<p>ORENCIA – Opozorilna kartica za bolnika</p> <p>Opozorilna kartica za bolnika vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA.</p> <ul style="list-style-type: none">• To kartico pokažite vsakemu zdravniku, ki sodeluje pri vašem zdravljenju. <p>Okužbe</p> <p>Zdravilo ORENCIA poveča tveganje za okužbe.</p> <ul style="list-style-type: none">- Če imate hudo okužbo, zdravila ORENCIA ne smete uporabljati.- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ORENCIA je treba izvesti preiskave na nekatere okužbe. <p>Tuberkuloza (TBC): Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ORENCIA je treba izvesti presejalno testiranje za tuberkulozo. Zelo pomembno je, da zdravnika obvestite, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali če ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela tuberkulozo.</p> <p>Hepatitis: Protirevmatična zdravljenja so bila povezana z reaktivacijo hepatitisa B. Opraviti je treba presejalno testiranje na virusni hepatitis v skladu z objavljenimi smernicami.</p>	<p>Okužbe</p> <ul style="list-style-type: none">– Če se pojavijo simptomi, ki kažejo na okužbo, npr. zvišana telesna temperatura, trdovraten kašelj, hujšanje ali ravnodušnost, nemudoma poiščite zdravniško pomoč. <p>Alergijske reakcije</p> <p>Pri uporabi zdravila ORENCIA se lahko pojavijo alergijske reakcije. Če se pojavijo znaki, kot so stiskanje v prsih, težko dihanje, huda omotica ali vrtoglavica, takoj poiščite zdravniško pomoč.</p> <p>Začetek zdravljenja z zdravilom ORENCIA:</p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none">• Za več informacij glejte navodilo za uporabo zdravila ORENCIA.• Pri vsakem obisku zdravnika imejte s seboj seznam vseh drugih zdravil, ki jih uporabljate. <p>Ime in priimek bolnika: _____</p> <p>Ime in priimek zdravnika: _____</p> <p>Telefonska številka zdravnika: _____</p> <p>To kartico imejte pri sebi še najmanj 3 mesece po uporabi zadnjega odmerka zdravila ORENCIA, saj se neželeni učinki lahko pojavijo še daljši čas po uporabi zadnjega odmerka.</p> <p>Zdravila ORENCIA se ne sme uporabljati pri nosečnicah, če to ni nujno potrebno. Če ste zdravilo ORENCIA prejeli med nosečnostjo, je pomembno, da o tem obvestite zdravstvene delavce, ki skrbijo za otroka, preden otrok prejme katero koli cepivo. Pri otroku lahko 14 tednov po zadnjem odmerku zdravila ORENCIA, ki ste ga prejeli med nosečnostjo, obstaja tveganje za pojav hude okužbe po cepljenju z “živimi cepivi”.</p> <p>[Mmm YYYY]</p>
---	--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo
ORENCIA 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
abatacept

Preden prejmete zdravilo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ORENCIA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo ORENCIA
3. Kako uporabljati zdravilo ORENCIA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ORENCIA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ORENCIA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ORENCIA vsebuje zdravilno učinkovino abatacept, ki je beljakovina, pridobljena na celičnih kulturah. Zdravilo ORENCIA zmanjšuje napad imunskega sistema na normalna tkiva tako, da vpliva na imunske celice (imenovane limfociti T), ki sodelujejo pri razvoju revmatoidnega artritisa. Zdravilo ORENCIA selektivno uravnava aktivacijo celic T. Celice T sodelujejo pri vnetnem odzivu imunskega sistema.

Zdravilo ORENCIA uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa in psoriaznega artritisa pri odraslih, ter poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, starih 6 let in starejših.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je dolgotrajna napredujoča sistemska bolezen. Če se ga ne zdravi, ima lahko resne posledice, kot so poškodba sklepov, invalidnost in otežitev vsakodnevnih opravil. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom imunski sistem organizma napade normalna telesna tkiva, kar povzroči bolečino in oteklino sklepov ter lahko vodi do poškodbe sklepov. Rевmatoidni artritis (RA) prizadene vsakega bolnika drugače. Pri večini bolnikov se simptomi prizadetosti sklepov razvijajo postopoma več let. Pri nekaterih bolnikih lahko RA napreduje hitro, pri nekaterih bolnikih pa se RA lahko po določenem času začasno izboljša. RA je običajno kronična (dolgotrajna) in napredujoča bolezen. To pomeni, da lahko kljub zdravljenju pride do poškodb sklepov, simptomi pa so pri tem lahko prisotni ali pa tudi ne. S pravilnim zdravljenjem se bolezenski proces lahko upočasni, preprečijo dolgoročne poškodbe sklepov, olajša bolečina in utrujenost ter izboljša splošna kakovost življenja.

Zdravilo ORENCIA uporabljamo za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa, če odziv na zdravljenje z drugimi imunomodulirajočimi zdravili ali zdravljenje z zdravili iz skupine zaviralcev tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) ni bil zadosten. Uporablja se skupaj z zdravilom, ki vsebuje metotreksat.

Za zdravljenje močno aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa se lahko zdravilo ORENCIA skupaj z metotreksatom uporablja tudi brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Psoriazni artritis

Psoriazni artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza (luskavica), vnetna bolezen kože. Če imate aktivni psoriazni artritis, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje z drugimi zdravili ne bo zadosten, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z zdravilom ORENCIA za:

- zmanjšanje znakov in simptomov bolezni,

- upočasnitev napredovanja poškodb kosti in sklepov,
- izboljšanje telesne zmogljivosti in zmožnosti za opravljanje vsakdanjih aktivnosti.

Zdravilo ORENCIA se pri zdravljenju psoriaznega artritisa lahko uporablja samo ali v kombinaciji z metotreksatom.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je dolgotrajna vnetna bolezen, ki prizadene enega ali več sklepov pri otrocih in mladostnikih.

Zdravilo ORENCIA prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje uporabljamo pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočim zdravilom ni bil zadosten ali pa zdravljenje z njim ni bilo primerno. Zdravilo ORENCIA se običajno uporablja v kombinaciji z metotreksatom, vendar pa se zdravilo ORENCIA lahko uporablja tudi samo, če bolnik metotreksata ne prenaša ali zdravljenje z njim za bolnika ni primerno

Zdravilo ORENCIA uporabljamo za:

- upočasnitev napredovanja poškodb sklepov
- izboljšanje telesne zmogljivosti,
- izboljšanje drugih znakov in simptomov poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo ORENCIA

Zdravila ORENCIA ne smete prejeti:

- če ste **alergični** na abatacept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate **hudo ali nenadzorovano okužbo**, zdravila ORENCIA ne smete začeti uporabljati. V primeru okužbe se lahko pojavijo resni neželeni učinki zdravila ORENCIA.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se pojavijo **znaki alergijske reakcije**, kot so stiskanje v prsih, težko dihanje, huda omotica ali vrtoglavica, oteklina ali kožni izpuščaj, **to nemudoma povejte svojemu zdravniku**.
- če imate **kakršno koli okužbo**, vključno z dolgotrajno ali lokalizirano okužbo, če imate pogosto okužbe ali če imate **simptome okužbe (npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, težave z zobmi)**, je pomembno, da o tem obvestite svojega zdravnika. Zdravilo ORENCIA lahko zmanjša sposobnost organizma za boj proti okužbam. Med zdravljenjem se tako lahko poveča dovzetnost za okužbe ali poslabša že prisotna okužba.
- če ste imeli **tuberkulozo (TBC)** ali imate simptome tuberkuloze (dolgotrajni kašelj, zmanjševanje telesne mase, ravnodušnost, rahlo zvišana telesna temperatura), **to povejte svojemu zdravniku**. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ORENCIA vas bo zdravnik pregledal na tuberkulozo ali pa izvedel kožni test.
- če imate **virusni hepatitis**, to povejte svojemu zdravniku. Preden boste prejeli zdravilo ORENCIA vas bo zdravnik morda pregledal na hepatitis.
- če imate **raka** bo vaš zdravnik presodil, ali se lahko kljub temu zdravite z zdravilom ORENCIA.
- **povejte svojemu zdravniku, če ste bili pred kratkim cepljeni** ali se v kratkem nameravate cepiti. Med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA nekaterih cepiv ne smete prejeti. **Pred vsakim cepljenjem se posvetujte s svojim zdravnikom**. Pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom ORENCIA priporočljivo po možnosti opraviti vsa priporočena cepljenja v skladu s trenutno veljavnimi smernicami za cepljenje. Pri nekaterih cepljenjih lahko pride do okužbe, ki je posledica vnosa cepiva. Če ste zdravilo ORENCIA prejeli med nosečnostjo, lahko pri otroku obstaja večje tveganje za takšno okužbo do približno 14 tednov po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Pomembno je, da otrokovega zdravnika in drugo zdravstveno osebje, ki skrbi za otroka, obvestite o uporabi zdravila ORENCIA med nosečnostjo, da bodo le-ti lahko presodili, kdaj lahko otrok prejme katero koli cepivo.
- če uporabljate **merilce krvnega sladkorja** za nadziranje vrednosti glukoze v krvi. Zdravilo ORENCIA vsebuje maltozo, vrsto sladkorja, ki lahko pri uporabi nekaterih tipov merilcev

krvnega sladkorja povzroči lažno visoke odčitke vrednosti krvnega sladkorja. Zdravnik vam bo morda priporočil drugo metodo za nadziranje vrednosti krvnega sladkorja.

Zdravnik lahko opravi tudi preiskave krvi.

Otroci in mladostniki

Zdravilo ORENCIA prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 6 let, ni bilo raziskano, zato uporabe zdravila ORENCIA prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje pri tej skupini bolnikov ne priporočamo.

Za uporabo pri pediatričnih bolnikih, starih 2 leti in starejših, je zdravilo ORENCIA na voljo v obliki raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi za subkutano uporabo.

Druga zdravila in zdravilo ORENCIA

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila ORENCIA se ne sme uporabljati skupaj z biološkimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, vključno z zaviralci TNF, kot so adalimumab, etanercept in infliksimab. Zaradi nezadostnih podatkov uporaba skupaj z anakinro in rituksimabom ni priporočljiva.

Zdravilo ORENCIA se lahko prejema skupaj z drugimi zdravili, ki jih pogosto uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa, npr. kortikosteroidi ali zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, kot sta ibuprofen in diklofenak. Med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom preden vzamete katero koli zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Učinki zdravila ORENCIA med nosečnostjo niso znani. Zdravila ORENCIA med nosečnostjo ne smete prejeti, razen če vam je tako izrecno svetoval zdravnik.

- Ženske v rodni dobi morajo med uporabo zdravila ORENCIA in še do 14 tednov po uporabi zadnjega odmerka uporabljati učinkovito obliko kontracepcije (preprečevanja nosečnosti). Ustrezno obliko kontracepcije vam bo svetoval zdravnik.
- Če med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA zanosite, to povejte svojemu zdravniku.

Če ste zdravilo ORENCIA prejeli med nosečnostjo, se pri otroku lahko poveča tveganje za pojav okužbe. Pomembno je, da otrokovega zdravnika in drugo zdravstveno osebje, ki skrbi za otroka, obvestite o uporabi zdravila ORENCIA med nosečnostjo, preden otrok prejme katero koli cepivo (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Ni znano, če zdravilo ORENCIA prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA in še do 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka **ne smete dojiti**.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo ORENCIA vplivalo na sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja strojev. Kljub temu pa v primeru, da se po prejemu zdravila ORENCIA počutite utrujeni ali se slabo počutite, ne smete voziti vozil, kolesariti ali upravljati strojev.

Zdravilo ORENCIA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 34,5 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na največji odmerek 4 vial (8,625 mg natrija na vialo). To je enako 1,7 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo ORENCIA

Zdravilo ORENCIA boste prejeli pod nadzorom izkušenega zdravnika.

Priporočeni odmerek za odrasle

Priporočeni odmerek abatacepta za odrasle z revmatoidnim artritisom ali s psoriaznim artritisom je odvisen od telesne mase:

Telesna masa	Odmerek	Viale
Manj kot 60 kg	500 mg	2
60 kg – 100 kg	750 mg	3
Več kot 100 kg	1.000 mg	4

Zdravnik vam bo povedal kako dolgo bo trajalo zdravljenje in katera druga zdravila, vključno z drugimi imunomodulirajočimi zdravili, če sploh katero, lahko med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA jemljete še naprej.

Pri odraslih, starejših od 65 let, odmerka zdravila ORENCIA ni treba prilagajati.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Za otroke in mladostnike, stare od 6 do 17 let, s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom s telesno maso, manjšo od 75 kg, je priporočeni intravenski odmerek abatacepta 10 mg/kg. Otroci s telesno maso 75 kg ali večjo, morajo zdravilo ORENCIA prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje prejeti v skladu z režimom odmerjanja za odrasle.

Kako boste prejeli zdravilo ORENCIA

Zdravilo ORENCIA boste prejeli v žilo, običajno v roko, v obliki 30 minutne infuzije. Med infundiranjem zdravila ORENCIA boste pod zdravniškim nadzorom.

Zdravilo ORENCIA je na voljo kot prašek za raztopino za infundiranje. To pomeni, da bodo zdravilo ORENCIA preden ga boste prejeli, najprej raztopili v vodi za injekcije in nato še nadalje razredčili z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injekcije (9 mg/ml).

Kako pogosto boste prejeli zdravilo ORENCIA

Zdravilo ORENCIA morate ponovno prejeti čez 2 in 4 tedne po prvi infuziji. Odmerek zdravila boste nato prejeli vsake 4 tedne. Zdravnik vam bo povedal kako dolgo bo trajalo zdravljenje in katera druga zdravila lahko med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA jemljete še naprej.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila ORENCIA, kot bi smeli

V tem primeru bo zdravnik nadziral morebiten pojav katerega koli znaka ali simptoma neželenih učinkov in po potrebi uvedel zdravljenje teh simptomov.

Če ste pozabili in niste prejeli zdravila ORENCIA

Če niste prejeli predvidenega odmerka zdravila ORENCIA, se o prejemu naslednjega odmerka posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ORENCIA

O prekinitvi zdravljenja z zdravilom ORENCIA se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Kot je navedeno v nadaljevanju, so najpogostejši neželeni učinki zdravila ORENCIA okužbe zgornjih dihal (vključno z okužbami nosu in žrela), glavobol in slabost. Zdravilo ORENCIA lahko povzroči resne neželene učinke, ki jih bo morda treba zdraviti.

Kot je navedeno v nadaljevanju, **možni resni neželeni učinki** vključujejo hude okužbe, novotvorbe (rak) in alergijske reakcije.

Če opazite kar koli od naslednjega, **o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika:**

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije.
- otekanje obraza, rok ali nog.
- težko dihanje ali požiranje.
- zvišana telesna temperatura, trdovraten kašelj, hujšanje, ravnodušnost.

Če opazite kar koli od naslednjega, **o tem čimprej obvestite svojega zdravnika:**

- splošno slabo počutje, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, boleč kožni izpuščaj, boleče kožne mehurje, kašelj.

Simptomi, opisani zgoraj, so lahko znaki neželenih učinkov, ki so navedeni v nadaljevanju. Vsi v nadaljevanju navedeni neželeni učinki so bili opaženi pri uporabi zdravila ORENCIA v kliničnih preskušanjih pri odraslih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal (vključno z okužbami nosu, žrela in sinusov).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužbe pljuč, okužbe sečil, boleči kožni mehurji (herpes), gripa,
- glavobol, omotica,
- visok krvni tlak,
- kašelj,
- bolečine v trebuhu, driska, slabost, želodčne težave, vnetje ustne sluznice, bruhanje,
- izpuščaj,
- utrujenost, oslabelost,
- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba zob, glivična okužba nohtov, okužba mišic, okužba krvi, podkožno gnojno vnetje, okužba ledvic, okužba ušesa,
- nizko število belih krvnih celic,
- kožni rak, bradavice na koži,
- nizko število krvnih ploščic,
- alergijske reakcije,
- depresija, tesnoba, motnje spanja,
- migrena,
- odrevenelost,
- suhe oči, oslavljen vid,
- vnetje oči,
- palpitacije, hiter srčni utrip, počasen srčni utrip,
- nizek krvni tlak, navali vročine, vnetje krvnih žil, vročinski oblivi,
- težko dihanje, piskanje v prsih, kratka sapa, akutno poslabšanje pljučne bolezni, imenovane kronična obstruktivska pljučna bolezen (KOPB),
- stiskanje v žrelu,
- vnetje nosne sluznice,
- hitrejši pojav modric, suha koža, luskavica, rdečina kože, čezmerno znojenje, akne,
- izpadanje las, srbenje, koprivnica,
- bolečine v sklepih,
- bolečine v okončinah,

- odsotnost menstruacije, zelo močna menstruacija,
- gripi podobno obolenje, zvečanje telesne mase, neželeni učinki, povezani z infundiranjem zdravila.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- tuberkuloza,
- vnetje maternice, jajcevodov in/ali jajčnikov,
- okužba prebavil,
- rak belih krvnih celic, pljučni rak.

Otroci in mladostniki s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritidom

Neželeni učinki o katerih so poročali pri otrocih in mladostnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritidom so podobni kot pri odraslih, ki so opisani zgoraj, z naslednjimi izjemami:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal (vključno z okužbami nosu, sinusov in žrela),
- zvišana telesna temperatura.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- kri v urinu,
- okužbe ušes.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ORENCIA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2°C–8°C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po rekonstituciji in redčenju je raztopina za infundiranje stabilna 24 ur, če se jo shranjuje v hladilniku, vendar pa jo je zaradi bakterioloških razlogov treba uporabiti takoj.

Če v raztopini za infundiranje opazite motne delce, spremembo barve ali prisotnost tujih delcev, zdravila ne uporabljajte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ORENCIA

- Učinkovina je abatacept. Ena viala vsebuje 250 mg abatacepta.
- Po rekonstituciji en ml vsebuje 25 mg abatacepta.

- Druge sestavine zdravila so maltoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat in natrijev klorid (glejte poglavje 2 "Zdravilo ORENCIA vsebuje natrij").

Izgled zdravila ORENCIA in vsebina pakiranja

ORENCIA prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je bel do sivobel prašek. Lahko je stisnjen v skupek ali pa razdrobljen.

Zdravilo ORENCIA je na voljo v pakiranjih z 1 vialo in 1 injekcijsko brizgo brez silikona in v skupnih pakiranjih z 2 vialama in 2 injekcijskima brizgama brez silikona ali 3 vialami in 3 injekcijskimi brizgami brez silikona (2 ali 3 pakiranja po 1).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Rekonstitucijo in redčenje morate izvesti v skladu s pravili dobre prakse. Še posebej morate poskrbeti za aseptične pogoje.

Določitev odmerka: glejte poglavje 3 'Kako uporabljati zdravilo ORENCIA' v navodilu za uporabo.

Rekonstitucija vial: v aseptičnih pogojih vsako vialo rekonstituirajte z 10 ml vode za injekcije. Pri tem uporabite **injekcijsko brizgo za enkratno uporabo, ki ne vsebuje silikona in je priložena vsaki viali** in injekcijsko iglo velikosti 18-21. Z vrha viala odstranite dvižno zaporko in vrh obrišite z alkoholnim tamponom. Iglo injekcijske brizge zabodite v vialo skozi sredino gumijastega zamaška in curek vode za injekcije usmerite v stekleno steno viala. Če v viali ni vakuuma, viala ne uporabljajte. Po injiciranju 10 ml vode za injekcije v vialo, odstranite injekcijsko brizgo in iglo. Da bi bilo penjenje raztopine zdravila ORENCIA čim manjše, vialo nežno obračajte, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. **Ne tresite. Izogibajte se dolgotrajnemu ali močnemu tresenju.** Ko se prašek popolnoma raztopi, s pomočjo injekcijske igle iz viala odstranite vso morebiti prisotno peno. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra in brezbarvna do svetlorumena. Če opazite motne delce, drugačno obarvanje ali tujke, raztopine ne uporabljajte.

Priprava za infundiranje: takoj po rekonstituciji koncentrat nadalje razredčite do 100 ml z 0,9 % raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje. Iz 100-ml infuzijske vreče ali steklenice odstranite volumen 0,9 % raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje, ki je enak volumnu vial po rekonstituciji. V infuzijsko vrečo ali steklenico iz vsake viale počasi dodajte rekonstituirano raztopino zdravila ORENCIA. Pri tem uporabite isto **injekcijsko brizgo za enkratno uporabo, ki ne vsebuje silikona in je priložena vsaki viali**. Nežno premešajte. Končna koncentracija abatacepta v vrečki ali steklenici je odvisna od količine dodane učinkovine, vendar pa ne sme biti večja od 10 mg/ml.

Aplikacija: če sta rekonstitucija in redčenje izvedena v aseptičnih pogojih, se ORENCIA raztopino za infundiranje lahko uporabi takoj ali v 24 urah, če se jo shrani pri temperaturi od 2°C do 8°C, vendar pa jo je iz mikrobioloških razlogov bolje uporabiti takoj. Pred infundiranjem morate ORENCIA raztopino pregledati glede prisotnosti tujih delcev ali spremembe barve. Če opazite kakršne koli delce ali spremembo barve, raztopino zavrzite. Vso količino popolnoma razredčene raztopine zdravila ORENCIA morate aplicirati v obliki 30 minutne infuzije. Pri tem je treba uporabiti infuzijski set in sterilen, apirogen filter, ki minimalno veže proteine (velikost por 0,2 do 1,2 µm). Neporabljene vsebine raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo.

Druga zdravila: Zdravila ORENCIA ne smete mešati z drugimi zdravili ali infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije. Študije fizikalne in biokemične stabilnosti pri sočasni aplikaciji zdravila ORENCIA in drugih zdravil niso bile izvedene.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Navodilo za uporabo
ORENCIA 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ORENCIA 87,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
abatacept

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ORENCIA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ORENCIA
3. Kako uporabljati zdravilo ORENCIA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ORENCIA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ORENCIA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ORENCIA vsebuje zdravilno učinkovino abatacept, ki je beljakovina, pridobljena na celičnih kulturah. Zdravilo ORENCIA zmanjšuje napad imunskega sistema na normalna tkiva tako, da vpliva na imunske celice (imenovane limfociti T), ki sodelujejo pri razvoju revmatoidnega artritisa. Zdravilo ORENCIA selektivno uravnava aktivacijo celic T. Celice T sodelujejo pri vnetnem odzivu imunskega sistema.

Zdravilo ORENCIA uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa in psoriaznega artritisa pri odraslih, ter poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, starih 2 leti in starejših.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je dolgotrajna napredujoča sistemska bolezen. Če se ga ne zdravi, ima lahko resne posledice, kot so poškodba sklepov, invalidnost in otežitev vsakodnevnih opravil. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom imunski sistem organizma napade normalna telesna tkiva, kar povzroči bolečino in oteklino sklepov ter lahko vodi do poškodbe sklepov. Rевmatoidni artritis (RA) prizadene vsakega bolnika drugače. Pri večini bolnikov se simptomi prizadetosti sklepov razvijajo postopoma več let. Pri nekaterih bolnikih lahko RA napreduje hitro, pri nekaterih bolnikih pa se RA lahko po določenem času začasno izboljša. RA je običajno kronična (dolgotrajna) in napredujoča bolezen. To pomeni, da lahko kljub zdravljenju pride do poškodb sklepov, simptomi pa so pri tem lahko prisotni ali pa tudi ne. S pravilnim zdravljenjem se bolezenski proces lahko upočasni, preprečijo dolgoročne poškodbe sklepov, olajša bolečina in utrujenost ter izboljša splošna kakovost življenja.

Zdravilo ORENCIA uporabljamo za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa, če odziv na zdravljenje z drugimi imunomodulirajočimi zdravili ali zdravljenje z zdravili iz skupine zaviralcev tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) ni bil zadosten. Uporablja se skupaj z zdravilom, ki vsebuje metotreksat.

Za zdravljenje močno aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa se lahko zdravilo ORENCIA skupaj z metotreksatom uporablja tudi brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo ORENCIA uporabljamo za:

- upočasnitev napredovanja poškodb sklepov,
- izboljšanje telesne zmogljivosti,

Psoriazni artritis

Psoriazni artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriaza (luskavica), vnetna bolezen kože. Če imate aktivni psoriazni artritis, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje z drugimi zdravili ne bo zadosten, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z zdravilom ORENCIA za:

- zmanjšanje znakov in simptomov bolezni,
- upočasnitev napredovanja poškodb kosti in sklepov,
- izboljšanje telesne zmogljivosti in zmožnosti za opravljanje vsakdanjih aktivnosti.

Zdravilo ORENCIA se pri zdravljenju psoriaznega artritisa lahko uporablja samo ali v kombinaciji z metotreksatom.

Poliartikulami juvenilni idiopatski artritis

Poliartikulami juvenilni idiopatski artritis je dolgotrajna vnetna bolezen, ki prizadene enega ali več sklepov pri otrocih in mladostnikih.

Zdravilo ORENCIA raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi uporabljamo pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočim zdravilom ni bil zadosten ali pa zdravljenje z njim ni bilo primerno. Zdravilo ORENCIA se običajno uporablja v kombinaciji z metotreksatom, vendar pa se zdravilo ORENCIA lahko uporablja tudi samo, če zdravljenje z metotreksatom za bolnika ni primerno.

Zdravilo ORENCIA uporabljamo za:

- upočasnitev napredovanja poškodb sklepov,
- izboljšanje telesne zmogljivosti,
- izboljšanje drugih znakov in simptomov poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ORENCIA

Ne uporabljajte zdravila ORENCIA

- **če ste alergični** na abatacept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- **če imate hudo ali nenadzorovano okužbo**, zdravila ORENCIA ne smete začeti uporabljati. V primeru okužbe se lahko pojavijo resni neželeni učinki zdravila ORENCIA.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- **če se pojavijo znaki alergijske reakcije**, kot so stiskanje v prsih, težko dihanje, huda omotica ali vrtoglavica, oteklina ali kožni izpuščaj, **to nemudoma povejte svojemu zdravniku.**
- **če imate kakršno koli okužbo**, vključno z dolgotrajno ali lokalizirano okužbo, če imate pogosto okužbe ali **če imate simptome okužbe (npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, težave z zobmi), je pomembno, da o tem obvestite svojega zdravnika.** Zdravilo ORENCIA lahko zmanjša sposobnost organizma za boj proti okužbam. Med zdravljenjem se tako lahko poveča dovzetnost za okužbe ali poslabša že prisotna okužba.
- **če ste imeli tuberkulozo (TBC)** ali imate simptome tuberkuloze (dolgotrajni kašelj, zmanjševanje telesne mase, ravnodušnost, rahlo zvišana telesna temperatura), **to povejte svojemu zdravniku.** Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ORENCIA vas bo zdravnik pregledal na tuberkulozo ali pa izvedel kožni test.
- **če imate virusni hepatitis**, to povejte svojemu zdravniku. Preden boste začeli uporabljati zdravilo ORENCIA vas bo zdravnik morda pregledal na hepatitis.

- **če imate raka** bo vaš zdravnik presodil, ali se lahko kljub temu zdravite z zdravilom ORENCIA.
- **povejte svojemu zdravniku, če ste bili pred kratkim cepljeni** ali se v kratkem nameravate cepiti. Med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA nekaterih cepiv ne smete prejeti. **Pred vsakim cepljenjem se posvetujte s svojim zdravnikom.** Pri nekaterih cepljenjih lahko pride do okužbe, ki je posledica vnosa cepiva. Če ste zdravilo ORENCIA prejeli med nosečnostjo, lahko pri otroku obstaja večje tveganje za takšno okužbo do približno 14 tednov po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Pomembno je, da otrokovega zdravnika in drugo zdravstveno osebje, ki skrbi za otroka, obvestite o uporabi zdravila ORENCIA med nosečnostjo, da bodo le-ti lahko presodili, kdaj lahko otrok prejme katero koli cepivo.

Zdravnik lahko opravi tudi preiskave krvi.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila ORENCIA raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 2 let, ni bila raziskana, zato se uporabe zdravila ORENCIA raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi pri tej skupini bolnikov ne priporoča.

Druga zdravila in zdravilo ORENCIA

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila ORENCIA se ne sme uporabljati skupaj z biološkimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, vključno z zaviralci TNF, kot so adalimumab, etanercept in infliksimab. Zaradi nezadostnih podatkov uporaba skupaj z anakinro in rituksimabom ni priporočljiva.

Zdravilo ORENCIA se lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili, ki jih pogosto uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa, npr. kortikosteroidi ali zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, kot sta ibuprofen in diklofenak.

Med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom preden vzamete katero koli zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Učinki zdravila ORENCIA med nosečnostjo niso znani. Zdravila ORENCIA med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če vam je tako izrecno svetoval zdravnik.

- Ženske v rodni dobi morajo med uporabo zdravila ORENCIA in še do 14 tednov po uporabi zadnjega odmerka uporabljati učinkovito obliko kontracepcije (preprečevanja nosečnosti). Ustrezno obliko kontracepcije vam bo svetoval zdravnik.
- Če med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA zanosite, to povejte svojemu zdravniku.

Če ste zdravilo ORENCIA prejeli med nosečnostjo, se pri otroku lahko poveča tveganje za pojav okužbe. Pomembno je, da otrokovega zdravnika in drugo zdravstveno osebje, ki skrbi za otroka, obvestite o uporabi zdravila ORENCIA med nosečnostjo, preden otrok prejme katero koli cepivo (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Ni znano, če zdravilo ORENCIA prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA in še do 14 tednov po uporabi zadnjega odmerka **ne smete dojiti**.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo ORENCIA vplivalo na sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja strojev. Kljub temu pa v primeru, da se po prejemu zdravila ORENCIA počutite utrujeni ali se slabo počutite, ne smete voziti vozil, kolesariti ali upravljati strojev.

Zdravilo ORENCIA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo ORENCIA

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo ORENCIA raztopina za injiciranje se vbrizga pod kožo (subkutana uporaba).

Priporočeni odmerek pri odraslih

Priporočeni odmerek zdravila ORENCIA za odrasle z revmatoidnim artritisom ali s psoriaznim artritisom je 125 mg enkrat na teden, ne glede na telesno maso.

Zdravnik lahko zdravljenje z zdravilom ORENCIA uvede z enkratnim odmerkom zdravila v obliki praška za koncentrat za raztopino za infundiranje (ki ga boste prejeli v žilo, običajno na roki, v obliki 30 minutne infuzije) ali brez njega. Če bo zdravnik zdravljenje uvedel z enkratnim intravenskim odmerkom, boste prvo podkožno injekcijo zdravila ORENCIA prejeli še isti dan kot intravensko infuzijo, nato pa boste podkožne injekcije v odmerku 125 mg prejeli enkrat na teden.

Pri odraslih, starejših od 65 let, odmerka zdravila ORENCIA ni treba prilagajati.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Pri bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 2 do 17 let, je priporočeni tedenski odmerek zdravila ORENCIA raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi odvisen od telesne mase:

Tedenski odmerek zdravila ORENCIA	
Telesna masa bolnika	Odmerek
10 kg do manj kot 25 kg	50 mg
25 kg do manj kot 50 kg	87,5 mg
50 kg ali več	125 mg

Če se z zdravilom ORENCIA že zdravite intravensko in boste zdravljenje zamenjali za podkožno, morate podkožno injekcijo prejeti namesto naslednje intravenske infuzije, nato pa podkožne injekcije zdravila ORENCIA prejemati enkrat na teden.

Zdravnik vam bo povedal kako dolgo bo trajalo zdravljenje in katera druga zdravila, vključno z drugimi imunomodulirajočimi zdravili, če sploh katero, lahko med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA jemljete še naprej.

Na začetku vam bo zdravilo ORENCIA injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Vendar pa se lahko skupaj z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo injicirali sami. V tem primeru vas bodo o pravilnem injiciranju zdravila natančno poučili.

Če imate o injiciranju zdravila kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom. Podrobna navodila za pripravo in aplikacijo zdravila ORENCIA so na voljo na koncu tega navodila (glejte "**Pomembna navodila za uporabo**").

Če ste uporabili večji odmerek zdravila ORENCIA, kot bi smeli

V tem primeru se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom, ki bo nadziral morebiten pojav katerega koli znaka ali simptoma neželenih učinkov in po potrebi uvedel zdravljenje teh simptomov.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo ORENCIA

Vodite evidenco kdaj morate uporabiti naslednji odmerek. Zelo pomembno je, da zdravilo ORENCIA uporabljate natančno po zdravnikovih navodilih. Če ste pozabili uporabiti odmerek in od tega ni minilo več kot tri dni, odmerek uporabite takoj, ko se spomnite, nato pa nadaljujte z uporabo zdravila na prvotno izbrani dan v tednu. Če ste izpustili odmerek za več kot tri dni, se o uporabi naslednjega odmerka posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ORENCIA

O prekinitvi zdravljenja z zdravilom ORENCIA se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se **posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.**

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Kot je navedeno v nadaljevanju, so najpogostejši neželeni učinki zdravila ORENCIA okužbe zgornjih dihal (vključno z okužbami nosu in žrela), glavobol in slabost. Zdravilo ORENCIA lahko povzroči resne neželene učinke, ki jih bo morda treba zdraviti.

Kot je navedeno v nadaljevanju, **možni resni neželeni učinki** vključujejo hude okužbe, novotvorbe (rak) in alergijske reakcije.

Če opazite kar koli od naslednjega, **o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika:**

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije,
- otekanje obraza, rok ali nog,
- težko dihanje ali požiranje,
- zvišana telesna temperatura, trdovraten kašelj, hujšanje, ravnodušnost.

Če opazite kar koli od naslednjega, **o tem čim prej obvestite svojega zdravnika:**

- splošno slabo počutje, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, boleč kožni izpuščaj, boleče kožne mehurje, kašelj.

Simptomi, opisani zgoraj, so lahko znaki neželenih učinkov, ki so navedeni v nadaljevanju. Vsi v nadaljevanju navedeni neželeni učinki so bili opaženi pri uporabi zdravila ORENCIA v kliničnih preskušanjih pri odraslih:

Seznam neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal (vključno z okužbami nosu, žrela in sinusov).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužbe pljuč, okužbe sečil, boleči kožni mehurji (herpes), gripa,
- glavobol, omotica,
- visok krvni tlak,
- kašelj,
- bolečine v trebuhu, driska, slabost, želodčne težave, vnetje ustne sluznice, bruhanje,
- izpuščaj,
- utrujenost, oslabelost, reakcije na mestu injiciranja,
- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba zob, glivična okužba nohtov, okužba mišic, okužba krvi, podkožno gnojno vnetje, okužba ledvic, okužba ušesa,
- nizko število belih krvnih celic,
- kožni rak, bradavice na koži,
- nizko število krvnih ploščic,
- alergijske reakcije,
- depresija, tesnoba, motnje spanja,
- migrena,
- odrevenelost,
- suhe oči, oslavljen vid,

- vnetje oči,
- palpitacije, hiter srčni utrip, počasen srčni utrip,
- nizek krvni tlak, navali vročine, vnetje krvnih žil, vročinski oblivi,
- težko dihanje, piskanje v prsih, kratka sapa, akutno poslabšanje pljučne bolezni, imenovane kronična obstruktivska pljučna bolezen (KOPB),
- stiskanje v žrelu,
- vnetje nosne sluznice,
- hitrejši pojav modric, suha koža, luskavica, rdečina kože, čezmerno znojenje, akne,
- izpadanje las, srbenje, koprivnica,
- bolečine v sklepih,
- bolečine v okončinah,
- odsotnost menstruacije, zelo močna menstruacija,
- gripi podobno obolenje, zvečanje telesne mase.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- tuberkuloza,
- vnetje maternice, jajcevodov in/ali jajčnikov,
- okužba prebavil,
- rak belih krvnih celic, pljučni rak.

Otroci in mladostniki s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritidom

Neželeni učinki o katerih so poročali pri otrocih in mladostnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritidom so podobni kot pri odraslih, ki so opisani zgoraj, z naslednjimi izjemami:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal (vključno z okužbami nosu, sinusov in žrela),
- zvišana telesna temperatura.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- kri v urinu,
- okužbe ušes

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ORENCIA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2°C–8°C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne uporabljajte, če je tekočina motna, drugače obarvana ali vsebuje večje delce. Rastopina mora biti bistra do blede rumena.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ORENCIA

ORENCIA 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

- Učinkovina je abatacept.
- Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg abatacepta v 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

- Učinkovina je abatacept.
- Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 87,5 mg abatacepta v 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

- Učinkovina je abatacept.
- Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 125 mg abatacepta v enem ml.
- Druge sestavine zdravila so saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat in voda za injicije (glejte poglavje 2 "Zdravilo ORENCIA vsebuje natrij").

Izgled zdravila ORENCIA in vsebina pakiranja

ORENCIA raztopina za injiciranja (injekcija) je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

Zdravilo ORENCIA je na voljo v naslednjih pakiranjih:

ORENCIA 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi z belim batom

- pakiranje s 4 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varovalom za iglo.

ORENCIA 87,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s svetlomodrim batom

- pakiranje s 4 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varovalom za iglo.

ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi z oranžnim batom

- pakiranje s po 1 ali 4 napolnjenimi injekcijskimi brizgami in skupno pakiranje, ki vsebuje 12 napolnjenih injekcijskih brizg (3 pakiranja po 4).
- pakiranje s po 1, 3 ali 4 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varovalom za iglo in skupno pakiranje, ki vsebuje 12 napolnjenih injekcijskih brizg z varovalom za iglo (3 pakiranja po 4).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Pomembna navodila za uporabo. Natančno preberite.

KAKO UPORABLJATI

ORENCIA 50 mg

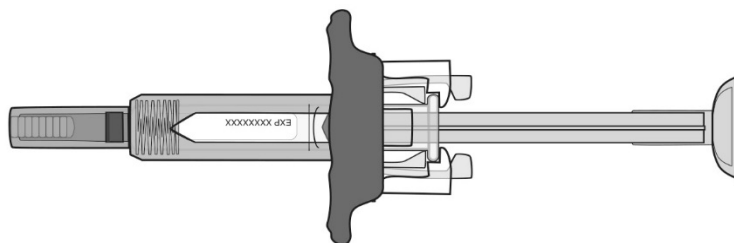
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi z varovalom za iglo

abatacept

subkutana uporaba



Pred začetkom uporabe zdravila ORENCIA napolnjena injekcijska brizga natančno preberite navodila.

Poskrbite, da vam pred prvo uporabo napolnjene injekcijske brizge zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt pokaže njeno pravilno uporabo.

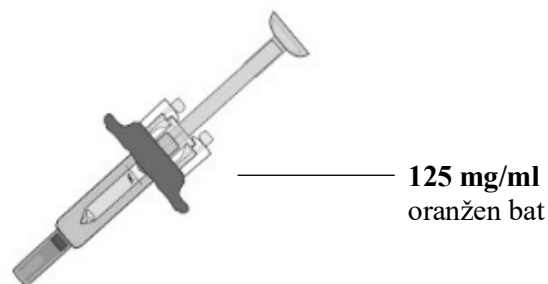
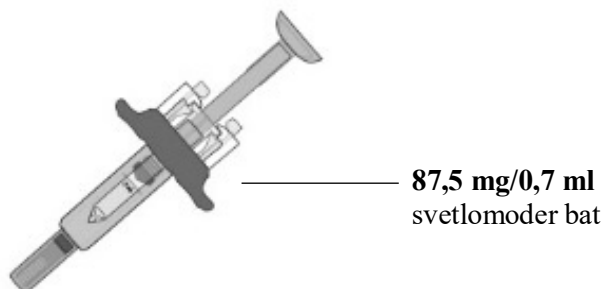
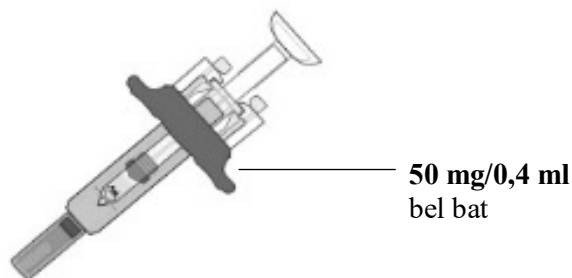
Shranjujte v hladilniku, dokler niste pripravljeni na uporabo. NE ZAMRZUJTE.

Če imate o injekcijskem peresniku ali zdravilu kakršno koli vprašanje, preberite navodilo za uporabo.

PREDEN ZAČNETE:

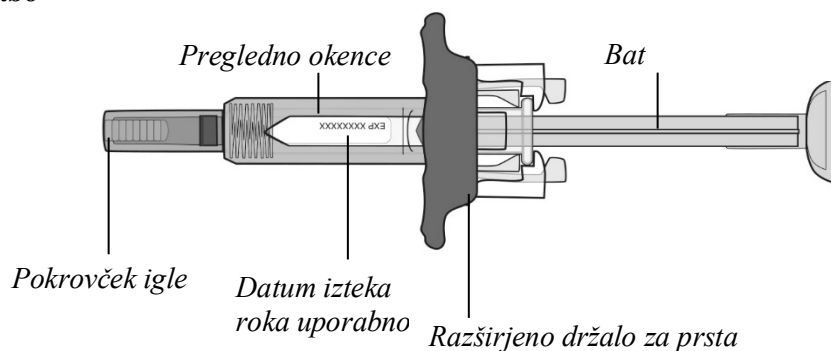
Seznajte se z napolnjeno injekcijsko brizgo

Na voljo so **3 vrste** napolnjenih injekcijskih brizg:

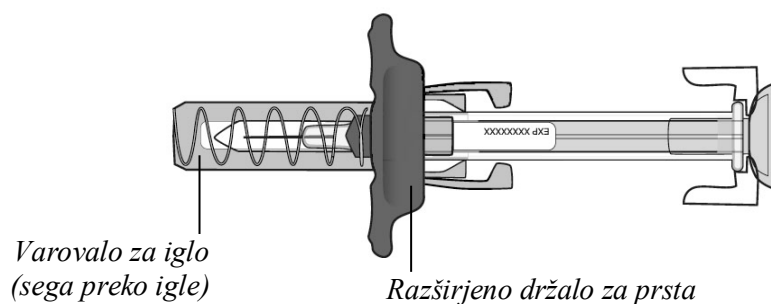


Vrsta napolnjene injekcijske brizge, ki jo boste prejeli, je odvisna od odmerka, ki vam ga je predpisal zdravnik. V nadaljevanju je predstavljena napolnjena injekcijska brizga 125 mg/ml.

Pred uporabo



Po uporabi



Napolnjena injekcijska brizga ima **razširjeno držalo za prsta**, kar olajša držanje in injiciranje zdravila in varovalo za iglo, ki po končanem injiciranju samodejno prekrije iglo.



NE odstranjujte pokrovčka igle, dokler niste pripravljene na injiciranje.

Bata nikoli **NE VLECITE** nazaj.

Pokrovčka igle nikoli **NE NAMEŠČAJTE NAZAJ** na napolnjeno injekcijsko brizgo, saj lahko pri tem poškodujete, zvijete ali zlomite iglo.

Injekcijsko brizgo vedno primite za telo.

Nadaljujte s 1. korakom.

1. korak: Priprava na injiciranje zdravila ORENCIA

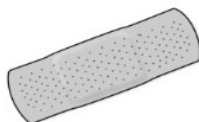
Pripravite material za injiciranje na čisto in ravno površino

Ovojnina vsebuje le napolnjeno injekcijsko brizgo:

- alkoholni zloženec



- samolepilni obliž



- kosom vate ali gaza



- napolnjena injekcijska brizga z UltraSafe Passive varovalom za iglo



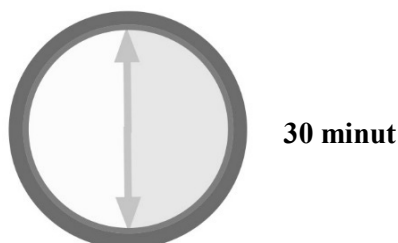
- posoda za odstranjevanje ostrih predmetov

Počakajte, da se napolnjena injekcijska brizga segreje.

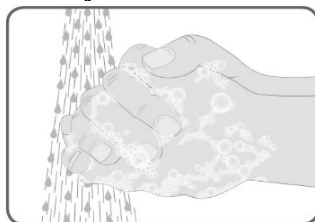
Iz hladilnika vzemite eno napolnjeno injekcijsko brizgo in počakajte **30 minut**, da se segreje na sobno temperaturo.

- Na noben način **ne** pospešujte postopka segrevanja, na primer z uporabo mikrovalovne pečice ali namakanjem injekcijske brizge v toplo vodo.
- **Ne** odstranjajte pokrovčka igle, medtem, ko čakate, da se napolnjena injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo

Počakajte



Pred začetkom injiciranja si temeljito umijte roke z milom in vodo.

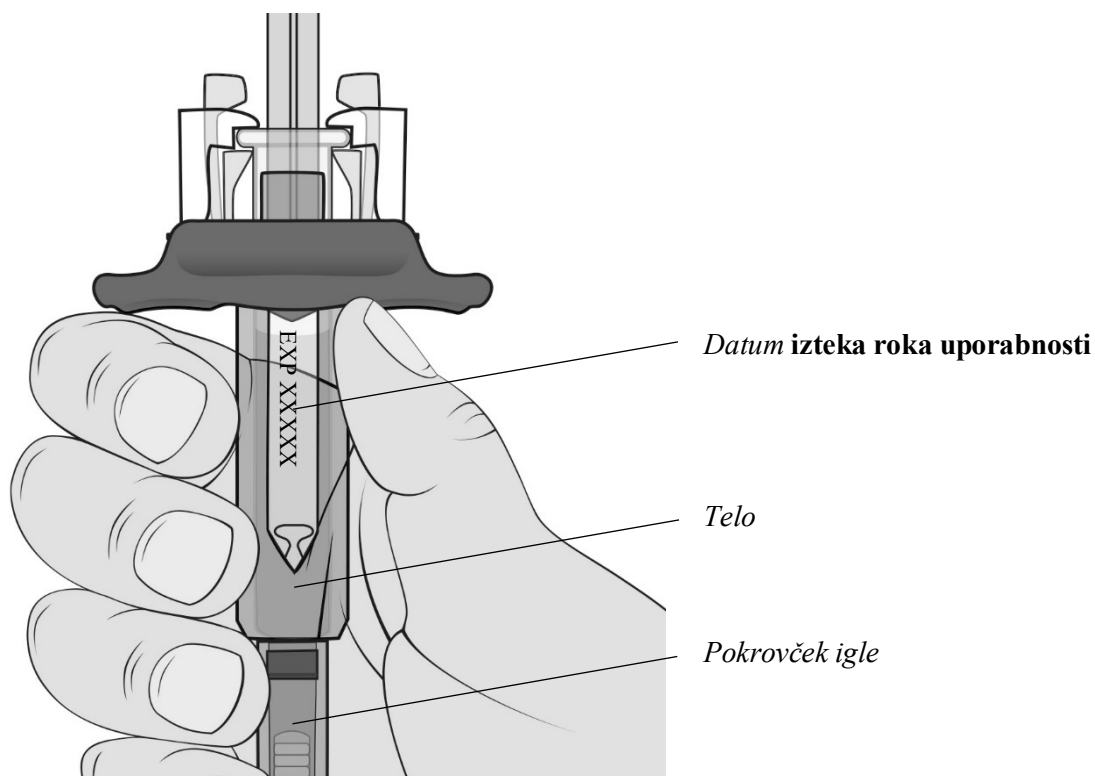


Nadaljujte z 2. korakom.

2. korak: Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo

Napolnjeno injekcijsko brizgo primite za telo s pokrovčkom igle usmerjenim navzdol, kot je prikazano.

- Preverite datum izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki.
Ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo preglejte glede morebitnih poškodb.
Ne uporabljajte, če je napolnjena injekcijska brizga počena ali kakor koli drugače poškodovana.

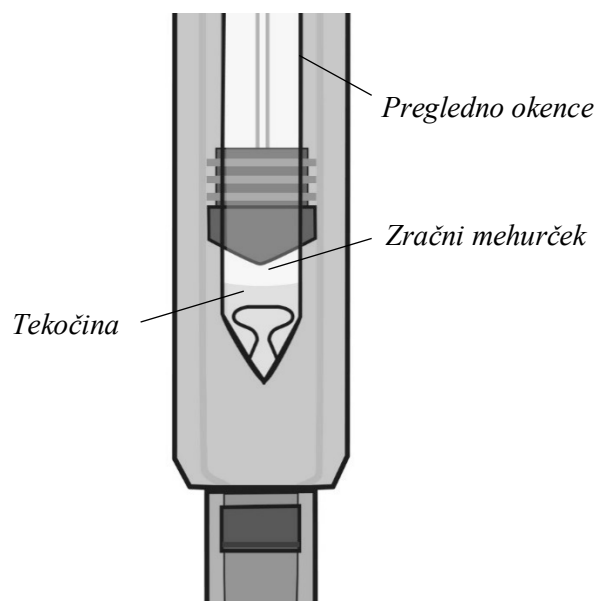


Preverite tekočino

Preverite tekočino v napolnjeni injekcijski brizgi preko preglednega okenca. Tekočina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena.

Lahko je prisoten majhen zračni mehurček, ki ga **ne smete** poskusiti odstraniti.

Ne injicirajte, če je tekočina motna, kakršne koli drugačne barve ali vsebuje vidne delce.

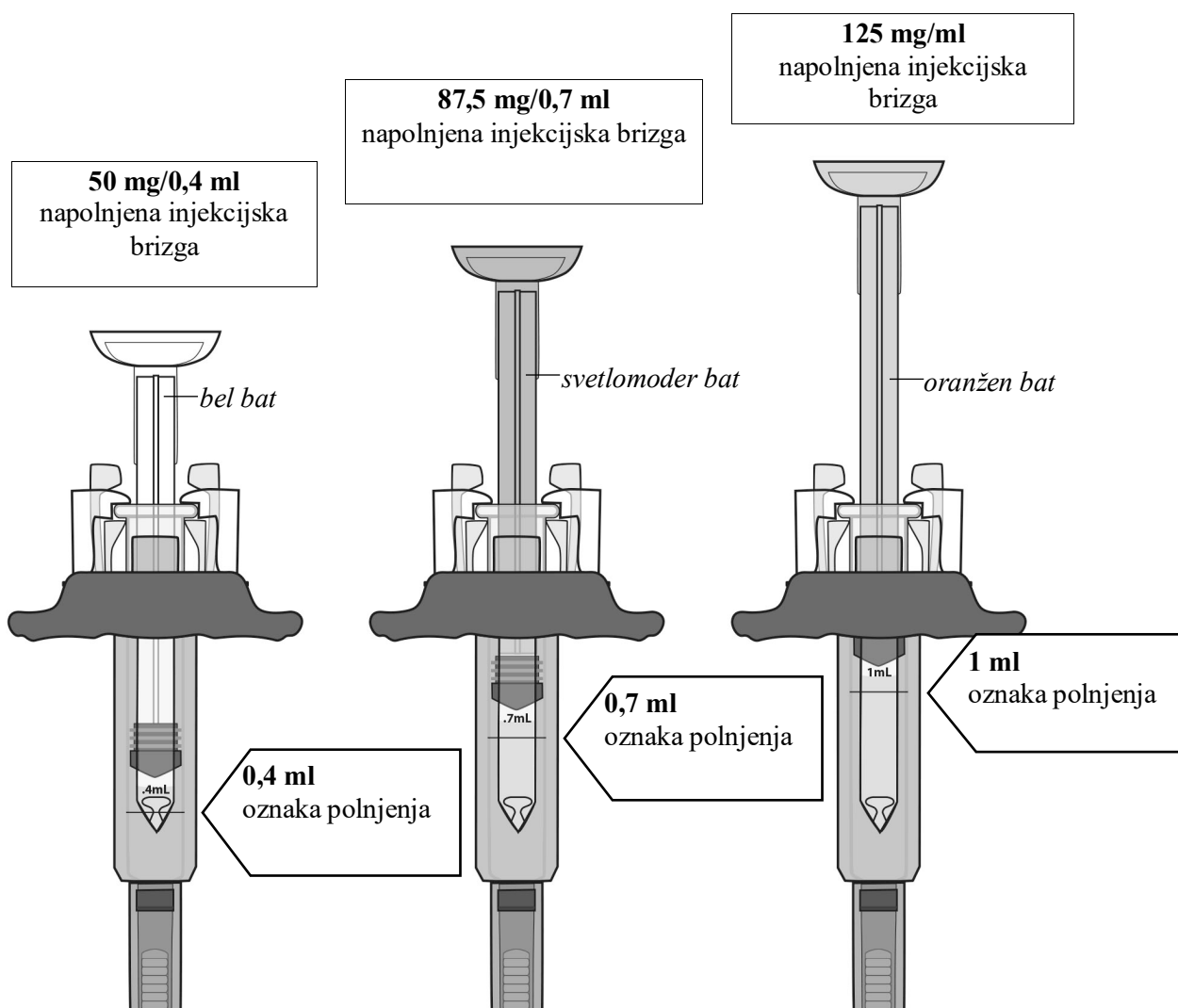


Opomba: slika prikazuje 50 mg napolnjeno injekcijsko brizgo

Nadaljujte s 3. korakom.

3. korak: Preverite odmerek v napolnjeni injekcijski brizgi

Injekcijsko brizgo držite v višini oči. Skrbno pogledajte in se prepričajte, da tekočina v napolnjeni injekcijski brizgi sega **do ali le nekoliko nad oznako**, ki označuje predpisani odmerek:



Ne uporabljajte, če napolnjena injekcijska brizga ne vsebuje ustrezne količine tekočine. Za nadaljnja navodila se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Nadaljujte s 4. korakom.

4. korak: Izbira in priprava mesta za injiciranje

Izberite mesto injiciranja na trebuhu, srednjem delu stegna ali zunanjem predelu nadlakti (le, če se zdravilo aplicira s pomočjo druge osebe).

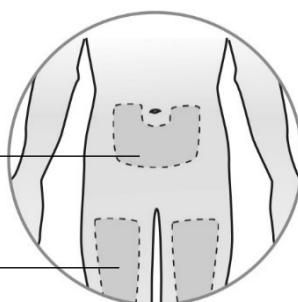
Menjavanje mesta injiciranja

- Zdravilo lahko vsak teden injicirate na istem predelu, vendar pa na izbranem predelu zdravilo vedno injicirajte na drugo mesto.
- **Ne** injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali zatrdela. **Ne** injicirajte v predele z brazgotinami ali s strijami.
- Zabeležite datum, čas in mesto injiciranja zdravila.

Predeli za injiciranje: Samoinjiciranje in injiciranje s pomočjo druge osebe

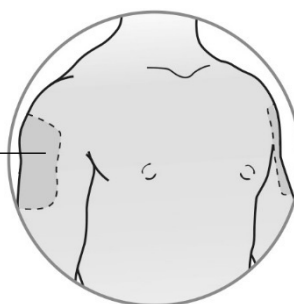
*Trebuh, izognite se območju
5 cm okrog popka*

Prednji del stegen



LE pri injiciranju s pomočjo druge osebe

Zunanji predel nadlakti



Mesto injiciranja nežno očistite

- Mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem in počakajte, da se koža posuši.
- **Ne** dotikajte se več mesta injiciranja pred injiciranjem zdravila.
- **Ne** sušite očiščenega predela kože s fenenjem ali pihanjem

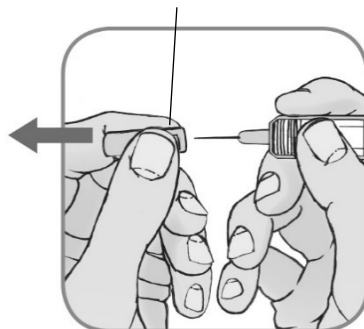
Odstranite pokrovček igle tako, da z eno roko primete za telo napolnjene injekcijske brizge z drugo roko pa za pokrovček igle in ga naravnost potegnite z igle.

Ko ste pokrovček igle odstranili, ga ne nameščajte več nazaj na iglo. Po injiciranju lahko pokrovček zavržete med gospodinjske odpadke.

- **Ne** uporabljajte napolnjene injekcijske brizge, če vam po odstranitvi pokrovčka igle pade iz rok.
- **Ne** uporabljajte napolnjene injekcijske brizge, če je igla kakor koli poškodovana ali upognjena.

Opomba: Na konici igle lahko opazite kapljico tekočine, kar je normalno.

Pokrovček igle

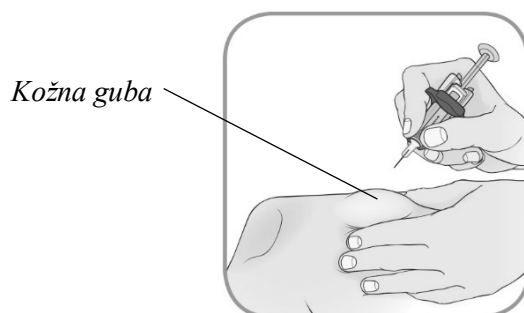


Pokrovčka igle **NE NAMEŠČAJTE NAZAJ** na napolnjeno injekcijsko brizgo, saj lahko pri tem poškodujete iglo.

Nadaljujte s 5. korakom.

5. korak: Injiciranje odmerka zdravila ORENCIA

S palcem in kazalcem **primite telo** napolnjene injekcijske brizge. Z drugo roko **očiščen predel kože stisnite v kožno gubo**.

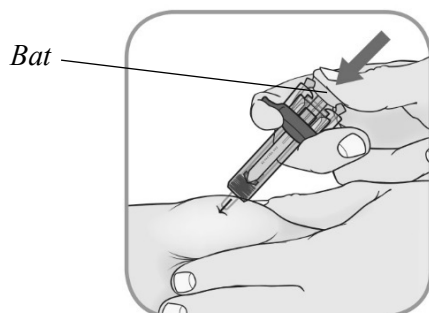


Zabodite iglo

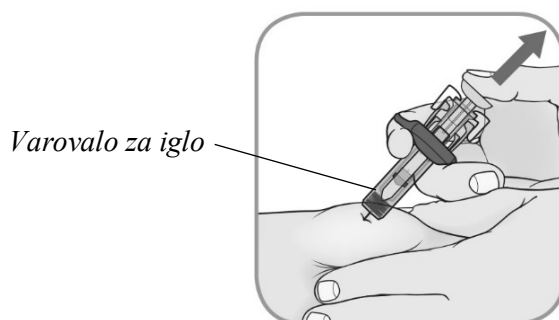
Iglo nežno zabodite v kožno gubo pod kotom 45°.



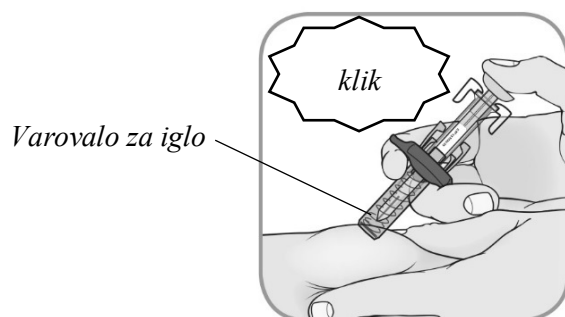
Dokončajte VSE korake, da aplicirate celoten odmerek zdravila.



Injiciranje: s palcem **potisnite bat** do konca.



Sprostitev varovala za iglo: palec počasi dvignite z bata, da se aktivira varovalo za iglo.



Potrditev: po popolnem injiciranju **bo varovalo za iglo prekrilo iglo**, pri tem pa lahko zaslišite klik.

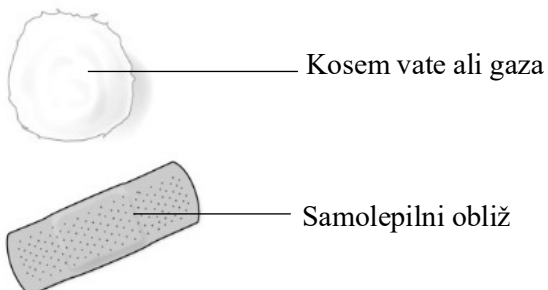
Napoljeno injekcijsko brizgo odstranite z mesta injiciranja in sprostite kožno gubo.

Nadaljujte s 6. korakom.

6. korak: Po injiciranju

Nega mesta injiciranja:

- Na mestu injiciranja se lahko pojavi blaga krvavitev. Na mesto injiciranja lahko pritisnete s kosom vate ali gazo.
- **Ne** drgnite mesta injiciranja.
- Po potrebi lahko mesto injiciranja zaščitite z manjšim samolepilnim obližem.



Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo takoj zavržite v posodo za odstranjevanje ostrih predmetov. Če imate o tem kakršno koli vprašanje, se posvetujte s farmacevtom.

Dodatne informacije o odstranjevanju najdete v **navodilu za uporabo**.

Če vam zdravilo injicira oseba, ki skrbi za vas, mora z injekcijsko brizgo rokovati previdno. V primeru vboda z iglo lahko pride do okužbe.

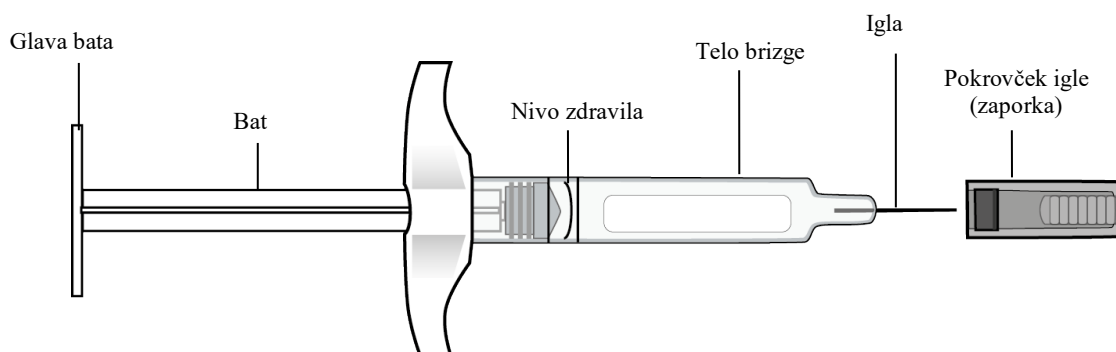
Zdravilo in posodo za odstranjevanje ostrih predmetov shranjujte nedosegljivo otrokom!

Pomembna navodila za uporabo

Navodila natančno preberite in jim sledite korak za korakom.

O pravilni uporabi zdravila ORENCIA v napoljnjeni injekcijski brizgi vas bo poučil zdravnik ali medicinska sestra.

Dokler niste povsem prepričani, da popolnoma obvladate pripravo in injiciranje, si zdravila ne smete injicirati sami. Po ustreznem urjenju si boste zdravilo lahko injicirali sami, ali pa vam ga bo injiciral kdo drug, na primer kdo od svojcev ali prijateljev.



Slika 1

Preden začnete – nekaj stvari na katere morate biti še posebej pozorni

Vedno morate

- ✓ Z zdravilom ORENCIA v napoljnjeni injekcijski brizgi morate vedno rokovati previdno, še posebej v prisotnosti drugih oseb in otrok.
- ✓ Injekcijsko brizgo morate vedno prijeti za njeno telo.
- ✓ Neuporabljene napolnjene injekcijske brizge morate vedno shranjevati v hladilniku v originalni ovojnini.
- ✓ Pred injiciranjem zdravila si morate vedno pripraviti dodatne potrebščine, ki jih boste potrebovali pri injiciranju.
 - ☑ **Seznam potrebščin:** alkoholni zloženci, kosom vate ali gaza, samolepilni obliž, posoda za odstranjevanje ostrih predmetov.Posode za odstranjevanje ostrih predmetov so posebne posode, ki jih ostri predmeti ne morejo preluknjati. Dobite jih lahko v številnih specializiranih prodajalnah.

Nikoli ne smete

- ✗ Pokrovčka igle (zaporka) nikoli **ne smete** odstraniti, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- ✗ Bata injekcijske brizge nikoli **ne smete** povleči nazaj.
- ✗ Injekcijske brizge nikoli **ne smete** stresati. To lahko škoduje zdravilu ORENCIA.
- ✗ Na iglo nikoli **NE SMETE** nazaj namestiti pokrovčka.

1. KORAK: Priprava injekcijske brizge

A. Preverite datum izteka roka uporabnosti zdravila in številko serije na obojnini

- Datum izteka roka uporabnosti zdravila je naveden na škatli zdravila ORENCIA in na vsaki injekcijski brizgi.
- Če je rok uporabnosti injekcijskih brizg potekel, jih ne smete uporabiti. Za pomoč se obrnite na svojega zdravnika ali farmacevta.

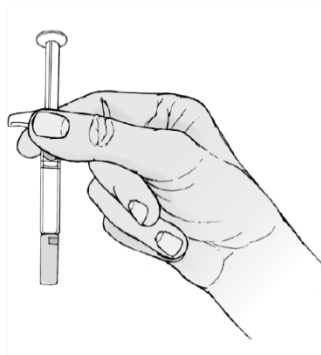
B. Počakajte, da se injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo

- Izberite primeren prostor s čisto in ravno delovno površino.
- Injekcijsko brizgo vzemite iz hladilnika. Preostale, še neuporabljene napolnjene injekcijske brizge pustite v hladilniku v originalni obojnini.
- Preverite, če se datum izteka roka uporabnosti zdravila in številka serije na injekcijski brizgi ujema s tistim na škatli.

- Preverite, če je injekcijska brizga kakor koli očitno poškodovana, vendar pa pri tem pokrovčka igle **ne smete** odstraniti.
- Injekcijsko brizgo pred injiciranjem pustite na sobni temperaturi za 30 do 60 minut.
- ✘ Proces segrevanja **ne smete** pospešiti, na primer s segrevanjem v mikrovalovni pečici ali s potapljanjem injekcijske brizge v toplo vodo.

C. Preverite tekočino v napolnjeni injekcijski brizgi

- Injekcijsko brizgo primite za telo tako, da je pokrita igla usmerjena navzdol.



Slika 2

- Preverite tekočino v injekcijski brizgi (slika 2). Tekočina mora biti bistra do blede rumena.
- ✘ Če je tekočina motna, kakršne koli drugačne barve ali vsebuje vidne delce, tekočine **ne smete** injicirati.
- Prisotnost zračnega mehurčka je običajna in ga ni treba odstranjevati. Injicirati morate celotno vsebino injekcijske brizge.

D. Pripravite dodatne potrebščine in jih imejte na doseg roke.

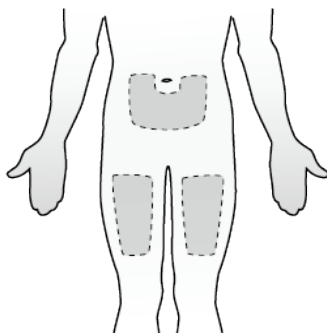
E. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.

2. KORAK: Izbira in priprava mesta za injiciranje

Injekcijsko brizgo imejte pripravljeno, da jo boste lahko uporabili takoj po pripravi mesta za injiciranje.

A. Izberite predel telesa, kamor si boste injicirali zdravilo (mesto injiciranja)

- Zdravilo si lahko injicirate pod kožo na:
 - sprednjem delu stegna
 - trebuhu, razen v predelu 5 cm okrog popka (slika 3).



Slika 3

- Zdravilo morate vedno injicirati na drugo mesto. Zdravilo lahko vsak teden injicirate v isto stegno, vendar pa mora biti novo mesto injiciranja od predhodnega oddaljeno približno 2,5 cm.
- ✘ Zdravila **ne smete** injicirati v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali zatrdela. Izogibajte se predelov z brazgotinami ali s strijami.

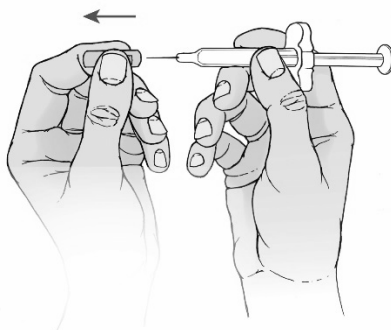
B. Priprava mesta za injiciranje

- S krožnim gibom obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.
- Pred injiciranjem zdravila počakajte, da se koža posuši.
 - ✘ Mesta injiciranja se pred injiciranjem **ne smete** več dotikati.
 - ✘ Na očiščeno mesto **ne smete** pihati.

3. KORAK: Injiciranje zdravila ORENCIA

A. Pokrovček igle (zaporko) odstranite šele, ko ste pripravljeni na injiciranje zdravila.

- Z eno roko primite injekcijsko brizgo za njeno telo, z drugo roko pa primite pokrovček igle in ga naravnost potegnite z igle (slika 4).



Slika 4

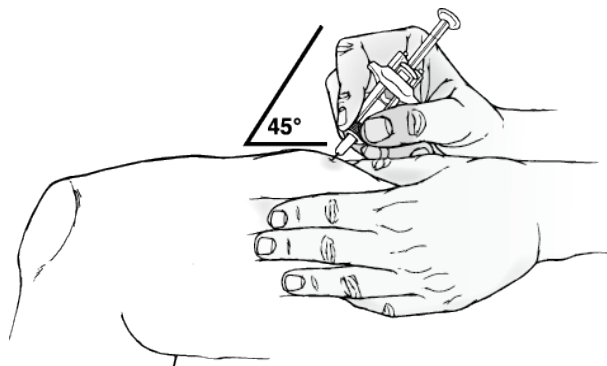
Med tekočino v injekcijski brizgi je lahko prisoten majhen zračni mehurček. Zračnega mehurčka ni treba odstranjevati.

Morda boste opazili kapljico tekočine, ki izhaja iz igle. To je običajen pojav in ne vpliva na odmerek.

- ✘ Med odstranjevanjem pokrovčka igle se bata **ne smete** dotikati.
- ✘ **Pokrovčka igle ne smete odstraniti, dokler niste pripravljeni na injiciranje zdravila ORENCIA.**
- ✘ Igle se **ne smete** dotakniti. Igla ne sme z ničemer priti v stik.
- ✘ Brizge **ne smete** uporabiti, če vam je padla iz rok brez nameščenega pokrovčka igle.
- ✘ Ko ste pokrovček igle odstranili, ga **ne smete** več nameščati nazaj na iglo.
- ✘ Če je igla kakor koli poškodovana ali ukrivljena, brizge **ne smete** uporabiti.

B. Namestitev injekcijske brizge in injiciranje zdravila ORENCIA

- S palcem in kazalcem ene roke primite brizgo za njeno telo (slika 5).
 - ✗ Na glavo bata **ne smete** pritisniti, dokler zdravila ne začnete injicirati.
 - ✗ Bata **ne smete** nikoli povleči nazaj.
- Z drugo roko nežno stisnite očiščen predel kože in ga čvrsto primite.
- V stisnjen predel kože s hitrim gibom zabodite iglo pod kotom 45° (slika 5).



Slika 5



Slika 6

- S palcem potisnete bat navzdol. Pritisk na bat naj bo dovolj močan vse dokler bat ne gre več naprej in ste injicirali celotno količino zdravila (slika 6).
- Iglo izvlecite iz kože in spustite okoliško stisnjeno kožo.
 - ✗ Na iglo **NE SMETE** namestiti pokrovčka.
- Na mesto injiciranja za 10 sekund pritisnite s kosmom vate.
 - ✗ Mesta injiciranja **ne smete** drgniti. Rahla krvavitev je normalna.
- Po potrebi lahko na mesto injiciranja namestite manjši samolepilni obliž.

4. KORAK: Odstranjevanje injekcijske brizge in vodenje evidence

A. Uporabljeno injekcijsko brizgo zavržite v posodo za odstranjevanje ostrih predmetov.

- O odstranjevanju medicinskih pripomočkov z iglami v skladu z nacionalnimi in lokalnimi predpisi se posvetujte s svojim zdravnikom, z medicinsko sestro ali s farmacevtom.
- ✓ Posodo za odstranjevanje ostrih predmetov **vedno** shranjujte izven dosega otrok in živali.
- ✗ Uporabljene injekcijske brizge **ne smete** odvreči med gospodinjske odpadke ali v posodo za recikliranje.

B. Vodite evidenco o injiciranju zdravila

- Zapišite si datum, čas in predel telesa, kamor ste si vbrizgali zdravilo. Morda bo koristno tudi, če si zabeležite kakršno koli vprašanje ali dvom o injiciranju zdravila, da se boste lahko posvetovali s svojim zdravnikom, z medicinsko sestro ali s farmacevtom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Navodilo za uporabo
ORENCIA 125 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
abatacept

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ORENCIA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ORENCIA
3. Kako uporabljati zdravilo ORENCIA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ORENCIA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ORENCIA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ORENCIA vsebuje zdravilno učinkovino abatacept, ki je beljakovina, pridobljena na celičnih kulturah. Zdravilo ORENCIA zmanjšuje napad imunskega sistema na normalna tkiva tako, da vpliva na imunske celice (imenovane limfociti T), ki sodelujejo pri razvoju revmatoidnega artritisa. Zdravilo ORENCIA selektivno uravnava aktivacijo celic T. Celice T sodelujejo pri vnetnem odzivu imunskega sistema.

Zdravilo ORENCIA uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa in psoriaznega artritisa pri odraslih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je dolgotrajna napredujoča sistemska bolezen. Če se ga ne zdravi, ima lahko resne posledice, kot so poškodba sklepov, invalidnost in otežitev vsakodnevnih opravil. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom imunski sistem organizma napade normalna telesna tkiva, kar povzroči bolečino in oteklino sklepov ter lahko vodi do poškodbe sklepov. Revmatoidni artritis (RA) prizadene vsakega bolnika drugače. Pri večini bolnikov se simptomi prizadetosti sklepov razvijajo postopoma več let. Pri nekaterih bolnikih lahko RA napreduje hitro, pri nekaterih bolnikih pa se RA lahko po določenem času začasno izboljša. RA je običajno kronična (dolgotrajna) in napredujoča bolezen. To pomeni, da lahko kljub zdravljenju pride do poškodb sklepov, simptomi pa so pri tem lahko prisotni ali pa tudi ne. S pravilnim zdravljenjem se bolezenski proces lahko upočasni, preprečijo dolgoročne poškodbe sklepov, olajša bolečina in utrujenost ter izboljša splošna kakovost življenja.

Zdravilo ORENCIA uporabljamo za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa, če odziv na zdravljenje z drugimi imunomodulirajočimi zdravili ali zdravljenje z zdravili iz skupine zaviralcev tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) ni bil zadosten. Uporablja se skupaj z zdravilom, ki vsebuje metotreksat.

Za zdravljenje močno aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa se lahko zdravilo ORENCIA skupaj z metotreksatom uporablja tudi brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo ORENCIA uporabljamo za:

- - upočasnitev napredovanja poškodb sklepov in
- - izboljšanje telesne zmogljivosti.

Psoriazni artritis

Psoriazni artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriaza (luskavica), vnetna bolezen kože. Če imate aktivni psoriazni artritis, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje z drugimi zdravili ne bo zadosten, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z zdravilom ORENCIA za:

- zmanjšanje znakov in simptomov bolezni,
- upočasnitev napredovanja poškodb kosti in sklepov,
- izboljšanje telesne zmogljivosti in zmožnosti za opravljanje vsakdanjih aktivnosti.

Zdravilo ORENCIA se pri zdravljenju psoriaznega artritisa lahko uporablja samo ali v kombinaciji z metotreksatom

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ORENCIA

Ne uporabljajte zdravila ORENCIA

- **če ste alergični** na abatacept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- **če imate hudo ali nenadzorovano okužbo**, zdravila ORENCIA ne smete začeti uporabljati. V primeru okužbe se lahko pojavijo resni neželeni učinki zdravila ORENCIA.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- **če se pojavijo znaki alergijske reakcije**, kot so stiskanje v prsih, težko dihanje, huda omotica ali vrtoglavica, oteklina ali kožni izpuščaj, **to nemudoma povejte svojemu zdravniku.**
- **če imate kakršno koli okužbo**, vključno z dolgotrajno ali lokalizirano okužbo, če imate pogosto okužbe ali **če imate simptome okužbe (npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, težave z zobmi), je pomembno, da o tem obvestite svojega zdravnika.** Zdravilo ORENCIA lahko zmanjša sposobnost organizma za boj proti okužbam. Med zdravljenjem se tako lahko poveča dovzetnost za okužbe ali poslabša že prisotna okužba.
- **če ste imeli tuberkulozo (TBC)** ali imate simptome tuberkuloze (dolgotrajni kašelj, zmanjševanje telesne mase, ravnodušnost, rahlo zvišana telesna temperatura), **to povejte svojemu zdravniku.** Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ORENCIA vas bo zdravnik pregledal na tuberkulozo ali pa izvedel kožni test.
- **če imate virusni hepatitis**, to povejte svojemu zdravniku. Preden boste začeli uporabljati zdravilo ORENCIA vas bo zdravnik morda pregledal na hepatitis.
- **če imate raka** bo vaš zdravnik presodil, ali se lahko kljub temu zdravite z zdravilom ORENCIA.
- **povejte svojemu zdravniku, če ste bili pred kratkim cepljeni** ali se v kratkem nameravate cepiti. Med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA nekaterih cepiv ne smete prejeti. **Pred vsakim cepljenjem se posvetujte s svojim zdravnikom.** Pri nekaterih cepljenjih lahko pride do okužbe, ki je posledica vnosa cepiva. Če ste zdravilo ORENCIA prejeli med nosečnostjo, lahko pri otroku obstaja večje tveganje za takšno okužbo do približno 14 tednov po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Pomembno je, da otrokovega zdravnika in drugo zdravstveno osebje, ki skrbi za otroka, obvestite o uporabi zdravila ORENCIA med nosečnostjo, da bodo le-ti lahko presodili, kdaj lahko otrok prejme katero koli cepivo.

Zdravnik lahko opravi tudi preiskave krvi.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila ORENCIA raztopine za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni bila raziskana, zato se uporabe zdravila ORENCIA raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku pri tej skupini bolnikov ne priporoča.

Za pediatrične bolnike, stare 6 let in starejše, je zdravilo ORENCIA na voljo v obliki praška za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Za pediatrične bolnike, stare 2 leti in starejše, je zdravilo ORENCIA na voljo v obliki raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Druga zdravila in zdravilo ORENCIA

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila ORENCIA se ne sme uporabljati skupaj z biološkimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, vključno z zaviralci TNF, kot so adalimumab, etanercept in infliksimab. Zaradi nezadostnih podatkov uporaba skupaj z anakinro in rituksimabom ni priporočljiva.

Zdravilo ORENCIA se lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili, ki jih pogosto uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa, npr. kortikosteroidi ali zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, kot sta ibuprofen in diklofenak.

Med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom preden vzamete katero koli zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Učinki zdravila ORENCIA med nosečnostjo niso znani. Zdravila ORENCIA med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če vam je tako izrecno svetoval zdravnik.

- Ženske v rodni dobi morajo med uporabo zdravila ORENCIA in še do 14 tednov po uporabi zadnjega odmerka uporabljati učinkovito obliko kontracepcije (preprečevanja nosečnosti). Ustrezno obliko kontracepcije vam bo svetoval zdravnik.
- Če med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA zanosite, to povejte svojemu zdravniku.

Če ste zdravilo ORENCIA prejeli med nosečnostjo, se pri otroku lahko poveča tveganje za pojav okužbe. Pomembno je, da otrokovega zdravnika in drugo zdravstveno osebje, ki skrbi za otroka, obvestite o uporabi zdravila ORENCIA med nosečnostjo, preden otrok prejme katero koli cepivo (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Ni znano, če zdravilo ORENCIA prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA in še do 14 tednov po uporabi zadnjega odmerka **ne smete dojiti**.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo ORENCIA vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu pa v primeru, da se po prejemu zdravila ORENCIA počutite utrujeni ali se slabo počutite, ne smete voziti vozil ali upravljati s stroji.

Zdravilo ORENCIA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo ORENCIA

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo ORENCIA raztopina za injiciranje se vbrizga pod kožo (subkutana uporaba).

Priporočeni odmerki

Priporočeni odmerki zdravila ORENCIA za odrasle z revmatoidnim artritisom ali s psoriaznim artritisom je 125 mg abatacepta enkrat na teden, ne glede na telesno maso.

Zdravnik lahko zdravljenje z zdravilom ORENCIA uvede z enkratnim odmerkom zdravila v obliki praška za koncentrat za raztopino za infundiranje (ki ga boste prejeli v žilo, običajno na roki, v obliki 30 minutne infuzije) ali brez njega. Če bo zdravnik zdravljenje uvedel z enkratnim intravenskim odmerkom, boste prvo podkožno injekcijo zdravila ORENCIA prejeli še isti dan kot intravensko infuzijo, nato pa boste podkožne injekcije v odmerku 125 mg prejeli enkrat na teden.

Pri odraslih, starejših od 65 let, odmerka zdravila ORENCIA ni treba prilagajati.

Če se z zdravilom ORENCIA že zdravite intravensko in boste zdravljenje zamenjali za podkožno, morate podkožno injekcijo prejeti namesto naslednje intravenske infuzije, nato pa podkožne injekcije zdravila ORENCIA prejete enkrat na teden.

Zdravnik vam bo povedal kako dolgo bo trajalo zdravljenje in katera druga zdravila, vključno z drugimi imunomodulirajočimi zdravili, če sploh katero, lahko med zdravljenjem z zdravilom ORENCIA jemljete še naprej.

Na začetku vam bo zdravilo ORENCIA injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Vendar pa se lahko skupaj z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo injicirali sami. V tem primeru vas bodo o pravilnem injiciranju zdravila natančno poučili.

Če imate o injiciranju zdravila kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom. Podrobna navodila za pripravo in aplikacijo zdravila ORENCIA so na voljo na koncu tega navodila (glejte "**Pomembna navodila za uporabo**").

Če ste uporabili večji odmerki zdravila ORENCIA, kot bi smeli

V tem primeru se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom, ki bo nadziral morebiten pojav katerega koli znaka ali simptoma neželenih učinkov in po potrebi uvedel zdravljenje teh simptomov.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo ORENCIA

Vodite evidenco kdaj morate uporabiti naslednji odmerki. Zelo pomembno je, da zdravilo ORENCIA uporabljate natančno po zdravnikovih navodilih. Če ste pozabili uporabiti odmerki in od tega ni minilo več kot tri dni, odmerki uporabite takoj, ko se spomnite, nato pa nadaljujte z uporabo zdravila na prvotno izbrani dan v tednu. Če ste izpustili odmerki za več kot tri dni, se o uporabi naslednjega odmerka posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ORENCIA

O prekinitvi zdravljenja z zdravilom ORENCIA se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se **posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.**

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Kot je navedeno v nadaljevanju, so najpogostejši neželeni učinki zdravila ORENCIA okužbe zgornjih dihal (vključno z okužbami nosu in žrela), glavobol in slabost. Zdravilo ORENCIA lahko povzroči resne neželene učinke, ki jih bo morda treba zdraviti.

Kot je navedeno v nadaljevanju, **možni resni neželeni učinki** vključujejo hude okužbe, novotvorbe (rak) in alergijske reakcije.

Če opazite kar koli od naslednjega, **o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika:**

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije,
- otekanje obraza, rok ali nog,
- težko dihanje ali požiranje,
- zvišana telesna temperatura, trdovraten kašelj, hujšanje, ravnodušnost.

Če opazite kar koli od naslednjega, **o tem čim prej obvestite svojega zdravnika:**

- splošno slabo počutje, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, boleč kožni izpuščaj, boleče kožne mehurje, kašelj.

Simptomi, opisani zgoraj, so lahko znaki neželenih učinkov, ki so navedeni v nadaljevanju. Vsi v nadaljevanju navedeni neželeni učinki so bili opaženi pri uporabi zdravila ORENCIA v kliničnih preskušanjih pri odraslih:

Seznam neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal (vključno z okužbami nosu, žrela in sinusov).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužbe pljuč, okužbe sečil, boleči kožni mehurji (herpes), gripa,
- glavobol, omotica,
- visok krvni tlak,
- kašelj,
- bolečine v trebuhu, driska, slabost, želodčne težave, vnetje ustne sluznice, bruhanje,
- izpuščaj,
- utrujenost, oslabelost, reakcije na mestu injiciranja,
- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba zob, glivična okužba nohtov, okužba mišic, okužba krvi, podkožno gnojno vnetje, okužba ledvic, okužba ušesa,
- nizko število belih krvnih celic,
- kožni rak, bradavice na koži,
- nizko število krvnih ploščic,
- alergijske reakcije,
- depresija, tesnoba, motnje spanja,
- migrena,
- odrevenelost,
- suhe oči, oslavljen vid,
- vnetje oči,
- palpitanje, hiter srčni utrip, počasen srčni utrip,
- nizki krvni tlak, navali vročine, vnetje krvnih žil, vročinski oblivi,
- težko dihanje, piskanje v prsih, kratka sapa, akutno poslabšanje pljučne bolezni, imenovane kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB),
- stiskanje v žrelu,
- vnetje nosne sluznice,
- hitrejši pojav modric, suha koža, luskavica, rdečina kože, čezmerno znojenje, akna,
- izpadanje las, srbenje, koprivnica,
- bolečine v sklepih,
- bolečine v okončinah,
- odsotnost menstruacije, zelo močna menstruacija,
- gripi podobno obolenje, zvečanje telesne mase.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- tuberkuloza,
- vnetje maternice, jajcevodov in/ali jajčnikov,

- okužba prebavil,
- rak belih krvnih celic, pljučni rak.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ORENCIA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2°C–8°C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne uporabljajte, če je tekočina motna, drugače obarvana ali vsebuje večje delce. Raztopina mora biti bistra do blede rumena.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ORENCIA

- Učinkovina je abatacept.
- En ml raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje 125 mg abatacepta.
- Druge sestavine zdravila so saharoza, poloksamer 188, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo ORENCIA vsebuje natrij").

Izgled zdravila ORENCIA in vsebina pakiranja

ORENCIA raztopina za injiciranja (injekcija) je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina v napolnjenem injekcijskem peresniku, imenovanem ClickJect.

Zdravilo ORENCIA je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- pakiranje s 4 napolnjenimi injekcijskimi peresniki in skupno pakiranje, ki vsebuje 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov (3 pakiranja po 4).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Pomembna navodila za uporabo. Natančno preberite.

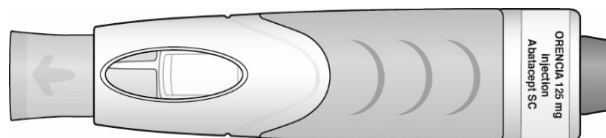
KAKO UPORABLJATI

ORENCIA (abatacept)

ClickJect napolnjen injekcijski peresnik

125 mg raztopina za injiciranje

subkutana uporaba



Pred začetkom uporabe ClickJect napolnjenega injekcijskega peresnika natančno preberite navodila.

Poskrbite, da vam pred prvo uporabo ClickJect injekcijskega peresnika zdravstveni delavec pokaže njegovo pravilno uporabo.

Injekcijski peresnik shranjujte v hladilniku, dokler niste pripravljene na uporabo. **NE ZAMRZUJTE.**

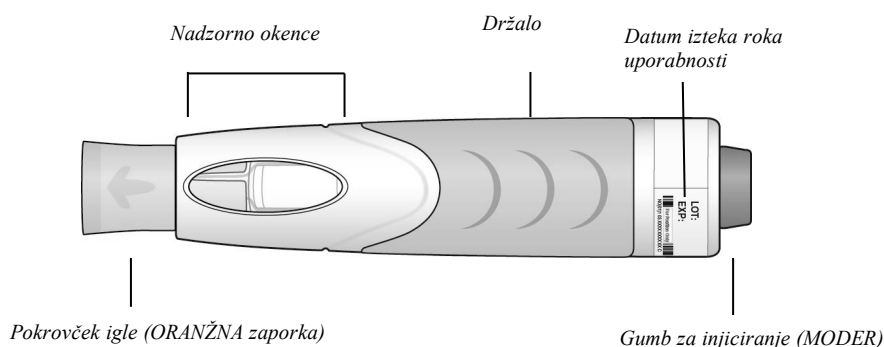
Če imate o injekcijskem peresniku ali zdravilu kakršno koli vprašanje, preberite navodilo za uporabo.

PREDEN ZAČNETE

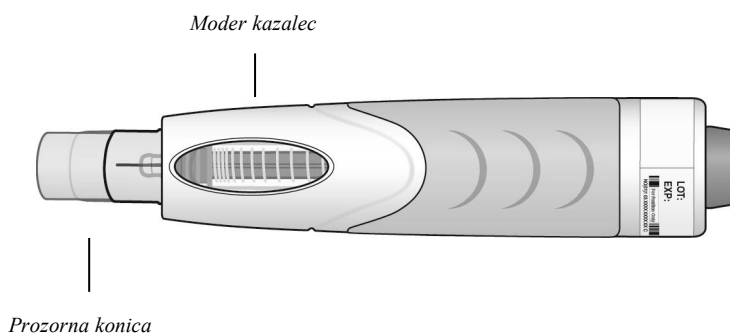
Seznajte se s ClickJect napolnjenim injekcijskim peresnikom

- Injekcijski peresnik avtomatsko vbrizga zdravilo. Po končanem injiciranju in odstranitvi injekcijskega peresnika iz kože prozorna konica obda in zavaruje iglo.
- **NE odstranjujte oranžnega pokrovčka igle, dokler niste pripravljene na injiciranje.**

Pred uporabo



Po uporabi



Pripravite material za injiciranje na čisto in ravno površino

(ovojnina vsebuje le ClickJect napolnjen injekcijski peresnik):

- alkoholni zloženeč
- samolepilni obliž

- kosem vate ali gazo
- ClickJect napolnjen injekcijski peresnik
- posoda za odstranjevanje ostrih predmetov

Nadaljujte s 1. korakom.

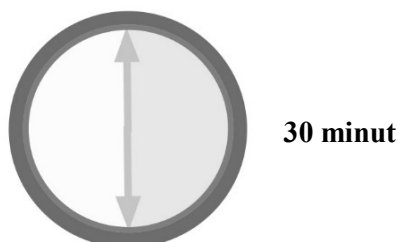
1. PRIPRAVA CLICKJECT INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

Počakajte, da se ClickJect injekcijski peresnik segreje na sobno temperaturo.

Iz hladilnika vzemite en injekcijski peresnik in ga pustite **30 minut** na sobni temperaturi (približno 25 °C).

NE odstranjujte pokrovčka igle z injekcijskega peresnika medtem, ko se segreva na sobno temperaturo.

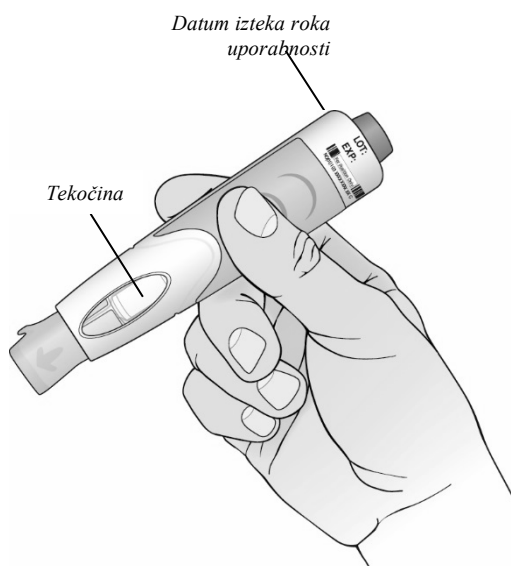
Počakajte



Pred začetkom injiciranja si temeljito umijte roke z milom in vodo.

Preverite ClickJect napolnjen injekcijski peresnik:

- **Preverite datum izteka roka uporabnosti**, ki je naveden na nalepki.
NE uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti.
- **Injekcijski peresnik preglejte glede morebitnih poškodb.**
NE uporabljajte, če je injekcijski peresnik počen ali kakor koli drugače poškodovan.
- **Preverite tekočino** preko nadzornega okenca. Tekočina mora biti bistra do blede rumena. Lahko je prisoten majhen zračni mehurček, ki ga ni treba odstranjevati.
NE injicirajte, če je tekočina motna, kakršne koli drugačne barve ali vsebuje vidne delce.



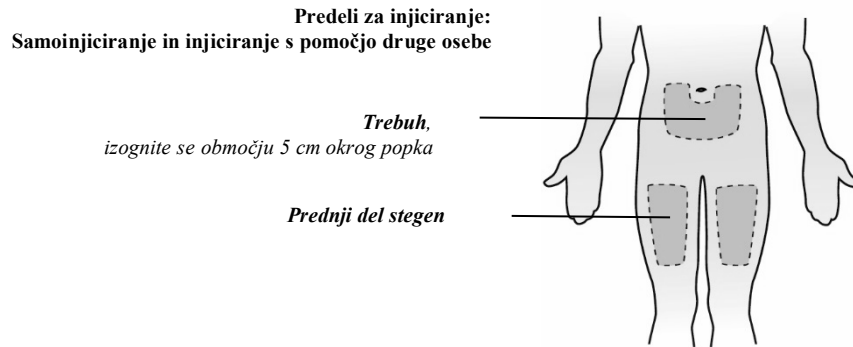
Nadaljujte z 2. korakom.

2. PRIPRAVA ZA INJICIRANJE

Izberite mesto injiciranja na trebuhu ali sprednjem delu **stegna**.

Zdravilo lahko vsak teden injicirate na istem predelu, vendar pa na izbranem predelu zdravilo vedno injicirajte na drugo mesto.

NE injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali zatrdela. Izogibajte se predelov z brazgotinami ali s strijami.

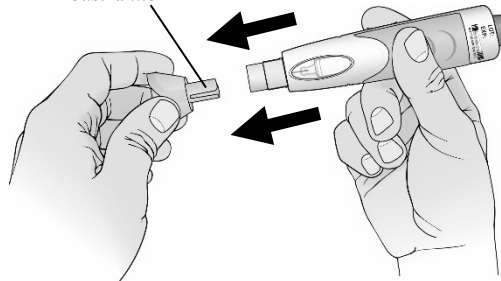


Mesto injiciranja nežno očistite z alkoholnim zložencem in počakajte, da se koža posuši.

Oranžni pokrovček igle potegnite NARAVNOST in ga odstranite

- **NE** vrtite pokrovčka igle.
- **NE** nameščajte pokrovčka nazaj na injekcijski peresnik.
Po injiciranju lahko pokrovček zavrzete med gospodinjske odpadke.
- **NE** uporabljajte injekcijskega peresnika, če vam po odstranitvi pokrovčka pade iz rok.
Na konici igle lahko opazite kapljico tekočine, kar je normalno.

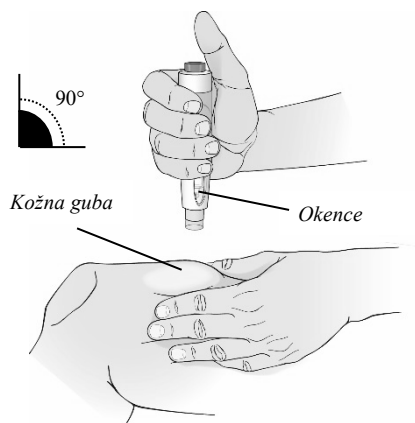
Pokrovček igle potegnite naravnost in ga odstranite



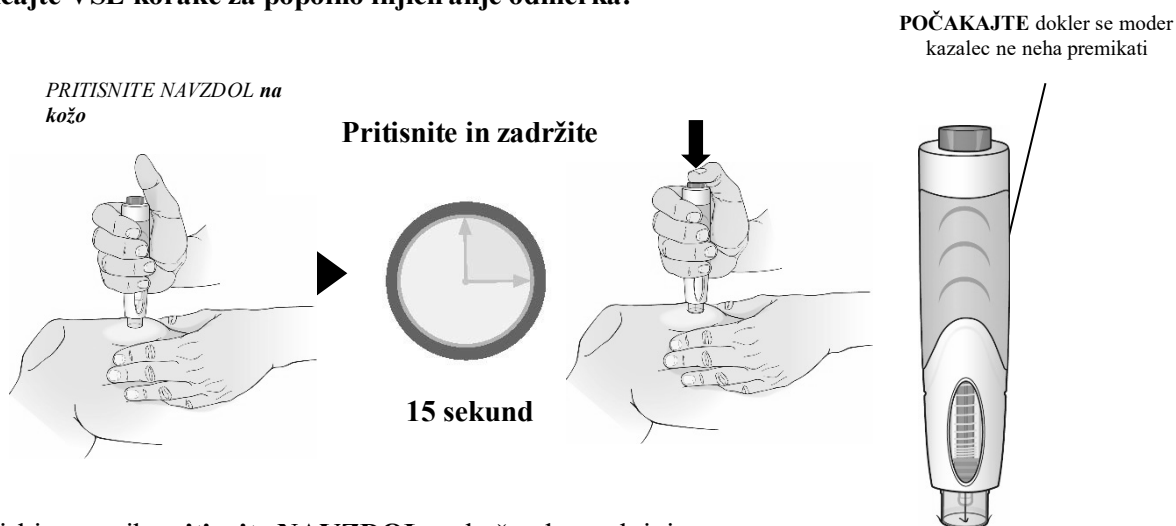
Nadaljujte s 3. korakom.

3. INJICIRANJE ODMERKA

Injekcijski peresnik ClickJect primite tako, da vidite nadzorno okence in ga namestite na mesto injiciranja pod kotom 90°. Z drugo roko očiščeno kožo stisnite v gubo.



Dokončajte VSE korake za popolno injiciranje odmerka:



Injekcijski peresnik **pritisnite NAVZDOL** na kožo, da ga aktivirate.

Pritisnite na gumb za injiciranje in ga ZADRŽITE 15 sekund TER opazujte okence.

- Ob začetku injiciranja boste zaslišali klik.
- Za celotno injiciranje odmerka napolnjen injekcijski peresnik zadržite na mestu 15 sekund IN počakajte, da se moder kazalec v okencu neha premikati.

Odstranite ClickJect napolnjen injekcijski peresnik iz mesta injiciranja tako, da ga dvignete naravnost navzgor. Ko ga boste izvlekli iz kože, bo prozorna konica obdala in zavarovala iglo. Sprostite kožno gubo.

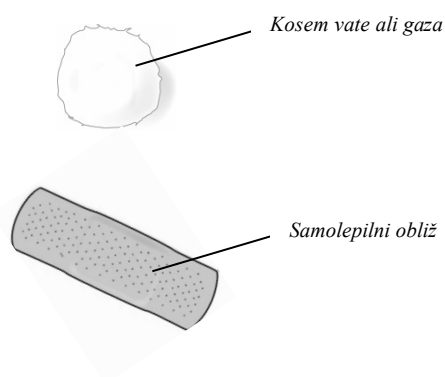
Nadaljujte s 4. korakom.

4. PO INJICIRANJU

Nega mesta injiciranja:

- Na mestu injiciranja se lahko pojavi blaga krvavitev. Na mesto injiciranja lahko pritisnete s kosmom vate ali gazo.

- **NE** drgnite mesta injiciranja.
- Po potrebi lahko mesto injiciranja zaščitite z manjšim samolepilnim obližem.



Uporabljen ClickJect napolnjen injekcijski peresnik takoj zavržite v posodo za odstranjevanje ostrih predmetov. Če imate o tem kakršno koli vprašanje, se posvetujte s farmacevtom.

- **NE** nameščajte pokrovčka nazaj na injekcijski peresnik.

Dodatne informacije o odstranjevanju najdete v navodilu za uporabo.

Če vam zdravilo injicira oseba, ki skrbi za vas, mora z injekcijskim peresnikom rokovati previdno. V primeru vboda z iglo lahko pride do okužbe.

Injekcijski peresnik in posodo za odstranjevanje ostrih predmetov shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zabeležite datum, čas in mesto injiciranja.