

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 250 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 mg abataceptu.

Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 25 mg abataceptu.

Abatacept je fúzny proteín vytvorený technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocná látka so známym účinkom

sodík: 0,375 mmol (8,625 mg) v injekčnej liekovke

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Prášok je biela až sivobiela celistvá alebo rozdrobená hmota.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

ORENCIA v kombinácii s metotrexátom je indikovaná na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých pacientov, ktorí neprímerane odpovedali na predchádzajúcu liečbu jedným alebo viacerými antireumatikami modifikujúcimi ochorenie (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) vrátane metotrexátu (MTX) alebo inhibítora tumor nekrotizujúceho faktora alfa-(TNF).
- liečbu stredne ťažkej až veľmi aktívnej a progresívnej choroby u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí neboli predtým liečení metotrexátom.

Počas kombinovanej liečby abataceptom a metotrexátom sa preukázalo spomalenie progresie poškodenia kĺbov a zlepšenie fyzických funkcií.

Psoriatická artritída

ORENCIA, samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaná dospelým pacientom na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy (PsA), keď bola odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD vrátane MTX nedostatočná a u ktorých sa nevyžaduje dodatočná systémová liečba psoriatických kožných lézií.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

ORENCIA v kombinácii s metotrexátom je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy (pJIA) u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD.

ORENCIA sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie na metotrexát alebo ak je liečba metotrexátom nedostatočná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Liečbu majú začať a viesť odborní lekári so skúsenosťami v diagnostikovaní a liečbe reumatoidnej artritídy alebo pJIA.

Ak v priebehu 6 mesiacov liečby nedôjde k odpovedi na abatacept, je potrebné znova zvážiť pokračovanie liečby (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Dospelí

Má sa podávať formou 30 minút trvajúcej intravenózne infúzie v dávke špecifikovanej v tabuľke 1. Po úvodnom podaní sa má ORENCIA podať po 2 a 4 týždňoch po prvej infúzii a potom raz za 4 týždne.

Tabuľka 1: Dávka ORENCIE^a

Telesná hmotnosť pacienta	Dávka	Počet injekčných liekoviek ^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg až ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 000 mg	4

^aRovnajúca sa približne 10 mg/kg.

^bKaždá injekčná liekovka poskytuje 250 mg abataceptu na podanie.

Nie je potrebná žiadna úprava dávky, keď sa používa v kombinácii s inými DMARD, kortikosteroidmi, salicylátmi, nesteroidnými protizápalovými liečivami (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) alebo analgetikami.

Psoriatická artritída

Dospelí

Má sa podávať vo forme 30 minútovej intravenózne infúzie v dávke špecifikovanej v tabuľke 1. Po úvodnom podaní sa má ORENCIA podať po 2 a 4 týždňoch po prvej infúzii, potom každé 4 týždne.

Pediatrická populácia

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Odporúčaná dávka ORENCIE pre pacientov vo veku 6 až 17 rokov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou s telesnou hmotnosťou menej ako 75 kg je 10 mg/kg vypočítaná na základe telesnej hmotnosti pacienta pri každom podaní. Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou 75 kg alebo viac majú dostávať ORENCIU podľa dávkovacieho režimu pre dospelých, pričom sa nemá prekročiť maximálna dávka 1 000 mg. ORENCIA sa má podávať ako 30-minútová intravenózna infúzia. Po úvodnom podaní sa má ORENCIA podávať v 2. a 4. týždni po prvej infúzii a následne každé 4 týždne.

Bezpečnosť a účinnosť intravenózne podanej ORENCIE u detí mladších ako 6 rokov sa neskúmala, a preto sa intravenózne podanie ORENCIE neodporúča používať u detí mladších ako šesť rokov.

Na liečbu pJIA je pre pediatrických pacientov vo veku 2 rokov a starších dostupná ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke na subkutánne podávanie (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek a pečene

V týchto populáciách pacientov sa ORENCIA neskúmala. Nie je možné stanoviť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Celý, úplne nariadený roztok ORENCIE sa má podávať počas 30-minútovej doby a musí sa podávať infúznou súpravou a sterilným, nepyrogénym filtrom s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 až 1,2 µm). Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ťažké a nekontrolované infekcie, ako sú sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kombinácia s inhibítormi TNF

Skúsenosti s použitím abataceptu v kombinácii s inhibítormi TNF sú obmedzené (pozri časť 5.1). V placebom kontrolovaných klinických štúdiách, v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF a placebom, došlo u pacientov, ktorí dostávali kombináciu inhibítorov TNF s abataceptom k zvýšeniu celkového výskytu infekcií a závažných infekcií (pozri časť 4.5). Neodporúča sa používať abatacept v kombinácii s inhibítormi TNF.

Počas prechodu z liečby inhibítorom TNF na liečbu ORENCIOU majú byť pacienti sledovaní kvôli príznakom infekcie (pozri časť 5.1, štúdia VII).

Alergické reakcie

Pri podávaní abataceptu v klinických štúdiách, v ktorých sa nevyžadovalo predliečenie pacientov, aby sa zabránilo vzniku alergických reakcií, boli alergické reakcie hlásené menej často (pozri časť 4.8). Po prvej infúzii sa môže vyskytnúť anafylaxia alebo anafylaktoidné reakcie a môžu byť život ohrozujúce. Po uvedení lieku na trh sa po prvej infúzii ORENCIE hlásil prípad fatálnej anafylaxie. Ak dôjde k akejkoľvek závažnej alergickej alebo anafylaktickej reakcii, intravenózna alebo subkutánna liečba ORENCIOU sa má okamžite prerušiť a má sa začať vhodná liečba, a použitie ORENCIE sa má natrvalo ukončiť.

Účinky na imunitný systém

Lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, vrátane ORENCIE, môžu ovplyvniť obranné mechanizmy hostiteľa voči infekciám a malígnitám a ovplyvniť odpovede na očkovanie.

Súbežné podanie ORENCIE s biologickými imunosupresívnymi alebo imunomodulačnými látkami by mohlo posilniť účinky abataceptu na imunitný systém (pozri časť 4.5).

Infekcie

Pri použití abataceptu boli hlásené závažné infekcie, vrátane sepsy a pneumónie (pozri časť 4.8). Niektoré z týchto infekcií boli fatálne. Veľa ťažkých infekcií sa vyskytlo u pacientov podrobujúcich sa sprievodnej imunosupresívnej liečbe, ktorá ich môže predisponovať k infekciám, okrem ich základného ochorenia. Liečba ORENCIOU sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami až dovtedy, kým infekcie nebudú zvládnuté. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia ORENCIE u pacientov s anamnézou recidivujúcich infekcií alebo základných ochorení, ktoré ich môžu predisponovať k infekciám. Pacienti, u ktorých počas podstupovania liečby ORENCIOU vznikne nová infekcia, majú byť pozorne sledovaní. Podávanie ORENCIE sa má prerušiť, ak u pacienta vznikne závažná infekcia.

V pivotných placebom kontrolovaných štúdiách sa nepozoroval zvýšený výskyt tuberkulózy; všetci pacienti, ktorí dostali ORENCIU, však boli vyšetrení na tuberkulózu. Bezpečnosť ORENCIE u jedincov s latentnou tuberkulózou nie je známa. U pacientov, ktorí dostali ORENCIU, sú hlásenia o tuberkulóze (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť pred začiatkom liečby ORENCIOU vyšetrení na latentnú tuberkulózu. Majú sa zohľadniť aj dostupné medicínske odporúčania.

Liečba antireumatikami sa spája s reaktiváciou hepatitídy B. Pred začiatkom liečby ORENCIOU sa preto má v súlade s publikovanými odporúčaniami vykonať vyšetrenie na vírusovú hepatitídu.

Liečba imunosupresívami, ako je ORENCIA, môže súvisieť s progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou (PML). Ak sa počas liečby ORENCIOU objavia neurologické symptómy svedčiace o PML, liečba ORENCIOU sa má ukončiť a majú sa zaviesť vhodné diagnostické opatrenia.

Malignity

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bola frekvencia malignít u pacientov liečených abataceptom 1,2 % a u pacientov liečených placebom 0,9 % (pozri časť 4.8). Do týchto klinických štúdií neboli zaradení pacienti so známymi malignitami. V štúdiách karcinogenity na myšiach sa pozoroval zvýšený výskyt lymfómov a prsných nádorov. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy (pozri časť 5.3). Možná úloha abataceptu pri rozvoji malignít, vrátane lymfómov, u ľudí nie je známa. U pacientov, ktorí dostali ORENCIU sú hlásenia o nemelanómových karcinómoch kože (pozri časť 4.8). U všetkých pacientov, obzvlášť u tých, ktorí majú rizikové faktory karcinómu kože sa odporúča pravidelné vyšetrenie kože.

Očkovania

Pacienti, ktorí sa liečia ORENCIOU môžu súbežne dostať vakcíny, s výnimkou živých očkovacích látok. Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súbežne s abataceptom alebo v priebehu 3 mesiacov po jeho vysadení. Lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém vrátane abataceptu, môžu utlmiť účinnosť niektorých imunizácií.

Pre pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa odporúča, aby pred začiatkom liečby ORENCIOU, absolvovali všetky imunizácie v súlade so súčasnou očkovacou schémou (pozri časť 4.5).

Starší pacienti

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách dostávalo abatacept celkovo 404 pacientov vo veku 65 a viac rokov, vrátane 67 pacientov vo veku 75 a viac rokov. U týchto pacientov a u mladších pacientov sa pozorovala podobná účinnosť. Frekvencie závažnej infekcie a malignity oproti placebo boli medzi pacientmi liečenými abataceptom staršími ako 65 rokov vyššie ako medzi pacientmi mladšími ako 65 rokov. Vzhľadom k všeobecne vyššiemu výskytu infekcií a malignít u starších osôb je pri liečbe starších osôb potrebná opatrnosť (pozri časť 4.8).

Autoimúnne procesy

Existuje teoretická obava, že liečba abataceptom môže zvýšiť riziko vzniku autoimúnnych procesov u dospelých a detí, napríklad zhoršenie sklerózy multiplex. V placebom kontrolovaných klinických

štúdiách liečba abataceptom oproti liečbe placebom nevedla k zvýšenej tvorbe autoprotilátok, ako sú antinukleárne a anti-dsDNA protilátky (pozri časti 4.8 a 5.3).

Vyšetovanie hladín glukózy v krvi

Parenterálne lieky obsahujúce maltózu môžu interferovať s výsledkami glukometrov, ktoré používajú testovacie prúžky s glukózodehydrogenázou závislou od koenzýmu pyrolchinolínchinón (GDH-PQQ). Systémy na meranie glukózy založené na GDH-PQQ môžu reagovať s maltózou obsiahnutou v ORENCII, čo môže viesť k falošne zvýšeným hodnotám hladín glukózy v krvi v deň podania infúzie. Pacientom, u ktorých je potrebné meranie hladín glukózy v krvi, sa má počas liečby ORENCIOU odporučiť, aby zvažili používanie metód, ktoré nereagujú s maltózou, ako sú metódy založené na glukózodehydrogenáze závislej od koenzýmu nikotínadenín-dinukleotid (GDH-NAD), na glukózooxidáze alebo testovacie metódy s glukózoheksokinázou.

Pacienti na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka

Tento liek obsahuje 34,5 mg sodíka v maximálnej dávke pozostávajúcej zo 4 injekčných liekoviek (8,625 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke), čo zodpovedá 1,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácia s inhibítormi TNF

Skúsenosti s použitím abataceptu v kombinácii s inhibítormi TNF sú obmedzené (pozri časť 5.1). Hoci inhibítory TNF neovplyvnili klírens abataceptu, v placebom kontrolovaných štúdiách došlo u pacientov, ktorí dostávali súbežnú liečbu abataceptom a inhibítormi TNF, k väčšiemu počtu infekcií a závažných infekcií ako u pacientov liečených len inhibítormi TNF. Z tohto dôvodu sa súbežná liečba abataceptom a inhibítormi TNF neodporúča.

Kombinácia s inými liekmi

Populačné farmakokinetické analýzy nezistili žiadny účinok metotrexátu, NSAID a kortikosteroidov na klírens abataceptu (pozri časť 5.2).

Pri používaní abataceptu v kombinácii so sulfasalazínom, hydroxychlorochínom alebo leflunomidom sa nezistili žiadne významné problémy súvisiace s bezpečnosťou.

Kombinácia s inými liekmi, ktoré ovplyvňujú imunitný systém a s očkovaniami

Súbežné podanie abataceptu s biologickými imunosupresívnymi alebo imunomodulačnými látkami by mohlo posilniť účinky abataceptu na imunitný systém. Nie sú dostatočné údaje umožňujúce zhodnotenie bezpečnosti a účinnosti abataceptu v kombinácii s anakinrou alebo rituximabom (pozri časť 4.4).

Očkovania

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súbežne s abataceptom alebo v priebehu 3 mesiacov po jeho vysadení. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie z osôb dostávajúcich živé očkovacie látky na pacientov dostávajúcich abatacept. Lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém vrátane abataceptu, môžu utlmiť účinnosť niektorých imunizácií (pozri časti 4.4 a 4.6).

Výskumné štúdie na posúdenie účinku abataceptu v odpovedi na tvorbu protilátok po vakcinácii u zdravých jedincov, ako aj odpoveď na tvorbu protilátok proti chrípke a na vakcíny proti pneumokokom u pacientov s reumatoidnou artritídou naznačili, že abatacept môže utlmiť účinnosť imunitnej odpovede, no signifikantne neinhibuje schopnosť vytvárať klinicky významnú alebo pozitívnu imunitnú odpoveď.

Abatacept sa skúmal v otvorenej štúdii s pacientmi s reumatoidnou artritídou, ktorým sa podala 23-valentná vakcína proti pneumokokom. Po očkovaní proti pneumokokom bolo 62 zo 112 pacientov liečených abataceptom schopných reagovať adekvátnou imunitnou odpoveďou s minimálne 2-násobným zvýšením titrov protilátok na vakcínu proti pneumokokovým polysacharidom.

Abatacept sa skúmal aj v otvorenej štúdii s pacientmi s reumatoidnou artritídou, ktorým sa podala trivalentná vakcína proti vírusu sezónnej chrípky. Po očkovaní proti chrípke bolo 73 zo 119 pacientov liečených abataceptom bez hladín ochranných protilátok na začiatku schopných reagovať adekvátnou imunitnou odpoveďou s minimálne 4-násobným zvýšením titrov protilátok na trivalentnú vakcínu proti chrípke.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita a ženy v reprodukčnom veku

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití abataceptu u gravidných žien. V predklinických štúdiách embryofetálneho vývoja sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky pri dávkach, ktoré boli na základe AUC až 29-násobne vyššie ako dávka 10 mg/kg používaná u ľudí. V štúdií pre- a postnatálneho vývoja u potkanov sa pri dávke, ktorá bola na základe AUC 11-násobne vyššia ako dávka 10 mg/kg používaná u ľudí, pozorovali obmedzené zmeny v imunitnej funkcii (pozri časť 5.3).

ORENCIA sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu abataceptom. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 14 týždňov po poslednej dávke abataceptu.

U žien liečených abataceptom počas gravidity môže abatacept prechádzať cez placentu do séra dojčiat. Následkom toho môžu mať tieto dojčatá zvýšené riziko infekcie. Bezpečnosť podávania živých vakcín dojčatám, ktoré boli vystavené účinkom abataceptu *in utero* nie je známa. Podávanie živých vakcín dojčatám, ktoré boli vystavené účinkom abataceptu *in utero* sa neodporúča v priebehu 14 týždňov od posledného podania abataceptu matke počas gravidity.

Dojčenie

Dokázalo sa, že abatacept je prítomný v mlieku samíc potkanov.

Nie je známe, či sa abatacept vylučuje do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Dojčenie má byť počas liečby ORENCIOU a až do 14 týždňov po poslednej dávke abataceptu prerušené.

Fertilita

Neuskutočnili sa formálne štúdie možného účinku abataceptu na ľudskú fertilitu.

U potkanov nemal abatacept žiadne nežiaduce účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe spôsobu účinku abataceptu sa predpokladá, že nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závrat a znížená ostrnosť videnia sa však hlásili ako časté prípadne menej časté nežiaduce reakcie u pacientov liečených ORENCIOU, a preto ak sa u pacienta objavia tieto symptómy, má sa vyhnúť vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti pri reumatoidnej artritíde

Abatacept sa skúmal u pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (2 653 pacientov na abatacepte, 1 485 na placebe).

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s abataceptom boli nežiaduce reakcie (adverse reactions, AR) hlásené u 49,4 % pacientov liečených abataceptom a 45,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie ($\geq 5\%$) u pacientov liečených abataceptom boli bolesť hlavy, nauzea a infekcie horných dýchacích ciest (vrátane sínusitídy). Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu kvôli AR, bol 3,0 % u pacientov liečených abataceptom a 2,0 % u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Súhrn bezpečnostného profilu pri psoriatickej artritíde

Abatacept sa skúmal u pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných klinických skúšaní (341 pacientov s abataceptom, 253 pacientov s placebom) (pozri časť 5.1). Počas 24-týždňového placebom kontrolovaného obdobia bol vo väčšej štúdií PsA-II v skupinách liečených abataceptom a placebom podobný podiel pacientov s nežiaducimi reakciami (15,5 % a 11,4 %, v uvedenom poradí). Počas 24-týždňového placebom kontrolovaného obdobia sa v žiadnej liečenej skupine nevyskytli nežiaduce reakcie frekvenciou $\geq 2\%$. Celkový bezpečnostný profil medzi štúdiami PsA I a PsA II bol porovnateľný a zhodný s bezpečnostným profilom pri reumatoidnej artritíde (Tabuľka 2).

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh podľa triedy orgánových systémov a frekvencie, s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie

Laboratórne a nákazy	Veľmi časté	Infekcia horných dýchacích ciest (vrátane tracheitídy, nazofaryngitídy a sínusitídy)
	Časté	Infekcia dolných dýchacích ciest (vrátane bronchitídy), infekcia močových ciest, herpetické infekcie (vrátane herpesu simplex, oparu a herpesu zoster) pneumónia, chrípka
	Menej časté	Infekcia zuba, onychomykóza, sepsa, muskuloskeletárne infekcie, infikovaný kožný vred, pyelonefritída, rinitída, ušná infekcia
	Zriedkavé	Tuberkulóza, bakterémia, gastrointestinálna infekcia, zápalové ochorenie panvy
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	Karcinóm bazálnych buniek, kožný papilóm
	Zriedkavé	Lymfóm, malígny pľúcny nádor, karcinóm skvamóznych buniek
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	Trombocytopénia, leukopénia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť
Psychické poruchy	Menej časté	Depresia, úzkosť, porucha spánku (vrátane insomnie)
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, závrat
	Menej časté	Migréna, parestézia
Poruchy oka	Menej časté	Konjunktivitída, suché oko, znížená zraková ostrosť
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Palpitácie, tachykardia, bradykardia
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, zvýšený krvný tlak
	Menej časté	Hypotenzia, návaly tepla, sčervenenie, vaskulitída, znížený krvný tlak

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté Menej časté	Kašeľ Zhoršená chronická obštrukčná choroba pľúc, bronchospazmus, sipot, dyspnoe, pocit zovretia hrdla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Menej časté	Boleť brucha, hnačka, nauzea, dyspepsia, vredy v ústnej dutine, aftózna stomatitída, vracanie Gastritída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Abnormálne výsledky testov funkcie pečene (vrátane zvýšených hladín transamináz)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Menej časté	Vyrážka (vrátane dermatitídy) Zvýšený sklon k tvorbe podliatin, suchá koža, alopecia, pruritus, urtikária, psoriáza, akné, erytém, hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Artralgia, bolesť v končatinách
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Amenorea, menoragia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté Menej časté	Únava, asténia Ochorenie podobné chrípke, zvýšená telesná hmotnosť

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní s abataceptom boli infekcie prinajmenej možno súvisiace s liečbou hlásené u 22,7 % pacientov liečených abataceptom a u 20,5 % pacientov liečených placebom.

Závažné infekcie prinajmenej možno súvisiace s liečbou boli hlásené u 1,5 % pacientov liečených abataceptom a 1,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Medzi skupinami liečenými abataceptom a placebom bol typ závažných infekcií podobný (pozri časť 4.4).

V dvojito zaslepených štúdiách boli miery výskytu (95 % CI) závažných infekcií 3,0 (2,3; 3,8) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom a 2,3 (1,5; 3,3) na 100 patientskych rokov u pacientov, ktorí dostávali placebo.

V kumulatívnom období klinických skúšaní so 7 044 pacientmi liečenými abataceptom počas 20 510 patientskych rokov bola miera výskytu závažných infekcií 2,4 na 100 patientskych rokov a ročná miera výskytu zostala ustálená.

Malignity

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní boli malignity hlásené u 1,2 % (31/2 653) pacientov liečených abataceptom a u 0,9 % (14/1 485) pacientov, ktorí dostávali placebo. Miery výskytu malignít boli 1,3 (0,9; 1,9) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom a 1,1 (0,6; 1,9) na 100 patientskych rokov u pacientov, ktorí dostávali placebo.

V kumulatívnom období bolo 7 044 pacientov liečených abataceptom počas 21 011 patientskych rokov (z ktorých viac ako 1 000 bolo liečených abataceptom dlhšie než 5 rokov).

Miera výskytu zhubných nádorov bola 1,2 (1,1; 1,4) počas 100 patientskych rokov a ročné miery výskytu zostali ustálené. Najčastejšie hlásenou malignitou v placebom kontrolovaných klinických skúšaní bol nemelanómový zhubný nádor kože; 0,6 (0,3; 1,0) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom a 0,4 (0,1; 0,9) na 100 patientskych rokov u pacientov, ktorí dostávali placebo a 0,5 (0,4; 0,6) na 100 patientskych rokov v kumulatívnom období.

Najčastejšie hlásený nádor jednotlivých orgánov v placebom kontrolovaných klinických skúšaní bol zhubný nádor pľúc 0,17 (0,05; 0,43) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom, 0 u pacientov, ktorí dostávali placebo a 0,12 (0,08; 0,17) na 100 patientskych rokov v kumulatívnom období. Najčastejšia hematologická malignita bol lymfóm 0,04 (0; 0,24) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom, 0 u pacientov, ktorí dostávali placebo a 0,06 (0,03; 0,1) na 100 patientskych rokov v kumulatívnom období.

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie

Akútne udalosti súvisiace s podávaním infúzie (nežiaduce reakcie vyskytujúce sa v priebehu 1 hodiny od začiatku podávania infúzie) v siedmich súhrnných štúdiách s intravenóznym podávaním (o štúdiách II, III, IV a V pozri časť 5.1) boli častejšie u pacientov liečených abataceptom ako u pacientov, ktorí dostávali placebo (u 5,2 % pacientov s abataceptom, u 3,7 % s placebo). Najčastejšie hlásená udalosť pri používaní abataceptu (1-2 %) bol zvrát.

Akútne udalosti súvisiace s podávaním infúzie, ktoré boli hlásené u $> 0,1$ % a ≤ 1 % pacientov liečených abataceptom zahŕňali kardiopulmonárne príznaky, ako sú hypotenzia, znížený krvný tlak, tachykardia, bronchospazmus a dyspnoe; ďalšie príznaky zahŕňali myalgiiu, nauzeu, erytém, sčervenenie, urtikáriu, precitlivosť, pruritus, pocit zovretia hrdla, nepríjemný pocit v hrudníku, triašku, extravazáciu v mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania infúzie, opuch v mieste podania infúzie, reakciu súvisiacu s infúziou a vyrážku. Väčšina z týchto reakcií bola mierna až stredne ťažká.

Výskyt anafylaxie bol zriedkavý očas dvojitého zaslepenia a v kumulatívnom období. Menej často boli hlásené reakcie z precitlivosť. Ďalšie reakcie potenciálne súvisiace s precitlivosťou na liek, ako sú hypotenzia, urtikária a dyspnoe, sa vyskytovali v rámci 24-hodinovej infúzie ORENCIE veľmi zriedkavo.

K prerušeniu liečby kvôli akútnej reakcii súvisiacej s podávaním infúzie došlo u 0,3 % pacientov liečených abataceptom a u 0,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Nežiaduce reakcie u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP)

V štúdií IV bolo 37 pacientov s CHOCHP liečených intravenózne podaným abataceptom a 17 pacientov dostávalo placebo. U pacientov s CHOCHP liečených abataceptom sa nežiaduce reakcie vyskytli častejšie ako u pacientov, ktorí dostávali placebo (u 51,4 % pacientov na abatacepte oproti 47,1 % na placebe). Ochorenia dýchacej sústavy sa vyskytli častejšie u pacientov liečených abataceptom ako u pacientov, ktorí dostávali placebo (u 10,8 % pacientov na abatacepte oproti 5,9 % na placebe); tieto zahŕňali exacerbáciu CHOCHP a dyspnoe. U väčšieho percenta pacientov s CHOCHP liečených abataceptom ako u pacientov, ktorí dostávali placebo, vznikla závažná nežiaduca reakcia (5,4 % oproti 0 %), vrátane exacerbácie CHOCHP (1 z 37 pacientov [2,7 %]) a bronchitídy (1 z 37 pacientov [2,7 %]).

Autoimunitné procesy

Liečba abataceptom v porovnaní s placebom nevedla k zvýšenej tvorbe autoprotilátok, t. j. antinukleárných a anti-dsDNA protilátok.

Miera výskytu autoimunitných ochorení u pacientov liečených abataceptom počas obdobia dvojitého zaslepenia bola 8,8 (7,6; 10,1) na 100 osoborokov expozície a u pacientov, ktorí dostávali placebo bola 9,6 (7,9; 11,5) na 100 osoborokov expozície. Miera výskytu u pacientov liečených abataceptom bola 3,8 na 100 osoborokov v kumulatívnom období. Najčastejšie hlásenými ochoreniami súvisiacimi s autoimunitou inými ako indikácia, ktorá sa skúmala počas kumulatívneho obdobia boli psoriáza, reumatoidný uzlík a Sjogrenov syndróm.

Imunogenicita

Protilátky zamerané proti molekule abataceptu sa hodnotili pomocou ELISA testov u 3 985 pacientov s reumatoidnou artritídou liečených abataceptom počas až 8 rokov. U 187 z 3 877 (4,8 %) pacientov vznikli počas liečby anti-abatacept protilátky. 103 pacientov z 1 888 (5,5 %) vyšetovaných na anti-abatacept protilátky po vysadení abataceptu (> 42 dní po poslednej dávke) bolo séropozitívnych.

Vzorky, v ktorých sa potvrdilo naviazanie na CTLA-4, boli vyšetrené na prítomnosť neutralizujúcich protilátok. Signifikantne sa ukázalo, že dvadsaťdva zo 48 hodnotiteľných pacientov má neutralizujúcu aktivitu. Potenciálna klinická významnosť tvorby neutralizujúcich protilátok nie je známa.

Celkovo sa nezistila žiadna zjavná korelácia medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami. Počet pacientov, u ktorých vznikli protilátky, bol však príliš obmedzený na to, aby bolo možné urobiť definitívne zhodnotenie. Pretože analýzy imunogenicity sú produkt-špecifické, porovnanie pomeru protilátok jedného s inými produktmi nie je vhodné.

Bezpečnostná informácia týkajúca sa farmakologickej skupiny

Abatacept je prvý selektívny kostimulačný modulátor. Informácie o relatívnej bezpečnosti v klinickej štúdií oproti infliximabu sú zhrnuté v časti 5.1.

Pediatrická populácia

Abatacept sa skúmal u pacientov s pJIA v dvoch klinických skúšaní (štúdia pJIA SC a štúdia pJIA IV). Štúdia pJIA SC zahŕňala kohortu 46 pacientov vo veku 2 až 5 rokov a kohortu 173 pacientov vo veku 6 až 17 rokov. Štúdia pJIA IV zahŕňala kohortu 190 pacientov vo veku 6 až 17 rokov. Počas prvých 4-mesiacov nezaslepeného obdobia bol celkový bezpečnostný profil u týchto 409 pacientov s pJIA podobný tomu, ktorý sa pozoroval v populácii s RA s nasledovnými výnimkami u pacientov s pJIA:

- Časté nežiaduce reakcie: pyrexia
- Menej časté nežiaduce reakcie: hematúria, otitída (stredného a vonkajšieho ucha).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

U pacientov s pJIA boli infekcie najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti. Typy infekcií sa zhodovali s tými, ktoré boli často pozorované u ambulantných pediatrických populácií. Počas prvých 4-mesiacov obdobia liečby intravenózne a subkutánne podávaným abataceptom u 409 pacientov s pJIA, boli najčastejšie nežiaduce reakcie nazofaryngitída (3,7 % pacientov) a infekcia horných dýchacích ciest (2,9 % pacientov). Počas úvodnej 4-mesačnej liečbe abataceptom sa hlásili dve závažné infekcie (varicella a sepsa).

Reakcie súvisiace s infúziou

Jeden pacient (0,5 %) zo 190 pacientov s pJIA liečených intravenózne ORENCIOU ukončil liečbu z dôvodu nesúvislých infúzných reakcií pozostávajúcich z bronchospazmu a urtikárie. V priebehu fáz A, B a C sa vyskytli akútne reakcie súvisiace s infúziou s frekvenciou 4 %, 2 % a 4 % a zhodovali sa s tými reakcií zaznamenaných u dospelých.

Imunogenicita

Protilátky namierené proti celej molekule abataceptu alebo CTLA-4 časti abataceptu boli hodnotené ELISA testami u pacientov s pJIA po opakovanej intravenóznei liečbe ORENCIOU. Miera séropozitivity u pacientov liečených abataceptom bola 0,5 % (1/189) počas fázy A; 13,0 % (7/54) počas fázy B a 12,8 % (19/148) počas fázy C. U pacientov vo fáze B, ktorí boli randomizovaní na placebo (preto prerušili liečbu až na 6 mesiacov), bola miera séropozitivity 40,7 % (22/54).

Anti-abataceptové protilátky boli zvyčajne prechodné a mali nízky titer. Nezdá sa, že by chýbajúca súběžná liečba metotrexátom (MTX) súvisela s vyššou mierou séropozitivity u pacientov dostávajúcich placebo vo fáze B. Prítomnosť protilátok nesúvisela s nežiaducimi reakciami alebo infúznymi reakciami ani so zmenami v účinnosti alebo v sérových koncentráciách abataceptu. Ani jeden pacient z 54 pacientov, ktorí vysadili ORENCIU počas dvojito-zaslepanej fázy až na 6 mesiacov, nemal infúznu reakciu po opätovnom nasadení ORENCIE.

Obdobie dlhodobého predĺženia

Počas predĺženia obdobia štúdií pJIA (20 mesiacov v štúdií pJIA SC a 5 rokov v štúdií pJIA IV) bol bezpečnostný profil u pacientov s pJIA vo veku 6 až 17 rokov porovnateľný s tým, ktorý sa pozoroval u dospelých pacientov. U jedného pacienta bola diagnostikovaná skleróza multiplex počas predĺženého obdobia štúdie pJIA IV. Počas 20-mesačného obdobia predĺženia štúdie pJIA SC sa vo vekovej kohorte 2 až 5 rokov hlásila jedna závažná nežiaduca reakcia infekcie (absces na končatine).

Dlhodobé údaje bezpečnosti vo vekovej kohorte 2 až 5 rokov s pJIA sú obmedzené, no existujúce dôkazy neodhalili žiadny nový bezpečnostný problém v tejto mladšej pediatrickej populácii. Počas 24-mesačného kumulatívneho obdobia štúdie pJIA SC (4-mesačné krátke obdobie plus 20-mesačné obdobie predĺženia), sa vo vekovej kohorte 2 až 5 rokov hlásila vyššia frekvencia infekcií (87,0 %) v porovnaní s tou, ktorá sa hlásila vo vekovej kohorte 6 až 17 rokov (68,2 %). Vo väčšine prípadov to bolo z dôvodu nežávažných infekcií horných dýchacích ciest vo vekovej kohorte 2 až 5 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Boli podávané dávky až 50 mg/kg bez zjavného toxického účinku. V prípade predávkovania sa odporúča sledovať pacienta kvôli znakom alebo príznakom nežiaducich reakcií a začať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA24

Abatacept je fúzny proteín, ktorý sa skladá z extracelulárnej domény ľudského cytotoxického T-lymfocytárneho antigénu 4 (CTLA-4) spojenej s modifikovaným Fc fragmentom ľudského imunoglobulínu G1 (IgG1). Abatacept je vytvorený technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Mechanizmus účinku

Abatacept selektívne moduluje kľúčový kostimulačný signál potrebný pre úplnú aktiváciu T-lymfocytov exprimujúcich CD28. Pre úplnú aktiváciu T-lymfocytov sú potrebné dva signály dodané bunkami prezentujúcimi antigén: rozpoznanie špecifického antigénu receptorom T-buniek (1. signál)

a druhý, kostimulačný signál. Hlavná kostimulačná dráha zahŕňa naviazanie molekúl CD80 a CD86 na povrchu buniek prezentujúcich antigén na receptor CD28 na T-lymfocytoch (2. signál). Abatacept selektívne inhibuje túto kostimulačnú dráhu tým, že sa špecificky viaže na CD80 a CD86. Štúdie svedčia o tom, že abatacept má väčší vplyv na odpovede naivných T-lymfocytov ako na odpovede pamäťových T-lymfocytov.

Štúdie *in vitro* a na zvieracích modeloch preukazujú, že abatacept moduluje protilátkové odpovede a zápal, ktoré sú závislé od T-lymfocytov. Abatacept oslabuje aktiváciu ľudských T-lymfocytov *in vitro*, čo sa zistilo pomocou zníženej proliferácie a tvorby cytokínov. Abatacept znižuje antigén špecifickú tvorbu TNF α , interferónu- γ a interleukínu-2 sprostredkovanú T-lymfocytmi.

Farmakodynamické účinky

Pri používaní abataceptu sa pozorovali poklesy závislé od dávky v sérových hladinách rozpustného receptora pre interleukín-2, markera aktivácie T-lymfocytov; v sérových hladinách interleukínu-6, produktu aktivovaných synoviálnych makrofágov a fibroblastom podobným synoviocytom pri reumatoidnej artritíde; v hodnotách reumatoidného faktora, autoprotilátky tvorenej plazmatickými bunkami; a v hodnotách C-reaktívneho proteínu, reaktanta akútnej fázy zápalu. Okrem toho boli znížené sérové hladiny matrixovej metaloproteinázy-3, ktorá spôsobuje deštrukciu chrupiek a remodeláciu tkanív. Pozorovali sa aj poklesy TNF α v sére.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u dospelých s reumatoidnou artritídou

Účinnosť a bezpečnosť intravenózne podaného abataceptu sa hodnotila v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou diagnostikovanou v súlade s kritériami Amerického kolégia reumatológie (American College of Rheumatology, ACR). V štúdiách I, II, III, V a VI sa vyžadovalo, aby pri randomizácii pacienti mali najmenej 12 bolestivých a 10 opuchnutých kĺbov. V štúdiu IV sa nevyžadoval žiadny špecifický počet bolestivých alebo opuchnutých kĺbov.

V štúdiách I, II a V sa účinnosť a bezpečnosť abataceptu v porovnaní s placebom hodnotila u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na metotrexát a ktorí pokračovali v liečbe stabilnou dávkou metotrexátu. V štúdiu V sa okrem toho skúmala bezpečnosť a účinnosť abataceptu alebo infliximabu oproti placebo. V štúdiu III sa účinnosť a bezpečnosť abataceptu hodnotila u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na inhibítor TNF, pričom pred randomizáciou bol inhibítor TNF vysadený; iné DMARD boli povolené. Štúdia IV v prvom rade hodnotila bezpečnosť u pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých bola potrebná ďalšia intervencia napriek súbežnej liečbe nebiologickými a/alebo biologickými DMARD; pokračovalo sa v liečbe všetkými DMARD používanými pri zaradení do štúdie. V štúdiu VI sa účinnosť a bezpečnosť abataceptu hodnotila u pacientov bez predchádzajúcej liečby metotrexátom, s reumatoidným faktorom (RF) a/alebo pozitívnym anti-cyklickým citrulínovým peptidom 2 (Anti-CCP2) s včasnou, erozívnu reumatoidnou artritídou (trvanie ochorenia \leq 2 roky), ktorí boli randomizovaní k abataceptu s metotrexátom alebo k metotrexátu s placebom. Štúdia SC-II preskúmala relatívnu účinnosť a bezpečnosť abataceptu a adalimumabu, oba podávané subkutánne bez intravenózne bolusovej dávky a pridané k liečbe MTX, u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou RA a nedostatočne reagujúcich na predchádzajúcu liečbu MTX. V štúdiu SC-III sa hodnotilo subkutánne podávanie abataceptu v kombinácii s metotrexátom (MTX), alebo ako monoterapia abataceptom a porovnanie s monoterapiou MTX v indukciu remisie po 12 mesiacoch liečby a možné zachovanie remisie v čase bez liečby po úplnom vysadení liečiva u dospelých pacientov so stredne ťažkou až veľmi aktívnou včasnou fázou reumatoidnej artritídy predtým neliečených MTX (priemerné DAS28-CRP-CRP 5,4; priemerné trvanie príznaku kratšie ako 6,7 mesiacov) so zlými prognostickými faktormi pre rýchlo progresívne ochorenie (napr. protilátky proti citrulínovému proteínu [anti-citrullinated protein antibodies, ACPA+], merané pomocou testu proti CCP2 (anti-CCP2) a/alebo RF+, erózie kĺbov na začiatku).

Pacienti v štúdiu I boli randomizovaní k abataceptu v dávke 2 alebo 10 mg/kg, alebo k placebo, ktoré dostávali počas 12 mesiacov. Pacienti v štúdiu II, III, IV a VI boli randomizovaní k abataceptu vo fixnej dávke rovnajúcej sa približne 10 mg/kg alebo k placebo, ktoré dostávali počas 12 (štúdie II, IV

a VI) alebo 6 mesiacov (štúdia III). Dávka abataceptu bola 500 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 60 kg, 750 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou 60 až 100 kg a 1 000 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 100 kg. Pacienti v štúdiu V boli randomizovaní k abataceptu v tejto rovnakej fixnej dávke, alebo k infliximabu v dávke 3 mg/kg, alebo k placebo, ktoré dostávali počas 6 mesiacov. Štúdia V pokračovala počas ďalších 6 mesiacov len v skupine s abataceptom a v skupine s infliximabom.

Štúdia I vyhodnotila 339 dospelých pacientov, štúdia II vyhodnotila 638 dospelých pacientov, štúdia III vyhodnotila 389 dospelých pacientov, štúdia IV vyhodnotila 1 441 dospelých pacientov, štúdia V vyhodnotila 431 dospelých pacientov, štúdia VI vyhodnotila 509 dospelých pacientov, štúdia SC-II vyhodnotila 646 dospelých pacientov a SC-III vyhodnotila 351 dospelých pacientov.

Klinická odpoveď

Odpoveď ACR

Percento pacientov liečených abataceptom, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 v štúdiu II (pacienti s nedostatočnou odpoveďou na metotrexát), v štúdiu III (pacienti s nedostatočnou odpoveďou na inhibítor TNF) a v štúdiu VI (pacienti bez predchádzajúcej liečby metotrexátom), je uvedené v tabuľke 3.

U pacientov liečených abataceptom v štúdiách II a III sa štatisticky významné zlepšenie v odpovedi ACR 20 oproti placebo pozorovalo po podaní prvej dávky (15. deň) a toto zlepšenie zostalo významné počas trvania týchto štúdií. V štúdiu VI sa štatisticky významné zlepšenie v odpovedi ACR 20 u pacientov liečených abataceptom s metotrexátom oproti pacientom liečeným metotrexátom s placebom pozorovalo po 29 dňoch a toto zlepšenie sa udržalo počas trvania tejto štúdie. V štúdiu II malo 43 % pacientov, ktorí nedosiahli odpoveď ACR 20 po 6 mesiacoch, odpoveď ACR 20 po 12 mesiacoch.

Tabuľka 3: Klinické odpovede v kontrolovaných skúšaníach

Pacienti v percentách						
	Bez predchádzajúcej liečby MTX		Nedostatočná odpoveď na MTX		Nedostatočná odpoveď na inhibítor TNF	
	Štúdia VI		Štúdia II		Štúdia III	
Miera odpovede	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARD ^b n = 256	Placebo +DMARD ^b n = 133
ACR 20						
15. deň	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %
3. mesiac	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %
6. mesiac	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %
12. mesiac	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d
ACR 50						
3. mesiac	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %
6. mesiac	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %
12. mesiac	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d

Pacienti v percentách

	Bez predchádzajúcej liečby MTX		Nedostatočná odpoveď na MTX		Nedostatočná odpoveď na inhibítor TNF	
	Štúdia VI		Štúdia II		Štúdia III	
Miera odpovede	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARD ^b n = 256	Placebo +DMARD ^b n = 133
ACR 70						
3. mesiac	19 % [†]	10 %	13 % ^{***}	3 %	6 % ^{††}	1 %
6. mesiac	32 % [†]	20 %	20 % ^{***}	7 %	10 % ^{**}	2 %
12. mesiac	43 % [‡]	27 %	29 % ^{***}	6 %	NA ^d	NA ^d
Významná klinická odpoveď^c	27 % [‡]	12 %	14 % ^{***}	2 %	NA ^d	NA ^d
DAS28-CRP Remisia^e						
6. mesiac	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA
12. mesiac	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept oproti placebo.

** p < 0,01, abatacept oproti placebo.

*** p < 0,001, abatacept oproti placebo.

† p < 0,01, abatacept s MTX oproti MTX s placebom

‡ p < 0,001, abatacept s MTX oproti MTX s placebom

†† p < 0,05, abatacept plus MTX oproti MTX plus placebo

^a Fixná dávka rovnajúca sa približne 10 mg/kg (pozri časť 4.2).

^b Súbežne používané DMARD zahŕňali jedno alebo viaceré z nasledujúcich liečiv: metotrexát, chlorochín/hydroxychlorochín, sulfasalazín, leflunomid, azatioprin, zlato a anakinru.

^c Významná klinická odpoveď je definovaná ako dosiahnutie odpovede ACR 70 trvajúcej počas nepretržitej 6-mesačnej doby.

^d Po 6 mesiacoch dostali pacienti možnosť zaradenia do otvorenej štúdie.

^e DAS28-CRP remisia je definovaná ako DAS28-CRP skóre < 2,6

V otvorenej predĺženej fáze štúdií I, II, III a VI sa dlhodobé a pretrvávajúce odpovede ACR 20, 50 a 70 pozorovali počas 7 rokov (štúdia I), 5 rokov (štúdia II), 5 rokov (štúdia III) a 2 rokov (štúdia VI) liečby abataceptom. V štúdiu I sa po 7 rokoch hodnotila odpoveď ACR u 43 pacientov s odpoveďou ACR 20 72 %, odpoveďou ACR 50 58 % a odpoveďou ACR 70 44 %. V štúdiu II sa po 5 rokoch hodnotila odpoveď ACR u 270 pacientov s odpoveďou ACR 20 84 %, odpoveďou ACR 50 61 % a odpoveďou ACR 70 40 %. V štúdiu III sa po 5 rokoch hodnotila odpoveď ACR u 91 pacientov s odpoveďou ACR 20 u 74 %, odpoveďou ACR 50 u 51 % a odpoveďou ACR 70 u 23 %. V štúdiu VI sa po 2 rokoch hodnotila odpoveď ACR u 232 pacientov s odpoveďou ACR 20 u 85 %, odpoveďou ACR 50 u 74 % a odpoveďou ACR 70 u 54 %.

Pri používaní abataceptu sa v porovnaní s placebom pozorovali väčšie zlepšenia v ďalších premenných merajúcich aktivitu reumatoidnej artritídy nezahrnutých v kritériách odpovede podľa ACR, ako je ranná stuhnutosť.

Odpoveď podľa DAS28

Aktivita ochorenia sa hodnotila aj pomocou skóre aktivity ochorenia 28 (disease activity score 28, DAS28). Predstavovalo významné zlepšenie DAS v štúdiu II, III, IV a VI v porovnaní s placebom alebo porovnávacou skupinou.

V štúdiu VI, ktorá zahŕňala len dospelých, významne vyšší pomer pacientov v skupine abatacept s metotrexátom (41 %) dosiahol DAS28 (CRP)-definovanú remisiu (skóre < 2,6) oproti skupine

metotrexátu s placebom (23 %) po 1 roku. V skupine s abataceptom sa odpoveď po 1 roku udržala počas 2 rokov.

V podštúdií štúdie VI dosiahli pacienti remisiu po 2 rokoch (DAS 28 ESR < 2,6) a najmenej po 1 roku liečby abataceptom v štúdií VI boli vhodní pre zaradenie do podštúdie. V podštúdií bolo 108 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 do dvojito zaslepených typov štúdie, v ktorých dostávali abatacept v dávkach približne 10 mg/kg (ABA 10) alebo 5 mg/kg (ABA 5). Po 1 roku liečby bolo udržanie remisie stanovené relapsom ochorenia. Čas do relapsu ochorenia a podiel pacientov s relapsom ochorenia pozorované medzi dvoma skupinami boli podobné.

Štúdia V: abatacept alebo infliximab oproti placebo

Uskutočnila sa randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť abataceptu alebo infliximabu oproti placebo u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na metotrexát (štúdia V). Primárnym ukazovateľom bola priemerná zmena v aktivite ochorenia u pacientov liečených abataceptom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo po 6 mesiacoch s následným dvojito zaslepeným hodnotením bezpečnosti a účinnosti abataceptu a infliximabu po 12 mesiacoch. V placebom kontrolovanej časti štúdie sa po šiestich mesiacoch pozorovalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) v DAS28 v skupine s abataceptom a v skupine s infliximabom v porovnaní so skupinou s placebom; výsledky medzi skupinou s abataceptom a skupinou s infliximabom boli podobné. Odpovede ACR v štúdií V boli v zhode so skóre DAS28. Ďalšie zlepšenie sa pozorovalo po 12 mesiacoch v skupine s abataceptom. Po 6 mesiacoch bol výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s infekciami 48,1 % (75), 52,1 % (86) a 51,8 % (57) a výskyt závažných nežiaducich udalostí súvisiacich s infekciami bol 1,3 % (2) v skupine s abataceptom, 4,2 % (7) v skupine s infliximabom a 2,7 % (3) v skupine s placebom. Po 12 mesiacoch bol výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s infekciami 59,6 % (93) a 68,5 % (113) a výskyt závažných nežiaducich udalostí súvisiacich s infekciami bol 1,9 % (3) v skupine s abataceptom a 8,5 % (14) v skupine s infliximabom. Otvorená fáza štúdie poskytla zhodnotenie schopnosti abataceptu udržať si účinnosť pre subjekty pôvodne randomizované k abataceptu a účinnú odpoveď pre tie subjekty, ktoré boli preradené k abataceptu s pokračujúcou liečbou infliximabom. Pokles východiskovej hodnoty v priemernom DAS28 skóre po 365. dni (-3,06) sa udržal počas 729 dní (-3,34) u tých pacientov, ktorí pokračovali s abataceptom. U pacientov, ktorí začali užívať infliximab a potom prešli na abatacept, bol pokles v priemernom DAS28 skóre oproti východiskovej hodnote 3,29 po 729. dni a 2,48 po 365. dni.

Štúdia SC-II: abatacept oproti adalimumabu

Vykonala sa randomizovaná, jednoducho-zaslepená (skúšajúcim), non-inferiorna štúdia na stanovenia bezpečnosti a účinnosti týždenného subkutánneho (s.c.) podávania abataceptu bez intravenózne (i.v.) bolusovej dávky abataceptu oproti subkutánnemu podávaniu adalimumabu každý druhý týždeň, oba sa podávali s MTX, pacientom nedostatočne reagujúcim na liečbu metotrexátom (štúdia SC-II). Primárny koncový ukazovateľ potvrdil non-inferioritu (vopred definovaný rozdiel 12 %) odpovede ACR 20 po 12 mesiacoch liečby, 64,8 % (206/318) v skupine so s.c. podávaným abataceptom a 63,4 % (208/328) v skupine so s.c. podávaným adalimumabom; rozdiel v liečbe bol 1,8 % [95 % interval spoľahlivosti (confidence interval, CI): -5,6; 9,2] s porovnateľnými odpoveďami počas celého obdobia 24-mesiakov. Príslušné hodnoty ACR 20 po 24. mesiacoch boli 59,7 % (190/318) pre skupinu so s.c. podávaným abataceptom a 60,1 % (197/328) pre skupinu so s.c. podávaným adalimumabom. Príslušné hodnoty ACR 50 a ACR 70 po 12. mesiacoch a 24. mesiacoch boli pre abatacept a adalimumab konzistentné a podobné. Upravené priemerné zmeny (štandardná chyba - standard error, SE) z východiskového stavu DAS28-CRP boli po 24. mesiacoch -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: -2,51; -2,19] v skupine so s.c. podávaným abataceptom a -2,33 (SE 0,08) [95 % CI: -2,50; -2,17] v skupine so s.c. podávaným adalimumabom, s podobnými zmenami v priebehu času. Na 24. mesiac dosiahlo DAS 28 < 2,6 50,6 % (127/251) [95 % CI: 44,4; 56,8] pacientov v skupine s abataceptom a 53,3 % (130/244) [95 % CI: 47,0; 59,5] pacientov v skupine s adalimumabom. Zlepšenie východiskových hodnôt merané podľa HAQ-DI po 24. mesiacoch a v priebehu času bolo medzi s.c. podávaným abataceptom a s.c. podávaným adalimumabom tiež podobné.

Bezpečnosť a hodnotenia štrukturálnych poškodení sa vykonali po jednom a dvoch rokoch. Celkový profil bezpečnosti z hľadiska nežiaducich reakcií bol medzi dvoma skupinami v priebehu obdobia 24-mesiakov podobný. Po 24. mesiacoch sa hlásili nežiaduce reakcie u 41,5 % (132/318) pacientov

liečených abataceptom a u 50 % (164/328) pacientov liečených adalimumabom. Závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 3,5 % (11/318) a 6,1 % (20/328) príslušnej skupiny. Po 24. mesiacoch ukončilo liečbu abataceptom 20,8 % (66/318) pacientov a adalimumabom 25,3 % (83/328) pacientov.

V štúdiu SC-II sa hlásili závažné infekcie u 3,8 % (12/318) pacientov liečených s.c. abataceptom podávaným jedenkrát týždenne, u žiadneho z nich to nevedlo k vysadeniu liečby a u 5,8 % (19/328) pacientov liečených s.c. adalimumabom každý druhý týždeň, čo viedlo v priebehu 24-mesačného obdobia k 9 vysadeniam liečby.

Frekvencia výskytu lokálnych reakcií v mieste podania injekcie bola 3,8 % (12/318) a 9,1 % (30/328) po 12. mesiacoch ($p = 0,006$) a 4,1 % (13/318) a 10,4 % (34/328) po 24. mesiacoch po s.c. podávaní abataceptu a po s.c. podávaní adalimumabu, v uvedenom poradí. V priebehu 2-ročného obdobia štúdie sa u 3,8 % (12/318) pacientov liečených abataceptom s.c. a 1,5 % (5/328) pacientov liečených adalimumabom s.c. hlásili autoimunitné ochorenia miernej až strednej závažnosti (napr. psoriáza, Raynaudov fenomén, nodózný erytém).

Štúdia SC-III: Indukcia remisie u pacientov s RA predtým neliečených metotrexátom

Randomizovaná a dvojito zaslepená štúdia hodnotila s.c. podávanie abataceptu v kombinácii s metotrexátom (abatacept + MTX), monoterapiu s.c. podávaného abataceptu alebo monoterapiu metotrexátom (skupina s MTX) v indukcii remisie po 12 mesiacoch liečby a zachovanie remisie v čase bez liečby po úplnom vysadení liečiva u dospelých pacientov so stredne ťažkou až veľmi aktívnou včasnou fázou reumatoidnej artritídy predtým neliečených MTX so zlými prognostickými faktormi. Úplné vysadenie liečiva viedlo k strate remisie (návrat k aktivite ochorenia) vo všetkých troch liečených skupinách (abatacept s metotrexátom, samotný abatacept alebo metotrexát) u väčšiny pacientov (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Výskyt remisii na konci liečby liečivom a vo fázach po vysadení liečiva v štúdiu SC-III

Počet pacientov	Abatacept s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Podiel randomizovaných pacientov s indukciou remisie po 12 mesiacoch liečby			
Remisia DAS28 ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Pomer šancí (95 % CI) oproti MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
hodnota P	0,010	N/A	N/A
Klinická remisia SDAI ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Odhadovaný rozdiel (95 % CI) oproti MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Booleanova klinická remisia	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Odhadovaný rozdiel (95 % CI) oproti MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Podiel randomizovaných pacientov v remisii po 12 mesiacoch a po 18 mesiacoch (6 mesiacov po úplnom vysadení liečiva)			
Remisia DAS28 ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Pomer šancí (95 % CI) oproti MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
hodnota P	0,045	N/A	N/A

^a Remisia definovaná podľa DAS28 (DAS28-CRP < 2,6)

^b Kritérium SDAI (SDAI ≤ 3,3)

V štúdiu SC-III boli profily bezpečnosti troch liečených skupín (abatacept + MTX, monoterapia abataceptom, skupina s MTX) celkovo podobné. Počas 12-mesačného obdobia liečby sa hlásili nežiaduce reakcie u 44,5 % (53/119), u 41,4 % (48/116) a u 44,0 % (51/116) a závažné nežiaduce

reakcie sa hlásili u 2,5 % (3/119), u 2,6 % (3/116) a u 0,9 % (1/116) pacientov liečených v troch liečených skupinách, v uvedenom poradí. Závažné infekcie sa hlásili u 0,8 % (1/119), u 3,4 % (4/116) a 0 % (0/116) pacientov.

Rádiograficky hodnotená odpoveď

Štrukturálne poškodenie kĺbov sa hodnotilo rádiograficky počas dvojročnej doby v štúdiách II a VI. Výsledky sa merali pomocou celkového Sharpovho skóre (total Sharp score, TSS) modifikovaného podľa Genanta a jeho zložiek, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny (joint space narrowing, JSN).

V štúdiu II bola východisková stredná hodnota TSS 31,7 u pacientov liečených abataceptom a 33,4 u pacientov, ktorí dostávali placebo. Po 12 mesiacoch liečby abatacept/metotrexát znížil rýchlosť progresie štrukturálneho poškodenia v porovnaní s placebom/metotrexátom, ako je uvedené v tabuľke 5. Rýchlosť progresie štrukturálneho poškodenia v 2. roku bola signifikantne nižšia než v prvom roku u pacientov randomizovaných na abatacept ($p < 0,0001$). Subjekty, ktoré boli zaradené v dlhodobej predĺženej fáze počas 1 roka dvojito zaslepenej liečby, všetky dostávali abataceptovú liečbu a rádiografická progresia bola skúmaná počas 5 rokov. Údaje boli analyzované v pozorovacej analýze s použitím priemernej zmeny v celkovom skóre od predchádzajúcej každoročnej návštevy. Priemerná zmena od 1. do 2. roka bola 0,41 a 0,74 ($n = 290, 130$), od 2. do 3. roka bola 0,37 a 0,68 ($n = 293, 130$) a od 3. do 4. roka bola 0,34 a 0,43 ($n = 290, 128$) a zmena od 4. do 5. roka u pacientov pôvodne randomizovaných k abataceptu s MTX a placebo s MTX bola 0,26 a 0,29 ($n = 233, 114$).

Tabuľka 5: Priemerná rádiografická zmena počas 12 mesiacov v štúdiu II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	p-hodnota ^a
Celkové Sharpove skóre	1,21	2,32	0,012
Skóre erózie	0,63	1,14	0,029
Skóre JSN	0,58	1,18	0,009

^a Na základe neparametrickej analýzy.

V štúdiu VI bola priemerná zmena TSS počas 12 mesiacov signifikantne nižšia u pacientov liečených abataceptom a metotrexátom v porovnaní s tými pacientami, ktorí boli liečení metotrexátom a placebom. Po 12 mesiacoch 61 % (148/242) pacientov liečených abataceptom a metotrexátom a 53 % (128/424) pacientov liečených metotrexátom a placebom nemalo žiadnu progresiu ($TSS \leq 0$). Progresia štrukturálneho poškodenia bola nižšia u pacientov užívajúcich pokračujúcu liečbu abataceptom a metotrexátom (počas 24 mesiacov) v porovnaní s pacientmi, ktorí najskôr užívali metotrexát a placebo (počas 12 mesiacov) a boli preradení k abataceptu a metotrexátu počas ďalších 12 mesiacov. Spomedzi pacientov, ktorí boli zaradení do otvorenej 12 mesačnej fázy, 59 % (125/213) tých, ktorí pokračovali v užívaní abataceptu a metotrexátu a 48 % (92/192) pacientov, ktorí najskôr užívali metotrexát a potom prešli na kombináciu s abataceptom, nemalo žiadnu progresiu.

V štúdiu SC-III sa štrukturálne poškodenie kĺbu hodnotilo pomocou NMR. Skupina abatacept + MTX mala menej progresívne štrukturálne poškodenie v porovnaní so skupinou s MTX pomocou vyjadrenia priemerného rozdielu liečby v skupine s abataceptom + MTX oproti skupine s MTX (tabuľka 6).

Tabuľka 6: NMR hodnotenie štrukturálnych a zápalových zmien v štúdiu SC-III

Priemerný rozdiel liečby medzi s.c. podávaným abataceptom + MTX oproti MTX po 12 mesiacoch (95 % CI)*

Skóre erózie NMR	-1,22 (-2,20; -0,25)
Skóre Osteitídy/Edému kosti NMR	-1,43 (-2,68; -0,18)
Skóre synovitídy NMR	-1,60 (-2,42; -0,78)

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

Odpoveď podľa fyzických funkcií

Zlepšenie fyzických funkcií sa meralo pomocou dotazníka na hodnotenie zdravia podľa indexu invalidity (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) v štúdiách II, III, IV, V a VI a modifikovaného HAQ-DI v štúdiu I. Výsledky zo štúdií II, III a VI sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Zlepšenie fyzických funkcií v kontrolovaných skúšaníach

	Bez predchádzajúcej liečby metotrexátom		Nedostatočná odpoveď na metotrexát		Nedostatočná odpoveď na inhibítor TNF	
	Štúdia VI		Štúdia II		Štúdia III	
	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARD ^b	Placebo +DMARD ^b
Index invalidity podľa HAQ ^c						
Východisková hodnota (priemerná)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Priemerné zlepšenie od východiskovej hodnoty						
6. mesiac	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. mesiac	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Podiel pacientov s klinicky významným zlepšením ^d						
6. mesiac	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
12. mesiac	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatacept oproti placebo.

† p < 0,05, abatacept a MTX oproti MTS a placebo

^a Fixná dávka rovnajúca sa približne 10 mg/kg (pozri časť 4.2).

^b Súbežne používané DMARD zahŕňali jedno alebo viaceré z nasledujúcich liečiv: metotrexát, chlorochín/hydroxychlorochín, sulfasalazín, leflunomid, azatioprin, zlato a anakinru.

^c Dotazník na hodnotenie zdravia; 0 = najlepšie, 3 = najhoršie; 20 otázok; 8 kategórií: obliekanie a starostlivosť o výzor, vstávanie, jedenie, chôdza, hygiena, schopnosť dosiahnuť na predmety, schopnosť uchopiť predmety a činnosti.

^d Zníženie v HAQ-DI o ≥ 0,3 jednotiek od východiskovej hodnoty.

^e Po 6 mesiacoch dostali pacienti možnosť zaradenia do otvorenej štúdie.

V štúdií II si medzi pacientmi s klinicky významným zlepšením v 12. mesiaci 88 % udržalo odpoveď v 18. mesiaci a 85 % si udržalo odpoveď v 24. mesiaci. Počas otvorených fáz štúdií I, II, III a VI sa zlepšenie vo fyzických funkciách udržalo počas 7 rokov (štúdia I), 5 rokov (štúdia II), 5 rokov (štúdia III) a 2 rokov (štúdia VI).

V štúdií SC-III bol podiel jedincov s HAQ odpoveďou meranou podľa klinicky významného zlepšenia fyzických funkcií (pokles skóre HAQ-D1 o $> 0,3$ z východiskového stavu) vyšší v skupine s abataceptom + MTX oproti skupine s MTX po 12. mesiaci (65,5 % oproti 44,0 %, v uvedenom poradí; rozdiel liečby oproti skupine s MTX 21,6 % [95 % CI: 8,3; 34,9]).

Zdravotné výsledky a kvalita života súvisiaca so zdravím

Kvalita života súvisiaca so zdravím sa hodnotila pomocou SF-36 (skrátenej formy dotazníka) po 6 mesiacoch v štúdiách I, II a III a po 12 mesiacoch v štúdiách I a II. V týchto štúdiách sa v skupine s abataceptom v porovnaní so skupinou s placebom pozorovalo klinicky a štatisticky významné zlepšenie vo všetkých 8 oblastiach SF-36 (4 oblasti fyzického zdravia: fyzické funkcie, obmedzenia kvôli fyzickým problémom, telesná bolesť, celkové zdravie; a 4 oblasti duševného zdravia: vitalita, sociálne funkcie, obmedzenia kvôli emocionálnym problémom, duševné zdravie), ako aj v súhrne zložiek fyzického zdravia (Physical Component Summary, PCS) a v súhrne zložiek duševného zdravia (Mental Component Summary, MCS). V štúdií VI sa zlepšenie pozorovalo u oboch PCS a MCS počas 12 mesiacov v skupine abataceptu a metotrexátu v porovnaní so skupinou metotrexát a placebo a udržalo sa počas 2 rokov.

Štúdia VII: Bezpečnosť abataceptu u pacientov s alebo bez úspechu liečby predchádzajúcim inhibítorom TNF

Fáza otvorenej štúdie s abataceptom v pozadí nebiologických DMARD prebiehala u pacientov s aktívnou formou RA, ktorí adekvátne neodpovedali na predchádzajúcu (neúspech počas najmenej 2 mesiacov; $n = 449$) alebo súčasnú liečbu (žiadne obdobie zlyhania; $n = 597$) inhibítorom TNF (štúdia VII). Základný výsledok, výskyt nežiaducich účinkov, závažných nežiaducich účinkov a prerušenie liečby kvôli nežiaducim účinkom v priebehu 6 mesiacov liečby, boli podobné u tých, ktorí užívali inhibítor TNF pred alebo súčasne pri zaradení do štúdie, ako bol výskyt závažných infekcií.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u dospelých so psoriatickou artritídou

Účinnosť a bezpečnosť abataceptu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach (štúdie PsA-I a PsA-II) s dospelými pacientmi vo veku 18 rokov a staršími. Pacienti mali aktívnu PsA (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 bolestivé kĺby) napriek predchádzajúcej liečbe terapiou DMARD a mali jednu zdokumentovanú psoriatickú kožnú léziu s minimálnym priemerom 2 cm.

V štúdií PsA-I dostalo 170 pacientov intravenózne (i.v.) placebo alebo abatacept na 1., 15. 29. deň a potom každých 28 dní spôsobom dvojitého zaslepenia počas 24 týždňov, po ktorých nasledovala otvorená fáza abataceptom v dávke 10 mg/kg intravenózne každých 28 dní. Pacienti boli randomizovaní na podávanie placebo alebo abataceptu v dávke 3 mg/kg, 10 mg/kg alebo dve dávky 30 mg/kg, po ktorých nasledovala dávka 10 mg/kg, bez možnosti vystúpenia počas 24 týždňov, po ktorých nasledovala otvorená fáza abataceptom v dávke 10 mg/kg mesačne intravenózne každý mesiac. Pacientom bolo počas skúšania umožnené súbežne užívať stabilné dávky metotrexátu, nízke dávky kortikosteroidov (zodpovedajúce ≤ 10 mg prednizónu) a/alebo NSAID.

V štúdií PsA-II bolo randomizovaných v pomere 1 : 1 424 pacientov na subkutánne podávanie spôsobom dvojito zaslepenia týždenných dávok placebo alebo abataceptu 125 mg bez nasycovacej dávky počas 24 týždňov, po ktorých nasledovala otvorená fáza abataceptom v dávke 125 mg subkutánne týždenne. Pacientom bolo počas skúšania umožnené súbežne užívať stabilné dávky metotrexátu, sulfasalazínu, leflunomidu, hydroxychlorochínu, nízke dávky kortikosteroidov (zodpovedajúce ≤ 10 mg prednizónu) a/alebo NSAID. Pacienti, ktorí nedosiahli minimálne 20 %

zlepšenie od východiskového stavu v ich opuchu a bolesti kĺbu počítanom v 16. týždni boli vyradení z otvorenej fázy abataceptom v dávke 125 mg subkutánne týždenne.

Primárnym koncovým ukazovateľom oboch štúdií PsA-I a PsA-II bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 24. týždni (169. deň).

Klinická odpoveď

Prejavy a symptómy

Percento pacientov, ktorí dosiahli odpovede ACR 20, 50 alebo 70 pri odporúčanej dávke abataceptu v štúdiách PsA-I (10 mg/kg intravenózne) a PsA-II (125 mg subkutánne) sú uvedené nižšie v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Podiel pacientov s odpoveďami ACR v 24. týždni v štúdiách PsA-I a PsA-II

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

* p < 0,05 oproti placebo, p hodnoty sa nehodnotili pre ACR 50 a ACR 70.

^a 37 % pacientov sa predtým liečilo inhibítorom TNF.

^b 61 % pacientov sa predtým liečilo inhibítorom TNF.

^c Pacienti, ktorí mali nižšie ako 20 % zlepšenie v bolesti alebo opuchu kĺbu počítané v 16. týždni dosiahli kritérium na vyradenie a boli považovaní za nereagujúcich na liečbu.

Signifikantne vyšší podiel pacientov dosiahol odpoveď ACR 20 po intravenózne liečbe abataceptom v dávke 10 mg/kg v PsA-I alebo po subkutánnom podávaní dávky 125 mg v PsA-II v porovnaní s placebo v 24. týždni vo všetkých populáciách štúdie. V oboch štúdiách sa pozorovali vyššie odpovede ACR 20 po abatacepte voči placebo bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu inhibítorom TNF. V menšej štúdií PsA-I boli odpovede ACR 20 po intravenóznom podávaní abataceptu v dávke 10 mg/kg oproti placebo u pacientov, ktorí sa predtým neliečili inhibítorom TNF 55,6 % voči 20,0 %, v uvedenom poradí, a u pacientov, ktorí sa predtým liečili inhibítorom TNF boli 30,8 % voči 16,7 %, v uvedenom poradí. V štúdií PsA-II boli odpovede ACR 20 po subkutánnom podávaní abataceptu v dávke 125 mg oproti placebo u pacientov, ktorí sa predtým neliečili inhibítorom TNF 44,0 % oproti 22,2 %, v uvedenom poradí (21,9 [8,3; 35,6], odhadovaný rozdiel [95 % CI]) a u pacientov, ktorí sa predtým liečili inhibítorom TNF boli 36,4 % oproti 22,3 %, v uvedenom poradí (14,0 [3,3; 24,8], odhadovaný rozdiel [95 % CI]).

Vyššie odpovede ACR 20 sa pozorovali v štúdií PsA-II po subkutánnej dávke abataceptu 125 mg voči placebo bez ohľadu na súbežnú nebiologickú liečbu DMARD. Odpovede ACR 20 boli po subkutánnej dávke abataceptu 125 mg oproti placebo u pacientov, ktorí neužívali nebiologickú liečbu DMARD 27,3 % voči 12,1 %, v uvedenom poradí, (15,15 [1,83; 28,47], odhadovaný rozdiel [95 % CI]) a u pacientov, ktorí užívali nebiologickú DMARD boli 44,9 % oproti 26,9 %, v uvedenom poradí, (18,00 [7,20; 28,81], odhadovaný rozdiel [95 % CI]). V štúdiách PsA-I a PsA-II sa zachovali klinické odpovede alebo pokračovalo zlepšenie až do jedného roka.

Štruktúrna odpoveď

V štúdií PsA-II bol podiel pacientov bez röntgenografickej progresie (≤ 0 zmena od východiskového stavu) v celkovom PsA modifikovanom röntgenovom skóre podľa Sharp-van der Heijde (SHS) v 24. týždni vyšší po subkutánnej dávke abataceptu 125 mg (42,7 %) než po placebe (32,7 %) (10,0 [1,0; 19,1] odhadovaný rozdiel [95 % CI]).

Odpoveď podľa fyzickej funkcie

V štúdií PsA-I bol v 24. týždni podiel pacientov s $\geq 0,30$ znížením skóre HAQ-DI od východiskového stavu 45,0 % po intravenóznom podávaní abataceptu oproti 19,0 % po placebe (26,1 [6,8; 45,5] odhadovaný rozdiel [95 % CI]). V štúdií PsA-II bol podiel pacientov s minimálne $\geq 0,35$ znížením skóre HAQ-DI od východiskového stavu 31,0 % po abatacepte voči 23,7 % po placebe (7,2 [-1,1; 15,6] odhadovaný rozdiel [95 % CI]). V oboch štúdiách PsA-I a PsA-II sa pri pokračovaní liečby abataceptom až do 1 roka zachovalo zlepšenie v skóre HAQ-DI alebo sa zlepšilo.

V skóre PASI neboli zaznamenané žiadne významné zmeny po liečbe abataceptom v priebehu 24-týždňového obdobia dvojitého zaslepenia. Pacienti zaradení do oboch štúdií PsA mali miernu až stredne závažnú psoriázu s mediánom skóre PASI 8,6 v PsA-I a 4,5 v PsA-II. V štúdií PsA-I bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 50 28,6 % po abatacepte voči 14,3 % po placebe (14,3 [-15,3; 43,9] odhadovaný rozdiel [95 % CI]) a podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75 bol 14,3 % po abatacepte voči 4,8 % po placebe (9,5 [-13,0; 32,0] odhadovaný rozdiel [95 % CI]). V štúdií PsA-II bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 50 26,7 % po abatacepte voči 19,6 % po placebe (7,3 [-2,2; 16,7] odhadovaný rozdiel [95 % CI]) a podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75 bol 16,4 % po abatacepte voči 10,1 % po placebe (6,4 [-1,3; 14,1], odhadovaný rozdiel [95 % CI]).

Pediatrická populácia s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Zaradené boli deti a dospelajúci so stredne závažnou až závažnou aktívnou pJIA vo veku 6 až 17 rokov s nedostatočnou odpoveďou alebo intoleranciou minimálne jedného DMARD, medzi ktoré mohli patriť biologické liečivá. Bezpečnosť a účinnosť intravenózne podávaného abataceptu sa hodnotila v štúdií pozostávajúcej z troch častí. Fáza A bola 4-mesačná, nezaslepená, úvodná navrhnutá tak, aby indukovala ACR Pedi 30 odpoveď. Pacienti, ktorí dosiahli minimálne ACR Pedi 30 odpoveď na konci fázy A, boli randomizovaní do dvojito-zaslepenej fázy vysadenia (fáza B) a dostávali buď abatacept alebo placebo po dobu 6 mesiacov alebo až kým neprepuklo ochorenie pJIA, ako je definované v štúdií. Pokiaľ pacienti neukončili štúdiu z dôvodov bezpečnosti, všetkým pacientom, ktorí dokončili štúdiu alebo u nich prepuklo ochorenie počas fázy B alebo neodpovedali vo fáze A, bol ponúknutý vstup do fázy C, nezaslepeného rozšírenia, ktoré hodnotilo dlhodobú bezpečnosť a účinnosť.

Vo fáze A dostávali všetci pacienti 10 mg/kg abataceptu 1., 15., 29., 57. a 85. deň a hodnotili sa na 113. deň. V priebehu fázy A užívalo 74 % metotrexát (priemerná dávka na začiatku štúdie 13,2 mg/m²/týždeň) a tak 26 % pacientov bolo liečených abataceptom v monoterapii vo fáze A. 57 (30 %) zo 190 pacientov zaradených do štúdie bolo predtým liečených liečbou inhibítormi TNF.

Pacienti, ktorí dosiahli ACR Pedi 30 odpoveď, boli na konci fázy A randomizovaní do fázy B, dvojito-zaslepenej fázy vysadenia, aby dostávali buď abatacept alebo placebo po dobu 6 mesiacov alebo až do prepuknutia JIA.

Prepuknutie sa definovalo ako:

- ≥ 30 % zhoršenie minimálne 3 zo 6 kľúčových premenných pJIA
- ≥ 30 % zlepšenie u nie viac ako 1 zo 6 kľúčových premenných pJIA
- ≥ 2 cm (pravdepodobne až do 10 cm) zhoršenie musí byť prítomné, ak bolo na definovanie prepuknutia použité lekárske alebo materské globálne hodnotenie
- zhoršenie u ≥ 2 kĺbov musí byť prítomné, ak sa na definovanie prepuknutia použil počet aktívnych kĺbov alebo kĺbov s obmedzeným pohybom

Pacienti zaradení do štúdie mali v priemere 12,4 rokov s priemerným trvaním ochorenia 4,4 rokov. Mali aktívne ochorenie s východiskovým priemerným počtom aktívnych kĺbov 16 a s priemerným počtom kĺbov so stratou pohybu 16; a zvýšené hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP) (priemer 3,2 mg/dl) a ESR (priemer 32 mm/h). Ich subtypy pJIA pri nástupe ochorenia boli: oligoartikulárny (16 %), polyartikulárny (64 %; 20 % z celkového počtu bolo pozitívnych na reumatoidný faktor) a systémový (20 %).

Zo 190 zaradených pacientov dokončilo fázu A 170 pacientov, 65 % (123/190) dosiahlo ACR Pedi 30 odpoveď a 122 bolo randomizovaných do fázy B. Odpovede boli podobné u všetkých skúmaných podtypov pJIA a u pacientov liečených metotrexátom alebo neliečených metotrexátom. Zo 133 (70 %) pacientov bez predchádzajúcej liečby inhibítorom TNF dosiahlo 101 (76 %) pacientov minimálne ACR Pedi 30 odpoveď; z 57 pacientov predtým liečených inhibítorom TNF dosiahlo 22 (39 %) minimálne ACR Pedi 30 odpoveď.

Počas fázy B bol čas do prepuknutia ochorenia u pacientov randomizovaných na placebo významne kratší ako u pacientov randomizovaných na abatacept (primárny koncový ukazovateľ, $p = 0,0002$; log-rank test). Počas fázy B významne viac pacientov dostávajúci placebo (33/62; 53 %) ako pacientov liečených abataceptom (12/60; 20 %; chi-kvadrát $p < 0,001$). Riziko prepuknutia ochorenia u pacientov, ktorí pokračujú v liečbe abataceptom, bolo menšie ako jedna tretina hodnoty u pacientov, ktorí dostávali placebo (odhad pomeru rizika = 0,31; 95 % IS 0,16; 0,59).

Väčšina randomizovaných pacientov vo fáze B vstúpila do fázy C (58/60 pacientov liečených abataceptom vo fáze B; 59/62 pacientov dostávajúci placebo vo fáze B), pričom 36 zo 47 pacientov vo fáze A neodpovedalo na liečbu ($n = 153$ pacientov celkovo).

Miery odpovede na konci fázy A, na konci fázy B a po 5-ročnej expozícii vo fáze C sú zhrnuté v tabuľke 9:

Tabuľka 9: Podiel (%) pacientov s polyartikulárnou JIA s ACR odpoveďou alebo neaktívnym ochorením

	Koniec fázy A (113. deň)	Koniec fázy B ^a (169. deň)		Fáza C ^b (1 765. deň)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Abataceptová skupina vo fáze B	Placebová skupina vo fáze B	Pacienti bez odpovede vo fáze 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
Neaktívne ochorenie	Nehodnotené	31	10	52	33	31

^a 169. deň posledné dokumentované pozorovanie (Last Observation Carried Forward, LOCF) u pacientov liečených vo fáze C
^b Podľa pozorovania

Medzi pacientov, ktorí sa zúčastnili fázy C v 1 765. dni, patrilo 33 z 58 pacientov liečených abataceptom vo fáze B, 30 z 59 pacientov dostávajúci placebo vo fáze B a 13 z 36 pacientov bez odpovede na liečbu vo fáze A. Medián trvania liečby abataceptom vo fáze C bol 1 815 dní (rozmedzie 57 - 2 415 dní; takmer 61 mesiacov). Stodva (67 %) osôb bolo vo fáze C liečených abataceptom minimálne 1 080 dní (~ 36 mesiacov). Všetci pacienti absolvovali minimálne 4-mesačnú predchádzajúcu, nezaslepenú liečbu abataceptom vo fáze A.

U pacientov s pJIA sa abatacept skúmal aj so subkutánnou liekovou formou u detí a dospievajúcich so stredne závažnou až závažnou aktívnou pJIA vo veku 2 až 17 rokov s nedostatočnou odpoveďou alebo intoleranciou na minimálne jednu DMARD, medzi ktoré mohli patriť biologické liečivá. Bezpečnosť a účinnosť abataceptu v pokračujúcej štúdií SC boli zhodné s výsledkami pozorovanými po abatacepte v štúdií IV (pozri časť 5.1 SmPC lieku ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke kompletný opis štúdie a výsledky).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Reumatoidná artritída u dospelých

Po opakovaných intravenózných infúziách (v 1., 15., 30. deň a potom raz za 4 týždne) vykazovala farmakokinetika abataceptu u pacientov s reumatoidnou artritídou zvýšenia hodnôt C_{max} a AUC úmerné dávke v rozmedzí dávok od 2 mg/kg do 10 mg/kg. Pri dávke 10 mg/kg bol priemerný konečný polčas 13,1 dní, v rozmedzí od 8 do 25 dní. Priemerný distribučný objem (V_{ss}) bol 0,07 l/kg a bol v rozmedzí od 0,02 do 0,13 l/kg. Systémový klírens bol približne 0,22 ml/h/kg. Priemerná rovnovážna koncentrácia na konci dávkovacieho intervalu (trough) bola 25 µg/ml a priemerná C_{max} koncentrácia bola približne 290 µg/ml. Po pokračovaní opakovanej liečby 10 mg/kg v mesačných intervaloch u pacientov s reumatoidnou artritídou nedošlo k žiadnej systémovej kumulácii abataceptu.

Populačné farmakokinetické analýzy odhalili tendenciu k vyššiemu klírnsu abataceptu spojenú so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Vek a pohlavie (po úprave vzhľadom k telesnej hmotnosti) neovplyvnili klírens. Nezistilo sa, že metotrexát, NSAID, kortikosteroidy a inhibitory TNF ovplyvňujú klírens abataceptu. Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce vplyvy poruchy funkcie obličiek alebo pečene na farmakokinetiku abataceptu.

Psoriatická artritída u dospelých

V štúdií PsA-I boli pacienti randomizovaní na intravenózne podávanie placebo alebo abataceptu v dávke 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) alebo dve dávky 30 mg/kg, po ktorých nasledovala dávka 10 mg/kg (30/10 mg/kg) na 1., 15., 29. deň a potom každých 28 dní. V tejto štúdií boli koncentrácie abataceptu v rovnovážnom stave súvisiace s dávkou. Geometrický priemer (CV%) C_{min} na 169. deň bol 7,8 µg/ml (56,3 %) po režime liečby 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8 %) po 10/10 mg/kg a 26,6 µg/ml (39,0 %) po 30/10 mg/kg.

V štúdií PsA-II po týždennom subkutánnom podávaní abataceptu v dávke 125 mg sa dosiahol rovnovážny stav abataceptu na 57. deň s geometrickým priemerom (CV%) c_{min} v rozsahu od 22,3 (54,2 %) do 25,6 (47,7 %) µg/ml na 57. až 169. deň, v uvedenom poradí.

V súlade s výsledkami pozorovanými skoršie u pacientov s RA odhalila populačná farmakokinetická analýza pre abatacept u pacientov s PsA, že mali so zvyšovaním sa telesnej hmotnosti sklon ku vyššiemu klírnsu (l/h) abataceptu.

Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická analýza údajov o sérových koncentráciách abataceptu od pacientov s pJIA vo veku 6 až 17 rokov po intravenóznom podaní 10 mg/kg abataceptu odhalila, že odhadovaný klírens abataceptu po štandardizácii na východiskovú telesnú hmotnosť bol vyšší u pacientov s pJIA (0,4 ml/h/kg pre dieťa s telesnou hmotnosťou 40 kg) oproti dospelým pacientom s reumatoidnou artritídou. Typický odhad distribučného objemu bol 0,12 l/kg a eliminačného polčasu 11,4 dní pre dieťa s telesnou hmotnosťou 40 kg. V dôsledku klírnsu a distribučného objemu štandardizovaného na vyššiu telesnú hmotnosť u pacientov s pJIA boli predpokladané a pozorované systémove expozície abataceptu nižšie ako tie, ktoré boli pozorované u dospelých, pričom pozorované priemerné (rozmedzie) maximálne a minimálne koncentrácie boli 204 (66 až 595) µg/ml a 10,6 (0,15 až 44,2) µg/ml u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg a 229 (58 až 700) µg/ml a 13,1 (0,34 až 44,6) µg/ml u pacientov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo vyššou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pri používaní abataceptu v súbore štúdií *in vitro* sa nepozorovala mutagenita ani klastogenita. V štúdiu karcinogenity na myšiach došlo k zvýšenému výskytu malígnych lymfómov a nádorov prsných žliaz (u samíc). Zvýšený výskyt lymfómov a prsných nádorov pozorovaný u myší liečených abataceptom mohol súvisieť so zníženou kontrolou vírusu myšej leukémie (pokiaľ ide o lymfómy) a vírusu spôsobujúceho prsné nádory u myší (pokiaľ ide o prsné nádory), za prítomnosti dlhodobej imunomodulácie. V jednoročnej štúdiu toxicity u makakov sa abatacept nespájal so žiadnou významnou toxicitou. Reverzibilné farmakologické účinky pozostávali z minimálnych prechodných poklesov sérového IgG a minimálnej až závažnej lymfoidnej deplécie germinálnych centier v slezine a/alebo v lymfatických uzlinách. Počas trvania tejto štúdie sa nedokázal výskyt lymfómov alebo preneoplastických morfológických zmien, napriek prítomnosti vírusu, lymfokryptovírusu, o ktorom je známe, že spôsobuje takéto lézie u imunosuprimovaných opíc. Význam týchto zistení pre klinické použitie abataceptu nie je známy.

U potkanov nemal abatacept žiadne nežiaduce účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu. Uskutočnili sa štúdie embryofetálneho vývoja u myší, potkanov a králikov s abataceptom v dávkach až 20- až 30-násobne vyšších ako je dávka 10 mg/kg používaná u ľudí a nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky u mláďat. U potkanov a králikov bola expozícia abataceptu na základe AUC až 29-násobne vyššia ako expozícia dosiahnutá u ľudí po dávke 10 mg/kg. Dokázalo sa, že u potkanov a králikov abatacept prechádza placentou. V štúdiu pre- a postnatálneho vývoja s abataceptom u potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky u mláďat samíc, ktorým sa podával abatacept v dávkach až 45 mg/kg, čo na základe AUC predstavuje 3-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po dávke 10 mg/kg. Pri dávke 200 mg/kg, čo na základe AUC predstavuje 11-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po dávke 10 mg/kg, sa pozorovali obmedzené zmeny v imunitnej funkcii (9-násobné zvýšenie v priemernej protilátkovej odpovedi závislej od T-buniek u samičích mláďat a zápal štítnej žľazy u 1 samičieho mláďaťa z 10 samičích a 10 samičích mláďat hodnotených pri tejto dávke).

Neklinické štúdie dôležité pre používanie v pediatrickej populácii

Štúdie u potkanov vystavených abataceptu preukázali anomálie imunitného systému, vrátane nízkeho výskytu infekcií, ktoré spôsobujú úmrtie (juvenilných potkanov). Okrem toho zápal štítnej žľazy a pankreasu bol častejšie pozorovaný u oboch juvenilných aj dospelých potkanov vystavených abataceptu. Dospievajúce potkany sa zdali byť viac citlivé na lymfocytický zápal štítnej žľazy. Štúdie u dospelých myší a opíc nepreukázali podobné zistenia. Je pravdepodobné, že zvýšená náchylnosť k oportúnnym infekciám pozorovaná u juvenilných potkanov súvisela s expozíciou abataceptu pred rozvojom pamäťových odpovedí. Význam týchto výsledkov pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Maltóza
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi. ORENCIA sa nemá podávať infúziou súbežne s inými liekmi v rovnakej intravenózne linke.

ORENCIA sa NEMÁ používať so silikonizovanými injekčnými striekačkami (pozri časť 6.6).

6.3 Čas použiteľnosti

Zatvorená injekčná liekovka

3 roky

Po rekonštitúcii

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 2°C - 8°C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok nariediť okamžite.

Po nariadení

Po okamžitom nariadení rekonštituovaného roztoku sa chemická a fyzikálna stabilita nariadeného infúzneho roztoku pri používaní preukázala počas 24 hodín pri teplote 2°C - 8°C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka (15 ml sklo typu 1) so zátkou (halobutylkaučuk) a vyklápacie viečko (hliník).

Balenie s 1 injekčnou liekovkou a 1 injekčnou striekačkou bez obsahu silikónu (polyetylén), a multibalenia obsahujúce 2 alebo 3 injekčné liekovky a 2 alebo 3 injekčné striekačky bez obsahu silikónu (2 alebo 3 balenia po 1).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia a nariadenie sa majú vykonať v súlade s pravidlami správnej praxe, hlavne pokiaľ ide o aseptu.

Rekonštitúcia

1. Určíte dávku a potrebný počet injekčných liekoviek ORENCIE (pozri časť 4.2).
2. Za aseptických podmienok rekonštituujte obsah každej injekčnej liekovky 10 ml vody na injekciu s použitím **jednorazovej injekčnej striekačky bez obsahu silikónu poskytnutej spolu s každou injekčnou liekovkou** (pozri časť 6.2) a ihly veľkosti 18-21.
 - Odstráňte vyklápacie viečko z injekčnej liekovky a jej vrch utrite tampónom napusteným alkoholom.
 - Vpichnete ihlu injekčnej striekačky do injekčnej liekovky cez stred gumovej zátky a prúd vody na injekciu nasmerujte na sklenenú stenu injekčnej liekovky.
 - Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak v nej nie je vákuum.
 - Po vstreknutí 10 ml vody na injekciu do injekčnej liekovky odstráňte injekčnú striekačku a ihlu.
 - Aby sa minimalizovalo spenenie roztokov ORENCIE, krúživým pohybom jemne rozvírte obsah injekčnej liekovky, až kým sa úplne nerozpustí. **Nepretrepte.** Zabráňte dlhotrvajúcemu alebo silnému miešaniu.

- Po úplnom rozpustení prášku sa má injekčná liekovka odvzdušniť ihlou, aby sa rozptýlila všetka pena, ktorá môže byť v roztoku.
- Po rekonštitúcii má byť roztok číry a bezfarebný až svetložltý. Nepoužívajte roztok, ak sú v ňom nepriehľadné častice, ak došlo k zmene jeho farby alebo ak sú v ňom iné cudzorodé častice.

Nariadenie

- Okamžite po rekonštitúcii sa koncentrát musí ďalej nariediť na 100 ml injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%).
 - Zo 100 ml infúzneho vaku alebo fľaše odoberte objem injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%), ktorý je rovnaký ako rekonštituovaný objem liekoviek.
 - Pomaly pridajte rekonštituovaný roztok ORENCIE z každej injekčnej liekovky do infúzneho vaku alebo fľaše s použitím tej istej **jednorazovej injekčnej striekačky bez obsahu silikónu poskytnutej spolu s každou injekčnou liekovkou.**
 - Jemne premiešajte. Finálna koncentrácia abataceptu vo vaku alebo vo fľaši bude závisieť od množstva pridaného liečiva, ale nebude vyššia ako 10 mg/ml.
 - Všetok nespotrebovaný roztok v injekčných liekovkách má byť okamžite zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.
- Keď sa rekonštitúcia a nariadenie vykonáva za aseptických podmienok, infúzny roztok ORENCIE sa môže použiť okamžite alebo v priebehu 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. Pred podaním sa má roztok ORENCIE opticky skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu farby. Ak spozorujete nejaké cudzorodé častice alebo zmenu farby, roztok zlikvidujte.
 - Neuchovávajte nespotrebovanú časť infúzneho roztoku na ďalšie použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/07/389/001-003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. mája 2007
 Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. mája 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
ORENCIA 87,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ORENCIA 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg abataceptu v 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 87,5 mg abataceptu v 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 125 mg abataceptu v jednom ml.

Abatacept je fúzny proteín vytvorený technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Roztok je číry, bezfarebný až svetložltý s pH 6,8 až 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

ORENCIA v kombinácii s metotrexátom je indikovaná na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých pacientov, ktorí neprimerane odpovedali na predchádzajúcu liečbu jedným alebo viacerými antireumatikami modifikujúcimi ochorenie (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) vrátane metotrexátu (MTX) alebo inhibítora tumor nekrotizujúceho faktora alfa-(TNF).
- liečbu stredne ťažkej až veľmi aktívnej a progresívnej choroby u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí neboli predtým liečení metotrexátom.

Počas kombinovanej liečby abataceptom a metotrexátom sa preukázalo spomalenie progresie poškodenia kĺbov a zlepšenie fyzických funkcií.

Psoriatická artritída

ORENCIA, samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaná dospelým pacientom na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy (PsA), keď bola odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD vrátane MTX nedostatočná a u ktorých sa nevyžaduje dodatočná systémová liečba psoriatických kožných lézií.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

ORENCIA v kombinácii s metotrexátom je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy (pJIA) u pediatrických pacientov vo veku 2 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD.

ORENCIA sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie na metotrexát alebo ak liečba metotrexátom nie je vhodná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Liečbu majú začať a viesť odborní lekári so skúsenosťami v diagnostikovaní a liečbe reumatoidnej artritídy.

Ak v priebehu 6 mesiacov liečby nedôjde k odpovedi na abatacept, je potrebné znova zvážiť pokračovanie liečby (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Dospelí

Podanie ORENCIE subkutánne (s.c.) možno začať s bolusovou dávkou alebo bez intravenózne (i.v.) bolusovej dávky. ORENCIA sa má podávať s.c. jedenkrát týždenne v dávke 125 mg abataceptu subkutánnou injekciou bez ohľadu na telesnú hmotnosť (pozri časť 5.1). Ak sa na začiatku liečby jednorazovo podá i.v. infúzia (i.v. bolusová dávka pred s.c. podaním) prvá 125 mg subkutánná dávka abataceptu sa má podať v priebehu jedného dňa po i.v. infúzii, po ktorej budú nasledovať 125 mg subkutánne injekcie abataceptu jedenkrát týždenne (dávkovanie intravenózne bolusovej dávky si, prosím, pozrite v časti 4.2 ORENCIA 250 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok).

U pacientov, ktorí sa prestavujú z intravenózne liečby abataceptom na subkutánne podávanie sa má prvá subkutánná dávka podať namiesto nasledujúcej plánovanej intravenózne dávky.

Nie je potrebná žiadna úprava dávky, keď sa používa v kombinácii s inými DMARD, kortikosteroidmi, salicylátmi, nesteroidnými protizápalovými liečivami (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) alebo analgetikami.

Psoriatická artritída

Dospelí

ORENCIA sa má podávať subkutánnou (s.c.) injekciou jedenkrát týždenne v dávke 125 mg bez potreby intravenózne (i.v.) nasycovacej dávky.

U pacientov, ktorí sa prestavujú z intravenózne liečby ORENCIOU na subkutánne podávanie sa má prvá subkutánná dávka podať namiesto nasledujúcej plánovanej intravenózne dávky.

Pediatrická populácia

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Odporúčaná týždenná dávka ORENCIE injekčného roztoku naplneného v injekčnej striekačke pre pacientov vo veku 2 až 17 rokov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou sa má začať bez intravenózne nasycovacej dávky a má sa podávať s použitím dávkovania založenom na rozsahu telesnej hmotnosti podľa upresnenia v tabuľke nižšie:

Tabuľka 1: Týždenná dávka ORENCIE

Telesná hmotnosť pacienta	Dávka
10 kg až menej ako 25 kg	50 mg
25 kg až menej ako 50 kg	87,5 mg
50 kg alebo viac	125 mg

U pacientov, ktorí sa prestavujú z intravenózneho liečby abataceptom na subkutánne podávanie sa má prvá subkutánna dávka podať namiesto nasledujúcej plánovanej intravenózneho dávky.

Na liečbu pJIA je pre pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších dostupná ORENCIA prášok na koncentrát na infúzny roztok na intravenózne podávanie (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku ORENCIA prášok na koncentrát na infúzny roztok).

Vynechanie dávky

Pacient/pacientka má byť poučený/poučená o tom, že ak vynechá injekciu abataceptu do troch dní od plánovaného termínu má ju dostať bezodkladne, aby zostal/zostala v pôvodnom týždennom pláne. Pacient/pacientka má byť poučený/poučená o tom, že ak je dávka vynechaná dlhšie ako tri dni, ďalšia dávka bude podaná na základe lekárskeho rozhodnutia (stav pacienta, stav ochorenia, atď).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek a pečene

V týchto populáciách pacientov sa ORENCIA neskúmala. Nie je možné stanoviť odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ORENCIE u detí vo veku do 2 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

U detí vo veku do dvoch rokov nie je opodstatnené použitie ORENCIE.

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

ORENCIA je určená na užívanie pod vedením zdravotníckeho pracovníka. Po riadnom zaškolení v technike podania subkutánnej injekcie si pacient alebo opatrovatel' môže podať injekciu ORENCIE, ak lekár/zdravotnícky pracovník rozhodne, že je to vhodné.

Celkový obsah naplnenej injekčnej striekačky sa má podať len subkutánnou injekciou. Miesta vpichu sa majú striedať, injekcie sa nesmú nikdy podať do miest kde je koža precitlivená, poranená, červená alebo tvrdá.

Všeobecné pokyny na prípravu a podanie ORENCIE v naplnenej injekčnej striekačke sa nachádzajú v Písomnej informácii pre používateľa v „Dôležitých pokynoch na používanie“.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ťažké a nekontrolované infekcie, ako sú sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kombinácia s inhibítormi TNF

Skúsenosti s použitím abataceptu v kombinácii s inhibítormi TNF sú obmedzené (pozri časť 5.1). V placebom kontrolovaných klinických štúdiách, v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF a placebom, došlo u pacientov, ktorí dostávali kombináciu inhibítorov TNF s abataceptom k zvýšeniu celkového výskytu infekcií a závažných infekcií (pozri časť 4.5). Neodporúča sa používať abatacept v kombinácii s inhibítormi TNF.

Počas prechodu z liečby inhibítorom TNF na liečbu ORENCIOU majú byť pacienti sledovaní kvôli príznakom infekcie (pozri časť 5.1, štúdia VII).

Alergické reakcie

Pri podávaní abataceptu v klinických štúdiách, v ktorých sa nevyžadovalo predliečenie pacientov, aby sa zabránilo vzniku alergických reakcií, boli alergické reakcie hlásené menej často (pozri časť 4.8). Po prvej infúzii sa môže vyskytnúť anafylaxia alebo anafylaktoidné reakcie a môžu byť život ohrozujúce. Po uvedení lieku na trh sa po prvej infúzii ORENCIE hlásil prípad fatálnej anafylaxie. Ak dôjde k akejkoľvek závažnej alergickej alebo anafylaktickej reakcii, intravenózna alebo subkutánna liečba ORENCIOU sa má okamžite prerušiť a má sa začať vhodná liečba, a použitie ORENCIE sa má natrvalo ukončiť (pozri časť 4.8).

Účinky na imunitný systém

Lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, vrátane ORENCIE, môžu ovplyvniť obranné mechanizmy hostiteľa voči infekciám a malignitám a ovplyvniť odpovede na očkovanie.

Súbežné podanie ORENCIE s biologickými imunopresívnymi alebo imunomodulačnými látkami by mohlo posilniť účinky abataceptu na imunitný systém (pozri časť 4.5).

Infekcie

Pri použití abataceptu boli hlásené závažné infekcie, vrátane sepsy a pneumónie (pozri časť 4.8). Niektoré z týchto infekcií boli fatálne. Veľa ťažkých infekcií sa vyskytlo u pacientov podrobujúcich sa sprievodnej imunopresívnej liečbe, ktorá ich môže predisponovať k infekciám, okrem ich základného ochorenia. Liečba ORENCIOU sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami až dovtedy, kým infekcie nebudú zvládnuté. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia ORENCIE u pacientov s anamnézou recidivujúcich infekcií alebo základných ochorení, ktoré ich môžu predisponovať k infekciám. Pacienti, u ktorých počas podstupovania liečby ORENCIOU vznikne nová infekcia, majú byť pozorne sledovaní. Podávanie ORENCIE sa má prerušiť, ak u pacienta vznikne závažná infekcia.

V pivotných placebom kontrolovaných štúdiách sa nepozoroval zvýšený výskyt tuberkulózy; všetci pacienti, ktorí dostali ORENCIU, však boli vyšetrení na tuberkulózu. Bezpečnosť ORENCIE u jedincov s latentnou tuberkulózou nie je známa. U pacientov, ktorí dostali ORENCIU, sú hlásenia o tuberkulóze (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť pred začiatkom liečby ORENCIOU vyšetrení na latentnú tuberkulózu. Majú sa zohľadniť aj dostupné medicínske odporúčania.

Liečba antireumatikami sa spája s reaktiváciou hepatitídy B. Pred začiatkom liečby ORENCIOU sa preto má v súlade s publikovanými odporúčaniami vykonať vyšetrenie na vírusovú hepatitídu.

Liečba imunopresívami, ako je ORENCIA, môže súvisieť s progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou (PML). Ak sa počas liečby ORENCIOU objavia neurologické symptómy svedčiace o PML, liečba ORENCIOU sa má ukončiť a majú sa zaviesť vhodné diagnostické opatrenia.

Malignity

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bola frekvencia malignít u pacientov liečených abataceptom 1,2 % a u pacientov liečených placebom 0,9 % (pozri časť 4.8). Do týchto klinických štúdií neboli zaradení pacienti so známymi malignitami. V štúdiách karcinogenity na myšiach sa pozoroval zvýšený výskyt lymfómov a prsných nádorov. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy (pozri časť 5.3). Možná úloha abataceptu pri rozvoji malignít, vrátane lymfómov, u ľudí nie je známa. U pacientov, ktorí dostali ORENCIU sú hlásenia o nemelanómových karcinómoch kože (pozri časť 4.8). U všetkých pacientov, obzvlášť u tých, ktorí majú rizikové faktory karcinómu kože sa odporúča pravidelné vyšetrenie kože.

Očkovania

Pacienti, ktorí sa liečia ORENCIU môžu súbežne dostať vakcíny, s výnimkou živých očkovacích látok. Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súbežne s abataceptom alebo v priebehu 3 mesiacov po jeho vysadení. Lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, vrátane abataceptu, môžu utlmiť účinnosť niektorých imunizácií (pozri časť 4.5).

Starší pacienti

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách dostávalo abatacept intravenózne celkovo 404 pacientov vo veku 65 a viac rokov, vrátane 67 pacientov vo veku 75 a viac rokov. Celkovo 270 pacientov vo veku 65 rokov a starších, vrátane 46 pacientov vo veku 75 rokov a starších, dostávalo v kontrolovaných klinických štúdiách abatacept subkutánne. Frekvencie výskytu závažných infekcií a malignít v porovnaní s placebom boli u pacientov nad 65 rokov, liečených intravenóznym abataceptom, vyššie ako u pacientov mladších ako 65 rokov. Vzhľadom ku všeobecne vyššiemu výskytu infekcií a malignít u starších osôb je pri liečbe starších osôb potrebná opatrnosť (pozri časť 4.8).

Autoimúnne procesy

Existuje teoretická obava, že liečba abataceptom by mohla zvýšiť riziko vzniku autoimúnnych procesov u dospelých, napríklad zhoršenie sklerózy multiplex. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách liečba abataceptom oproti liečbe placebom nevedla ku zvýšenej tvorbe autoprotilátok, ako sú antinukleárne a anti-dsDNA protilátky (pozri časti 4.8 a 5.3).

Pacienti na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v naplnenej injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácia s inhibítormi TNF

Skúsenosti s použitím abataceptu v kombinácii s inhibítormi TNF sú obmedzené (pozri časť 5.1). Hoci inhibítory TNF neovplyvnili klírens abataceptu, v placebom kontrolovaných štúdiách došlo u pacientov, ktorí dostávali súbežnú liečbu abataceptom a inhibítormi TNF, k väčšiemu počtu infekcií a závažných infekcií ako u pacientov liečených len inhibítormi TNF. Z tohto dôvodu sa súbežná liečba abataceptom a inhibítormi TNF neodporúča.

Kombinácia s inými liekmi

Populačné farmakokinetické analýzy nezistili žiadny účinok metotrexátu, NSAID a kortikosteroidov na klírens abataceptu (pozri časť 5.2).

Pri používaní abataceptu v kombinácii so sulfasalazínom, hydroxychlorochínom alebo leflunomidom sa nezistili žiadne významné problémy súvisiace s bezpečnosťou.

Kombinácia s inými liekmi, ktoré ovplyvňujú imunitný systém a s očkovaniami

Súbežné podanie abataceptu s biologickými imunosupresívnymi alebo imunomodulačnými látkami by mohlo posilniť účinky abataceptu na imunitný systém. Nie sú dostatočné údaje umožňujúce zhodnotenie bezpečnosti a účinnosti abataceptu v kombinácii s anakinrou alebo rituximabom (pozri časť 4.4).

Očkovania

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súbežne s abataceptom alebo v priebehu 3 mesiacov po jeho vysadení. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie z osôb dostávajúcich živé očkovacie látky na pacientov dostávajúcich abatacept. Lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém vrátane abataceptu, môžu utlmiť účinnosť niektorých imunizácií (pozri časti 4.4 a 4.6).

Výskumné štúdie na posúdenie účinku abataceptu v odpovedi na tvorbu protilátok po vakcinácii u zdravých jedincov, ako aj odpoveď na tvorbu protilátok proti chrípke a na vakcíny proti pneumokokom u pacientov s reumatoidnou artritídou naznačili, že abatacept môže utlmiť účinnosť imunitnej odpovede, no významne neinhibuje schopnosť vytvárať klinicky významnú alebo pozitívnu imunitnú odpoveď.

Abatacept sa skúmal v otvorenej štúdii s pacientmi s reumatoidnou artritídou, ktorým sa podala 23-valentná vakcína proti pneumokokom. Po očkovaní proti pneumokokom bolo 62 zo 112 pacientov liečených abataceptom schopných reagovať adekvátnou imunitnou odpoveďou s minimálne 2-násobným zvýšením titrov protilátok na vakcínu proti pneumokokovým polysacharidom.

Abatacept sa skúmal aj v otvorenej štúdii s pacientmi s reumatoidnou artritídou, ktorým sa podala trivalentná vakcína proti vírusu sezónnej chrípky. Po očkovaní proti chrípke bolo 73 zo 119 pacientov liečených abataceptom bez hladín ochranných protilátok na začiatku schopných reagovať adekvátnou imunitnou odpoveďou s minimálne 4-násobným zvýšením titrov protilátok na trivalentnú vakcínu proti chrípke.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita a ženy v reprodukčnom veku

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití abataceptu u gravidných žien. V predklinických štúdiách embryofetálneho vývoja sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky pri dávkach, ktoré boli na základe AUC až 29-násobne vyššie ako dávka 10 mg/kg používaná u ľudí. V štúdiu pre- a postnatálneho vývoja u potkanov sa pri dávke, ktorá bola na základe AUC 11-násobne vyššia ako dávka 10 mg/kg používaná u ľudí, pozorovali obmedzené zmeny v imunitnej funkcii (pozri časť 5.3).

ORENCIA sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu abataceptom. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 14 týždňov po poslednej dávke abataceptu.

U žien liečených abataceptom počas gravidity môže abatacept prechádzať cez placentu do séra dojčiat. Následkom toho môžu mať tieto dojčatá zvýšené riziko infekcie. Bezpečnosť podávania živých vakcín dojčatám, ktoré boli vystavené účinkom abataceptu *in utero* nie je známa. Podávanie živých vakcín dojčatám, ktoré boli vystavené účinkom abataceptu *in utero* sa neodporúča v priebehu 14 týždňov od posledného podania abataceptu matke počas gravidity.

Dojčenie

Dokázalo sa, že abatacept je prítomný v mlieku samíc potkanov.

Nie je známe, či sa abatacept vylučuje do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Dojčenie má byť počas liečby ORENCIOU a až do 14 týždňov po poslednej dávke abataceptu prerušené.

Fertilita

Neuskutočnili sa formálne štúdie možného účinku abataceptu na ľudskú fertilitu.

U potkanov nemal abatacept žiadne nežiaduce účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe spôsobu účinku abataceptu sa predpokladá, že nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závrat a znížená ostrosť videnia sa však hlásili ako časté prípadne menej časté nežiaduce reakcie u pacientov liečených ORENCIOU, a preto ak sa u pacienta objavia tieto symptómy, má sa vyhnúť vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti pri reumatoidnej artritíde

Abatacept sa skúmal u pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (2 653 pacientov na abatacepte, 1 485 na placebe).

V placebom kontrolovaných klinických skúšaníach s abataceptom boli nežiaduce reakcie (adverse reactions, AR) hlásené u 49,4 % pacientov liečených abataceptom a 45,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie ($\geq 5\%$) u pacientov liečených abataceptom boli bolesť hlavy, nauzea a infekcie horných dýchacích ciest (vrátane sínusitídy). Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu kvôli AR, bol 3,0 % u pacientov liečených abataceptom a 2,0 % u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh podľa triedy orgánových systémov a frekvencie, s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie

Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcia horných dýchacích ciest (vrátane tracheitídy, nazofaryngitídy a sínusitídy)
	Časté	Infekcia dolných dýchacích ciest (vrátane bronchitídy), infekcia močových ciest, herpetické infekcie (vrátane herpesu simplex, oparu a herpesu zoster) pneumónia, chrípka
	Menej časté	Infekcia zuba, onychomykóza, sepsa, muskuloskeletárne infekcie, infikovaný kožný vred, pyelonefritída, rinitída, ušná infekcia
	Zriedkavé	Tuberkulóza, bakterémia, gastrointestinálna infekcia, zápalové ochorenie panvy
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	Karcinóm bazálnych buniek, kožný papilóm
	Zriedkavé	Lymfóm, malígny pľúcny nádor, karcinóm skvamóznych buniek
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	Trombocytopénia, leukopénia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť
Psychické poruchy	Menej časté	Depresia, úzkosť, porucha spánku (vrátane insomnie)
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, závrat
	Menej časté	Migréna, parestézia
Poruchy oka	Menej časté	Konjunktivitída, suché oko, znížená zraková ostrosť
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Palpitácie, tachykardia, bradykardia
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, zvýšený krvný tlak
	Menej časté	Hypotenzia, návaly tepla, sčervenenie, vaskulitída, znížený krvný tlak

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté Menej časté	Kašeľ Zhoršená chronická obštrukčná choroba pľúc, bronchospazmus, sipot, dyspnoe, pocit zovretia hrdla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Menej časté	Boleť brucha, hnačka, nauzea, dyspepsia, vredy v ústnej dutine, aftózna stomatitída, vracanie Gastritída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Abnormálne výsledky testov funkcie pečene (vrátane zvýšených hladín transamináz)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Menej časté	Vyrážka (vrátane dermatitídy) Zvýšený sklon k tvorbe podliatin, suchá koža, alopecia, pruritus, urtikária, psoriáza, akné, erytém, hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Artralgia, bolesť v končatinách
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Amenorea, menoragia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté Menej časté	Únava, asténia, lokálne reakcie v mieste podania injekcie, systémové reakcie po podaní injekcie* Ochorenie podobné chrípke, zvýšená telesná hmotnosť

*(napr. svrbenie, zovretie hrdla, dýchavičnosť)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s abataceptom boli infekcie prinajmenej možno súvisiace s liečbou hlásené u 22,7 % pacientov liečených abataceptom a 20,5 % pacientov liečených placebom.

Závažné infekcie prinajmenej možno súvisiace s liečbou boli hlásené u 1,5 % pacientov liečených abataceptom a 1,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Medzi skupinami liečenými abataceptom a placebom bol typ závažných infekcií podobný (pozri časť 4.4).

V dvojito zaslepených štúdiách boli miery výskytu (95 % CI) závažných infekcií 3,0 (2,3; 3,8) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom a 2,3 (1,5; 3,3) na 100 patientskych rokov u pacientov, ktorí dostávali placebo.

V kumulatívnom období klinických skúšaní so 7 044 pacientmi liečenými abataceptom počas 20 510 patientskych rokov bola miera výskytu závažných infekcií 2,4 na 100 patientskych rokov a ročná miera výskytu zostala ustálená.

Malignity

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach boli malignity hlásené u 1,2 % (31/2 653) pacientov liečených abataceptom a u 0,9 % (14/1 485) pacientov, ktorí dostávali placebo. Miery výskytu malignít boli 1,3 (0,9; 1,9) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom a 1,1 (0,6; 1,9) na 100 patientskych rokov u pacientov, ktorí dostávali placebo.

V kumulatívnom období bolo 7 044 pacientov liečených abataceptom počas 21 011 patientskych rokov (z ktorých viac ako 1 000 bolo liečených abataceptom dlhšie než 5 rokov). Miera výskytu zhubných nádorov bola 1,2 (1,1; 1,4) počas 100 patientskych rokov a ročné miery výskytu zostali ustálené.

Najčastejšie hlásenou malignitou v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach bol nemelanómový zhubný nádor kože; 0,6 (0,3; 1,0) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom a 0,4 (0,1; 0,9) na 100 patientskych rokov u pacientov, ktorí dostávali placebo a 0,5 (0,4; 0,6) na 100 patientskych rokov v kumulatívnom období.

Najčastejšie hlásený nádor jednotlivých orgánov v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach bol zhubný nádor pľúc 0,17 (0,05; 0,43) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom, 0 u pacientov, ktorí dostávali placebo a 0,12 (0,08; 0,17) na 100 patientskych rokov v kumulatívnom období. Najčastejšia hematologická malignita bol lymfóm 0,04 (0; 0,24) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom, 0 u pacientov, ktorí dostávali placebo a 0,06 (0,03; 0,1) na 100 patientskych rokov v kumulatívnom období.

Nežiaduce reakcie u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP)

V štúdiu IV bolo 37 pacientov s CHOCHP liečených intravenózne podaným abataceptom a 17 pacientov dostávalo placebo. U pacientov s CHOCHP liečených abataceptom sa nežiaduce reakcie vyskytli častejšie ako u pacientov, ktorí dostávali placebo (u 51,4 % pacientov na abatacepte oproti 47,1 % na placebe). Ochorenia dýchacej sústavy sa vyskytli častejšie u pacientov liečených abataceptom ako u pacientov, ktorí dostávali placebo (u 10,8 % pacientov na abatacepte oproti 5,9 % na placebe); tieto zahŕňali exacerbáciu CHOCHP a dyspnoe. U väčšieho percenta pacientov s CHOCHP liečených abataceptom ako u pacientov, ktorí dostávali placebo, vznikla závažná nežiaduca reakcia (5,4 % oproti 0 %), vrátane exacerbácie CHOCHP (1 z 37 pacientov [2,7 %]) a bronchitídy (1 z 37 pacientov [2,7 %]).

Autoimunitné procesy

Liečba abataceptom v porovnaní s placebom nevedla k zvýšenej tvorbe autoprotilátok, t. j. antinukleárných a anti-dsDNA protilátok.

Miera výskytu autoimunitných ochorení u pacientov liečených abataceptom počas obdobia dvojitého zaslepenia bola 8,8 (7,6; 10,1) na 100 osoborokov expozície a u pacientov, ktorí dostávali placebo bola 9,6 (7,9; 11,5) na 100 osoborokov expozície. Miera výskytu u pacientov liečených abataceptom bola 3,8 na 100 osoborokov v kumulatívnom období. Najčastejšie hlásenými ochoreniami súvisiacimi s autoimunitou inými ako indikácia, ktorá sa skúmala počas kumulatívneho obdobia boli psoriáza, reumatoidný uzlík a Sjogrenov syndróm.

Imunogenicita u dospelých liečených intravenózne podaným abataceptom

Protilátky zamerané proti molekule abataceptu sa hodnotili pomocou ELISA testov u 3 985 pacientov s reumatoidnou artritídou liečených abataceptom počas až 8 rokov. U 187 z 3 877 (4,8 %) pacientov vznikli počas liečby anti-abatacept protilátky. 103 pacientov z 1 888 (5,5 %) vyšetovaných na anti-abatacept protilátky po vysadení abataceptu (> 42 dní po poslednej dávke) bolo séropozitívnych.

Vzorky, v ktorých sa potvrdilo naviazanie na CTLA-4, boli vyšetrené na prítomnosť neutralizujúcich protilátok. Signifikantne sa ukázalo, že dvadsaťdva zo 48 hodnotiteľných pacientov má neutralizujúcu aktivitu. Potenciálna klinická významnosť tvorby neutralizujúcich protilátok nie je známa.

Celkovo sa nezistila žiadna zjavná korelácia medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami. Počet pacientov, u ktorých vznikli protilátky, bol však príliš obmedzený na to, aby bolo možné urobiť definitívne zhodnotenie. Pretože analýzy imunogenicity sú produkt-špecifické, porovnanie pomeru protilátok jedného s inými produktmi nie je vhodné.

Imunogenita u dospelých liečených so subkutánne podaným abataceptom

Štúdia SC-I porovnávala imunogenicitu abataceptu po subkutánnom alebo intravenóznom podaní hodnotením podľa ELISA testu. Počas úvodnej dvojito zaslepenej 6-mesačnej periódy (krátkodobá perióda) bol celkový výskyt imunogenicity abataceptu 1,1 % (8/725) pre skupinu so subkutánnym podaním a 2,3 % (16/710) pre skupinu s intravenóznym podaním. Rýchlosť zodpovedá skúsenostiam z praxe a žiadny vplyv imunogenicity na farmakokinetiku, bezpečnosť alebo účinnosť pozorovaný nebol.

Imunogenita abataceptu pri dlhodobom subkutánnom podávaní sa hodnotila novým elektrochemiluminiscenčným (ECL) testom. Porovnávanie miery výskytu inými metódami nie je vhodné, pretože ECL test bol vyvinutý so zameraním na vyššiu citlivosť a liekovú toleranciu oproti ELISA testu. Kumulatívny výskyt imunogenicity abataceptu podľa ECL testu s minimálne jednou pozitívnou vzorkou pri kombinácii krátkodobých a dlhodobých období bol 15,7 % (215/1 369) počas liečby abataceptom, s priemerným trvaním expozície 48,8 mesiacov a 17,3 % (194/1 121) po ukončení liečby (> 21 dní až do 168 dní po poslednej dávke). Expozícia prispôbená miere výskytu (vyjadrená na 100 patientskych rokov) zostala počas trvania liečby stabilná.

V súlade s predchádzajúcimi skúsenosťami boli titre a pretrvávajúce odpovede protilátok vo všeobecnosti veľmi nízke a nezvyšovali sa s ďalšou dávkou (6,8 % osôb bolo séropozitívnych na 2 po sebe nasledujúcich návštevách) a nezistila sa žiadna nová korelácia medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou, nežiaducimi udalosťami alebo farmakokinetikou.

V štúdií SC-III boli pozorované podobné miery výskytu imunogenicity u pacientov liečených v skupinách s abataceptom + MTX a monoterapiou abataceptom (2,9 % (3/103) a 5,0 % (5/101), v uvedenom poradí) počas obdobia 12 mesiacov s dvojítm zaslepením. Ako v štúdií SC-I ani v tejto štúdií sa nezistil žiadny účinok imunogenicity na bezpečnosť alebo účinnosť.

Imunogenita a bezpečnosť abataceptu po vysadení a po obnovení liečby

Štúdia v programe subkutánneho podania bola vykonaná so zameraním na imunogenicitu a s cieľom skúmať účinky z vysadenia (3 mesiace) a po obnovení liečby abataceptom pri subkutánnom podaní. Zvýšený výskyt imunogenicity po vysadení abataceptu pri subkutánnej liečbe zodpovedá profilu po vysadení intravenózne podávaného abataceptu. Po obnovení liečby sa nevyskytli žiadne reakcie z injekcie a žiadne ďalšie bezpečnostné riziká u pacientov, ktorí prerušili subkutánnu liečbu až na 3 mesiace v porovnaní s tými, ktorí pokračovali v subkutánnej liečbe, či už v prípade obnovej liečby s intravenózne podanou počiatočnou dávkou alebo bez nej. Zistilo sa, že pri obnovej liečbe bola bezpečnosť v skupine bez intravenózne podanej úvodnej dávky v súlade s inými štúdiami.

V štúdií SC-III sa pozorovali zvýšené miery výskytu imunogenicity u jedincov testovaných počas 6 mesiacov s úplným vysadením liečiva v skupinách s abataceptom + MTX a monoterapiou abataceptom (37,7 % [29/77] a 44,1 % [27/59], v uvedenom poradí) zvyčajne s reakciami s nízkym titrom protilátok. Nezistil sa žiadny klinický vplyv týchto reakcií so vznikom protilátok a po opätovnom začatí liečby abataceptom sa nepozorovali žiadne bezpečnostné obavy.

Reakcie po podaní injekcie u dospelých pacientov liečených subkutánne podaným abataceptom

Štúdia SC-I porovnávala bezpečnosť abataceptu vrátane reakcií v mieste podania injekcie po subkutánnom alebo intravenóznom podaní. Celkový výskyt reakcií v mieste podania injekcie bol 2,6 % (19/736) v skupine po subkutánnom podaní abataceptu a 2,5 % (18/721) v skupine s placebom po subkutánnom podaní (intravenózne abatacept). Všetky reakcie v mieste podania injekcie boli

popísané ako mierne alebo stredne závažné (hematóm, pruritus alebo erytém) a všeobecne nevyžadovali prerušenie liečby. Počas kumulatívneho obdobia štúdie, do ktorého boli zaradení všetci jedinci liečení abataceptom v 7 štúdiách so subkutánnym podávaním, bola frekvencia reakcií v mieste podania injekcie 4,6 % (116/2 538) s mierou výskytu 1,32 na 100 osoborokov.

Po uvedení lieku na trh boli po subkutánnom použití ORENCIE obdržané hlásenia systémových reakcií po podaní injekcie (napr. svrbenie, zovretie hrdla, dýchavičnosť).

Bezpečnostná informácia týkajúca sa farmakologickej skupiny

Abatacept je prvý selektívny kostimulačný modulátor. Informácie o relatívnej bezpečnosti v klinickej štúdii proti infliximabu sú zhrnuté v časti 5.1.

Súhrn profilu bezpečnosti pri psoriatickej artritíde

Abatacept sa skúmal u pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných klinických skúšaní (341 pacientov s abataceptom, 253 pacientov s placebom) (pozri časť 5.1). Počas 24-týždňového placebom kontrolovaného obdobia bol vo väčšej štúdii PsA-II v skupinách liečených abataceptom a placebom podobný podiel pacientov s nežiaducimi reakciami (15,5 % a 11,4 %, v uvedenom poradí). Počas 24-týždňového placebom kontrolovaného obdobia sa nezistili žiadne nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u ≥ 2 % v ani jednej liečenej skupine. Celkový profil bezpečnosti bol medzi štúdiami PsA-I a PsA-II porovnateľný a zhodný s profilom bezpečnosti pri reumatoidnej artritíde (Tabuľka 2).

Pediatrická populácia

Abatacept sa skúmal u pacientov s pJIA v 2 klinických skúšaní (v prebiehajúcej štúdii pJIA SC a v štúdii pJIA IV). Štúdia pJIA SC zahŕňala kohortu 46 pacientov vo veku 2 až 5 rokov a kohortu 173 pacientov vo veku 6 až 17 rokov. Štúdia pJIA IV zahŕňala kohortu 190 pacientov vo veku 6 až 17 rokov. Počas prvých 4-mesiacov nezaslepeného obdobia bol celkový bezpečnostný profil u týchto 409 pacientov s pJIA podobný tomu, ktorý sa pozoroval v populácii s RA s nasledovnými výnimkami u pacientov s pJIA:

- Časté nežiaduce reakcie: pyrexia
- Menej časté nežiaduce reakcie: hematúria, otitída (stredného a vonkajšieho ucha).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

U pacientov s pJIA boli infekcie najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti. Typy infekcií sa zhodovali s tými, ktoré sa často pozorovali u ambulantných pediatrických populácií. Počas prvých 4-mesiacov obdobia liečby s intravenóznym a subkutánnym podávaním abataceptu boli u 409 pacientov s pJIA najčastejšie nežiaduce reakcie nazofaryngitída (3,7 % pacientov) a infekcia horných dýchacích ciest (2,9 % pacientov). Počas úvodnej 4-mesačnej liečby abataceptom sa hlásili dve závažné infekcie (varicella a sepsa).

Reakcie po podaní injekcie

U 219 pacientov s pJIA liečených subkutánne podávaným abataceptom počas prvých 4-mesiacov liečby abataceptom bola frekvencia lokálnych reakcií v mieste podania injekcie 4,6 % (10/219); bolesť v mieste podania injekcie a erytém v mieste podania injekcie boli najčastejšie hlásené lokálne reakcie v mieste podania injekcie. Nehlásili sa systémové reakcie z precitlivenosti.

Imunogenicita u pacientov s pJIA liečených so subkutánnym podaným abataceptom

Protilátky namierené proti celej molekule abataceptu alebo CTLA-4 časť abataceptu sa hodnotili ECL testami u pacientov s pJIA po opakovanej subkutánnej liečbe abataceptom. Počas kumulatívneho obdobia pokrývajúceho 4-mesačné krátke obdobie liečby, 20-mesačné predĺženie obdobia liečby a 6-mesačné obdobie následného sledovania po liečbe abataceptom malo celkovo 6,9 % (15/218) jedincov (kombinované kohorty) pozitívnu imunogenicitnú reakciu v porovnaní s východiskovým

stavom. Vo vekovej kohorte 6 až 17 rokov bola celková miera séropozitivity počas kumulatívneho obdobia vrátane následného sledovania po liečbe abataceptom 4,7 % (8/172): 2,3 % (4/172) počas liečby a 13,6 % (6/44) po ukončení liečby abataceptom (≥ 28 dní po poslednej dávke). Vo vekovej kohorte 2 až 5 rokov bola celková miera séropozitivity počas kumulatívneho obdobia vrátane následného sledovania po liečbe abataceptom 15,2 % (7/46): 10,9 % (5/46) počas liečby a 37,5 % (3/8) po ukončení liečby abataceptom (≥ 28 dní po poslednej dávke).

Celkové protilátky proti abataceptu boli zvyčajne prechodné a mali nízky titer. Nepotvrdilo sa, že absencia súbežnej liečby metotrexátom súvisí s vyššou mierou séropozitivity. Zohľadnením rozdielu vo veľkosti vzorky, nie je známy významne vyšší výskyt vo vekovej kohorte 2 až 5 rokov. Prítomnosť protilátok nesúvisela s nežiaducimi reakciami ani so zmenami v účinnosti alebo sérovými koncentráciami abataceptu v žiadnej kohorte.

Obdobie dlhodobého predĺženia

Počas predĺženia obdobia štúdií pJIA (20 mesiacov v prebiehajúcej štúdií pJIA SC a 5 rokov v štúdií pJIA IV) bol bezpečnostný profil pacientov s pJIA vo veku 6 až 17 rokov porovnateľný s tým, ktorý sa pozoroval u dospelých pacientov. U jedného pacienta bola diagnostikovaná skleróza multiplex počas predĺženého obdobia štúdie pJIA IV. Počas 20-mesačného obdobia predĺženia štúdie pJIA SC sa vo vekovej kohorte 2 až 5 rokov hlásila jedna závažná nežiaduca reakcia infekcie (absces na končatine).

Dlhodobé údaje bezpečnosti vo vekovej kohorte 2 až 5 rokov s pJIA sú obmedzené, no existujúce dôkazy neodhalili žiadny nový bezpečnostný problém v tejto mladšej pediatrickej populácii. Počas 24-mesačného kumulatívneho obdobia štúdie pJIA SC (4-mesačné krátke obdobie plus 20-mesačné obdobie predĺženia), sa vo vekovej kohorte 2 až 5 rokov hlásila vyššia frekvencia infekcií (87,0 %) v porovnaní s tou, ktorá sa hlásila vo vekovej kohorte 6 až 17 rokov (68,2 %). Vo väčšine prípadov to bolo z dôvodu nežávažných infekcií horných dýchacích ciest vo vekovej kohorte 2 až 5 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Intravenózne podávané dávky až 50 mg/kg boli bez zjavného toxického účinku. V prípade predávkovania sa odporúča sledovať pacienta kvôli znakom alebo príznakom nežiaducich reakcií a začať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA24

Abatacept je fúzny proteín, ktorý sa skladá z extracelulárnej domény ľudského cytotoxického T-lymfocytárneho antigénu 4 (CTLA-4) spojenej s modifikovaným Fc fragmentom ľudského imunoglobulínu G1 (IgG1). Abatacept je vytvorený technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Mechanizmus účinku

Abatacept selektívne moduluje kľúčový kostimulačný signál potrebný pre úplnú aktiváciu T-lymfocytov exprimujúcich CD28. Pre úplnú aktiváciu T-lymfocytov sú potrebné dva signály dodané bunkami prezentujúcimi antigén: rozpoznanie špecifického antigénu receptorom T-buniek (1. signál) a druhý, kostimulačný signál. Hlavná kostimulačná dráha zahŕňa naviazanie molekúl CD80 a CD86 na

povrchu buniek prezentujúcich antigén na receptor CD28 na T-lymfocytoch (2. signál). Abatacept selektívne inhibuje túto kostimulačnú dráhu tým, že sa špecificky viaže na CD80 a CD86. Štúdie svedčia o tom, že abatacept má väčší vplyv na odpovede naivných T-lymfocytov ako na odpovede pamäťových T-lymfocytov.

Štúdie *in vitro* a na zvieracích modeloch preukazujú, že abatacept moduluje protilátkové odpovede a zápal, ktoré sú závislé od T-lymfocytov. Abatacept oslabuje aktiváciu ľudských T-lymfocytov *in vitro*, čo sa zistilo pomocou zníženej proliferácie a tvorby cytokínov. Abatacept znižuje antigén špecifickú tvorbu TNF α , interferónu- γ a interleukínu-2 sprostredkovanú T-lymfocytmi.

Farmakodynamické účinky

Pri používaní abataceptu sa pozorovali poklesy závislé od dávky v sérových hladinách rozpustného receptora pre interleukín-2, markera aktivácie T-lymfocytov; v sérových hladinách interleukínu-6, produktu aktivovaných synoviálnych makrofágov a fibroblastom podobným synoviocytov pri reumatoidnej artritíde; v hodnotách reumatoidného faktora, autoprotilátky tvorenej plazmatickými bunkami; a v hodnotách C-reaktívneho proteínu, reaktanta akútnej fázy zápalu. Okrem toho boli znížené sérové hladiny matrixovej metaloproteinázy-3, ktorá spôsobuje deštrukciu chrupiek a remodeláciu tkanív. Pozorovali sa aj poklesy TNF α v sére.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u dospelých s reumatoidnou artritídou

Účinnosť a bezpečnosť intravenózne podaného abataceptu sa hodnotila v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou diagnostikovanou v súlade s kritériami Amerického kolégia reumatológie (American College of Rheumatology, ACR). V štúdiách I, II, III, V a VI sa vyžadovalo, aby pri randomizácii pacienti mali najmenej 12 bolestivých a 10 opuchnutých kĺbov. V štúdiu IV sa nevyžadoval žiadny špecifický počet bolestivých alebo opuchnutých kĺbov. Štúdia SC-I bola randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito zatienená (double-dummy), non-inferiorna štúdia podania pacientom, ktorí boli rozdelení podľa telesnej hmotnosti (< 60 kg, 60 až 100 kg, > 100 kg), pričom porovnávala bezpečnosť a účinnosť abataceptu podávaného subkutánne a intravenózne u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA), užívajúcich základnú liečbu metotrexátom (MTX) a nedostatočne odpovedajúcich na MTX (MTX-IR).

V štúdiách I, II a V sa účinnosť a bezpečnosť abataceptu v porovnaní s placebom hodnotila u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na metotrexát a ktorí pokračovali v liečbe stabilnou dávkou metotrexátu. V štúdiu V sa okrem toho skúmala bezpečnosť a účinnosť abataceptu alebo infliximabu oproti placebo. V štúdiu III sa účinnosť a bezpečnosť abataceptu hodnotila u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na inhibítor TNF, pričom pred randomizáciou bol inhibítor TNF vysadený; iné DMARD boli povolené. Štúdia IV v prvom rade hodnotila bezpečnosť u pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých bola potrebná ďalšia intervencia napriek súbežnej liečbe nebiologickými a/alebo biologickými DMARD; pokračovalo sa v liečbe všetkými DMARD používanými pri zaradení do štúdie. V štúdiu VI sa účinnosť a bezpečnosť abataceptu hodnotila u pacientov bez predchádzajúcej liečby metotrexátom, s reumatoidným faktorom (RF) a/alebo pozitívnym anti-cyklickým citrulínovým peptidom 2 (Anti-CCP2) s včasnou, erozívnu reumatoidnou artritídou (trvanie ochorenia \leq 2 roky), ktorí boli randomizovaní k abataceptu s metotrexátom alebo k metotrexátu s placebom. Cieľom štúdie SC-I bolo dokázať, že subkutánne podaný abatacept nemá horšiu účinnosť a má porovnateľnú bezpečnosť v porovnaní s intravenózne podaným u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou reumatoidnou artritídou (RA) a nedostatočnou odpoveďou na MTX. Štúdia SC-II preskúmala relatívnu účinnosť a bezpečnosť abataceptu a adalimumabu, oba podávané subkutánne bez intravenózne bolusovej dávky a pridané k liečbe MTX, u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou RA a nedostatočne reagujúcich na predchádzajúcu liečbu MTX. V štúdiu SC-III sa hodnotilo subkutánne podávanie abataceptu v kombinácii s metotrexátom (MTX), alebo ako monoterapia abataceptom a porovnanie s monoterapiou MTX v indukciu remisie po 12 mesiacoch liečby a možné zachovanie remisie v čase bez liečby po úplnom vysadení liečiva u dospelých pacientov so stredne ťažkou až veľmi aktívnou včasnou fázou reumatoidnej artritídy predtým neliečených MTX (priemerné DAS28-CRP-CRP 5,4; priemerné trvanie príznaku kratšie ako 6,7 mesiacov) so zlými prognostickými

faktormi pre rýchlo progresívne ochorenie (napr. protilátky proti citrulínovému proteínu [anti-citrullinated protein antibodies, ACPA+], merané pomocou testu proti CCP2 (anti-CCP2) a/alebo RF+, erózie kĺbov na začiatku).

Pacienti v štúdiu I boli randomizovaní k abataceptu v dávke 2 alebo 10 mg/kg, alebo k placebo, ktoré dostávali počas 12 mesiacov. Pacienti v štúdiu II, III, IV a VI boli randomizovaní k abataceptu vo fixnej dávke rovnajúcej sa približne 10 mg/kg alebo k placebo, ktoré dostávali počas 12 (štúdie II, IV a VI) alebo 6 mesiacov (štúdia III). Dávka abataceptu bola 500 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 60 kg, 750 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou 60 až 100 kg a 1 000 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 100 kg. V štúdiu SC-I sa abatacept podal subkutánne pacientom po jednorazovej intravenózne počiatkovej dávke abataceptu, a potom každý týždeň. Pacienti naďalej užívali svoju súčasnú dávku MTX odo dňa randomizácie. Pacienti v štúdiu V boli randomizovaní k abataceptu v tejto rovnakej fixnej dávke, alebo k infliximabu v dávke 3 mg/kg, alebo k placebo, ktoré dostávali počas 6 mesiacov. Štúdia V pokračovala počas ďalších 6 mesiacov len v skupine s abataceptom a v skupine s infliximabom.

Štúdia I vyhodnotila 339 dospelých pacientov, štúdia II vyhodnotila 638 dospelých pacientov, štúdia III vyhodnotila 389 dospelých pacientov, štúdia IV vyhodnotila 1 441 dospelých pacientov, štúdia V vyhodnotila 431 dospelých pacientov a štúdia VI vyhodnotila 509 dospelých pacientov, SC-I štúdia vyhodnotila 1 371 dospelých pacientov, štúdia SC-II vyhodnotila 646 dospelých pacientov a SC-III vyhodnotila 351 dospelých pacientov.

Klinická odpoveď

Odpoveď ACR

Percento pacientov liečených abataceptom, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 v štúdiu II (pacienti s nedostatočnou odpoveďou na metotrexát), v štúdiu III (pacienti s nedostatočnou odpoveďou na inhibítor TNF), v štúdiu VI (pacienti bez predchádzajúcej liečby metotrexátom) a v štúdiu SC-I (subkutánne podaný abatacept) je uvedené v tabuľke 3.

U pacientov liečených abataceptom v štúdiách II a III sa štatisticky významné zlepšenie v odpovedi ACR 20 oproti placebo pozorovalo po podaní prvej dávky (15. deň) a toto zlepšenie zostalo významné počas trvania týchto štúdií. V štúdiu VI sa štatisticky významné zlepšenie v odpovedi ACR 20 u pacientov liečených abataceptom s metotrexátom oproti pacientom liečeným metotrexátom s placebom pozorovalo po 29 dňoch a toto zlepšenie sa udržalo počas trvania tejto štúdie. V štúdiu II malo 43 % pacientov, ktorí nedosiahli odpoveď ACR 20 po 6 mesiacoch, odpoveď ACR 20 po 12 mesiacoch.

V štúdiu SC-I abatacept podaný subkutánne (s.c.) nebol menej cenný ako abatacept podaný intravenózne (i.v.) infúziou, vzhľadom na odpoveď ACR 20 až do 6 mesiacov liečby. Pacienti liečení abataceptom podaným subkutánne tiež dosiahli odpovede ACR 50 a 70 ako pacienti, ktorí dostávala abatacept intravenózne počas 6 mesiacov.

Žiaden rozdiel v klinickej odpovedi medzi subkutánnym a intravenóznym abataceptom sa nebadal v 3 váhových skupinách. V SC-I bol pomer odpovedí ACR 20 na 169. deň pri subkutánnom a intravenóznom podaní abataceptu 78,3 % (472/603 s.c.) respektíve 76,0 % (456/600 i.v.) u pacientov < 65 rokov voči 61,1 % (55/90 s.c.) a 74,4 % (58/78 i.v.) u pacientov ≥ 65 rokov.

Tabuľka 3: Klinické odpovede v kontrolovaných skúšaníach

	Pacienti v percentách							
	Intravenózne podanie						Subkutánne podanie	
	Bez predchádzajúcej liečby MTX		Nedostatočná odpoveď na MTX		Nedostatočná odpoveď na inhibitor TNF		Nedostatočná odpoveď na MTX	
	Štúdia VI		Štúdia II		Štúdia III		Štúdia SC-I	
Miera odpovede	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARD ^b n = 256	Placebo +DMARD ^b n = 133	Abatacept ^f SC +MTX n=693	Abatacept ^f IV +MTX n=678
ACR 20								
15. deň	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
3. mesiac	64 %††	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
6. mesiac	75 %†	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 %§	76 %
12. mesiac	76 %‡	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
3. mesiac	40 %‡	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
6. mesiac	53 %‡	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
12. mesiac	57 %‡	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
3. mesiac	19 %†	10 %	13 %***	3 %	6 %††	1 %	13 %	16 %
6. mesiac	32 %†	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
12. mesiac	43 %‡	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Významná klinická odpoveď^c								
	27 %‡	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP Remisia^e								
6. mesiac	28 %‡	15 %	NA	NA	NA	NA	24 %§§	25 %
12. mesiac	41 %‡	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept oproti placebo.

** p < 0,01, abatacept oproti placebo.

*** p < 0,001, abatacept oproti placebo.

† p < 0,01, abatacept s MTX oproti MTX s placebom

‡ p < 0,001, abatacept s MTX oproti MTX s placebom

†† p < 0,05, abatacept plus MTX oproti MTX plus placebo

§ 95 % CI: -4,2, 4,8 (založený na vopred špecifikovanom rozpätí pre non-inferioritu - 7,5 %)

§§ITT údaje sú uvedené v tabuľke

^a Fixná dávka rovnajúca sa približne 10 mg/kg (pozri časť 4.2).

^b Súbežne používané DMARD zahŕňali jedno alebo viaceré z nasledujúcich liečiv: metotrexát, chlorochín/hydroxychlorochín, sulfasalazín, leflunomid, azatioprin, zlato a anakinru.

^c Významná klinická odpoveď je definovaná ako dosiahnutie odpovede ACR 70 trvajúcej počas nepretržitej 6-mesačnej doby.

^d Po 6 mesiacoch dostali pacienti možnosť zaradenia do otvorenej štúdie.

^e DAS28-CRP remisia je definovaná ako DAS28-CRP skóre < 2,6

^f Údaje podľa protokolu sú uvedené v tabuľke. Pre ITT: n=736 pre subkutánne (s.c.) a 721 pre intravenózne (i.v.) podaný abatacept

V otvorenej predĺženej fáze štúdií I, II, III, VI a SC-I sa dlhodobé a pretrvávajúce odpovede ACR 20, 50 a 70 pozorovali počas 7 rokov (štúdia I), 5 rokov (štúdia II), 5 rokov (štúdia III), 2 rokov (štúdia VI) a 5 rokov (štúdia SC-I) liečby abataceptom. V štúdiu I sa po 7 rokoch hodnotila odpoveď ACR u 43 pacientov s odpoveďou ACR 20 72 %, odpoveďou ACR 50 58 % a odpoveďou ACR 70 44 %. V štúdiu II sa po 5 rokoch hodnotila odpoveď ACR u 270 pacientov s odpoveďou ACR 20 84 %, odpoveďou ACR 50 61 % a odpoveďou ACR 70 40 %. V štúdiu III sa po 5 rokoch hodnotila odpoveď ACR u 91 pacientov s odpoveďou ACR 20 u 74 %, odpoveďou ACR 50 u 51 % a odpoveďou ACR 70 u 23 %. V štúdiu VI sa po 2 rokoch hodnotila odpoveď ACR u 232 pacientov s odpoveďou ACR 20 u 85 %, odpoveďou ACR 50 u 74 % a odpoveďou ACR 70 u 54 %. V štúdiu SC-I sa po 5 rokoch hodnotili odpovede ACR s odpoveďami ACR 20 u 85 % (356/421), odpoveďami ACR 50 u 66 % (277/423) a odpoveďami ACR 70 u 45 % (191/425).

Pri používaní abataceptu sa v porovnaní s placebom pozorovali väčšie zlepšenia v ďalších premenných merajúcich aktivitu reumatoidnej artritídy nezahrnutých v kritériách odpovede podľa ACR, ako je ranná stuhnutosť.

Odpoveď podľa DAS28

Aktivita ochorenia sa hodnotila aj pomocou skóre aktivity ochorenia 28 (disease activity score 28, DAS28). Predstavovalo signifikantné zlepšenie DAS v štúdiu II, III, IV a VI v porovnaní s placebom alebo porovnávacou skupinou.

V štúdiu VI, ktorá zahŕňala len dospelých, významne vyšší pomer pacientov v skupine abatacept s metotrexátom (41 %) dosiahlo DAS28 (CRP)-definovanú remisiu (skóre < 2,6) oproti skupine metotrexátu s placebom (23 %) po 1 roku. V skupine s abataceptom sa odpoveď po 1 roku udržala počas 2 rokov.

Štúdia V: abatacept alebo infliximab oproti placebo

Uskutočnila sa randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť intravenózne podaného abataceptu alebo infliximabu oproti placebo u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na metotrexát (štúdia V). Primárnym ukazovateľom bola priemerná zmena v aktivite ochorenia u pacientov liečených abataceptom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo po 6 mesiacoch s následným dvojito zaslepeným hodnotením bezpečnosti a účinnosti abataceptu a infliximabu po 12 mesiacoch. V placebom kontrolovanej časti štúdie sa po šiestich mesiacoch pozorovalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) v DAS28 v skupine s abataceptom a v skupine s infliximabom v porovnaní so skupinou s placebom; výsledky medzi skupinou s abataceptom a skupinou s infliximabom boli podobné. Odpovede ACR v štúdiu V boli v zhode so skóre DAS28. Ďalšie zlepšenie sa pozorovalo po 12 mesiacoch v skupine s abataceptom. Po 6 mesiacoch bol výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s infekciami 48,1 % (75), 52,1 % (86) a 51,8 % (57) a výskyt závažných nežiaducich udalostí súvisiacich s infekciami bol 1,3 % (2) v skupine s abataceptom, 4,2 % (7) v skupine s infliximabom a 2,7 % (3) v skupine s placebom. Po 12 mesiacoch bol výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s infekciami 59,6 % (93) a 68,5 % (113) a výskyt závažných nežiaducich udalostí súvisiacich s infekciami bol 1,9 % (3) v skupine s abataceptom a 8,5 % (14) v skupine s infliximabom. Otvorená fáza štúdie poskytla zhodnotenie schopnosti abataceptu udržať si účinnosť pre subjekty pôvodne randomizované k abataceptu a účinnú odpoveď pre tie subjekty, ktoré boli priradené k abataceptu s pokračujúcou liečbou infliximabom. Pokles východiskovej hodnoty v priemernom DAS28 skóre po 365. dni (-3,06) sa udržal počas 729 dní (-3,34) u tých pacientov, ktorí pokračovali s abataceptom. U pacientov, ktorí začali užívať infliximab a potom prešli na abatacept, boli poklesy v priemernom DAS28 skóre oproti východiskovej hodnote 3,29 po 729. dni a 2,48 po 365. dni.

Štúdia SC-II: abatacept oproti adalimumabu

Vykonal sa randomizovaná, jednoducho-zaslepená (skúšajúcim), non-inferiorna štúdia na stanovenia bezpečnosti a účinnosti týždenného subkutánneho (s.c.) podávania abataceptu bez intravenózne (i.v.) bolusovej dávky abataceptu oproti subkutánnemu podávaniu adalimumabu každý druhý týždeň, oba sa podávali s MTX, pacientom nedostatočne reagujúcim na liečbu metotrexátom (štúdia SC-II). Primárny koncový ukazovateľ potvrdil non-inferioritu (vopred definovaný rozdiel 12 %) odpovede ACR 20 po 12 mesiacoch liečby, 64,8 % (206/318) v skupine so s.c. podávaným abataceptom a 63,4 % (208/328)

v skupine so s.c. podávaným adalimumabom; rozdiel v liečbe bol 1,8 % [95 % interval spoľahlivosti (confidence interval, CI): -5,6; 9,2] s porovnateľnými odpoveďami počas celého obdobia 24-mesiacov. Príslušné hodnoty ACR 20 po 24. mesiacoch boli 59,7 % (190/318) pre skupinu so s.c. podávaným abataceptom a 60,1 % (197/328) pre skupinu so s.c. podávaným adalimumabom. Príslušné hodnoty ACR 50 a ACR 70 po 12. mesiacoch a 24. mesiacoch boli pre abatacept a adalimumab konzistentné a podobné. Upravené priemerné zmeny (štandardná chyba - standard error, SE) z východiskového stavu DAS28-CRP boli po 24. mesiacoch -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: -2,51; -2,19] v skupine so s.c. podávaným abataceptom a -2,33 (SE 0,08) [95 % CI: -2,50; -2,17] v skupine so s.c. podávaným adalimumabom, s podobnými zmenami v priebehu času. Na 24. mesiac dosiahlo DAS 28 < 2,6 50,6 % (127/251) [95 % CI: 44,4; 56,8] pacientov v skupine s abataceptom a 53,3 % (130/244) [95 % CI: 47,0; 59,5] pacientov v skupine s adalimumabom. Zlepšenie východiskových hodnôt merané podľa HAQ-DI po 24. mesiacoch a v priebehu času bolo medzi s.c. podávaným abataceptom a s.c. podávaným adalimumabom tiež podobné.

Bezpečnosť a hodnotenia štrukturálnych poškodení sa vykonali po jednom a dvoch rokoch. Celkový profil bezpečnosti z hľadiska nežiaducich reakcií bol medzi dvoma skupinami v priebehu obdobia 24-mesiacov podobný. Po 24. mesiacoch sa hlásili nežiaduce reakcie u 41,5 % (132/318) pacientov liečených abataceptom a u 50 % (164/328) pacientov liečených adalimumabom. Závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 3,5 % (11/318) a 6,1 % (20/328) príslušnej skupiny. Po 24. mesiacoch ukončilo liečbu abataceptom 20,8 % (66/318) pacientov a adalimumabom 25,3 % (83/328) pacientov. V štúdií SC-II sa hlásili závažné infekcie u 3,8 % (12/318) pacientov liečených s.c. abataceptom podávaným jedenkrát týždenne, u žiadneho z nich to nevedlo k vysadeniu liečby a u 5,8 % (19/328) pacientov liečených s.c. adalimumabom každý druhý týždeň, čo viedlo v priebehu 24-mesačného obdobia k 9 vysadeniam liečby.

Frekvencia výskytu lokálnych reakcií v mieste podania injekcie bola 3,8 % (12/318) a 9,1 % (30/328) po 12. mesiacoch ($p = 0,006$) a 4,1 % (13/318) a 10,4 % (34/328) po 24. mesiacoch po s.c. podávaní abataceptu a po s.c. podávaní adalimumabu, v uvedenom poradí. V priebehu 2-ročného obdobia štúdie sa u 3,8 % (12/318) pacientov liečených abataceptom s.c. a 1,5 % (5/328) pacientov liečených adalimumabom s.c. hlásili autoimunitné ochorenia miernej až strednej závažnosti (napr. psoriáza, Raynaudov fenomén, nodózný erytém).

Štúdia SC-III: Indukcia remisie u pacientov s RA predtým neliečených metotrexátom

Randomizovaná a dvojito zaslepená štúdia hodnotila s.c. podávanie abataceptu v kombinácii s metotrexátom (abatacept + MTX), monoterapiu s.c. podávaného abataceptu alebo monoterapiu metotrexátom (skupina s MTX) v indukcii remisie po 12 mesiacoch liečby a zachovanie remisie v čase bez liečby po úplnom vysadení liečiva u dospelých pacientov so stredne ťažkou až veľmi aktívnou včasnou fázou reumatoidnej artritídy predtým neliečených MTX so zlými prognostickými faktormi. Úplné vysadenie liečiva viedlo k strate remisie (návrat k aktivite ochorenia) vo všetkých troch liečených skupinách (abatacept s metotrexátom, samotný abatacept alebo metotrexát) u väčšiny pacientov (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Výskyt remisí na konci liečby liečivom a vo fázach po vysadení liečiva v štúdiu SC-III

Počet pacientov	Abatacept s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Podiel randomizovaných pacientov s indukciou remisie po 12 mesiacoch liečby			
Remisia DAS28 ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Pomer šancí (95 % CI) oproti MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
hodnota P	0,010	N/A	N/A
Klinická remisia SDAI ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Odhadovaný rozdiel (95 % CI) oproti MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Booleanova klinická remisia	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Odhadovaný rozdiel (95 % CI) oproti MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Podiel randomizovaných pacientov v remisii po 12 mesiacoch a po 18 mesiacoch (6 mesiacov po úplnom vysadení liečiva)			
Remisia DAS28 ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Pomer šancí (95 % CI) oproti MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
hodnota P	0,045	N/A	N/A

^a Remisia definovaná podľa DAS28 (DAS28-CRP < 2,6)

^b Kritérium SDAI (SDAI ≤ 3,3)

V štúdiu SC-III boli profily bezpečnosti troch liečených skupín (abatacept + MTX, monoterapia abataceptom, skupina s MTX) celkovo podobné. Počas 12-mesačného obdobia liečby sa hlásili nežiaduce reakcie u 44,5 % (53/119), u 41,4 % (48/116) a u 44,0 % (51/116) a závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 2,5 % (3/119), u 2,6 % (3/116) a u 0,9 % (1/116) pacientov liečených v troch liečených skupinách, v uvedenom poradí. Závažné infekcie sa hlásili u 0,8 % (1/119), u 3,4 % (4/116) a 0 % (0/116) pacientov.

Rádiograficky hodnotená odpoveď

Štrukturálne poškodenie kĺbov sa hodnotilo rádiograficky počas dvojročnej doby v štúdiách II, VI a SC-II. Výsledky sa merali pomocou celkového Sharpovho skóre (total Sharp score, TSS) modifikovaného podľa Genanta a jeho zložiek, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny (joint space narrowing, JSN).

V štúdiu II bola východisková stredná hodnota TSS 31,7 u pacientov liečených abataceptom a 33,4 u pacientov, ktorí dostávali placebo. Po 12 mesiacoch liečby abatacept/metotrexát znížil rýchlosť progresie štrukturálneho poškodenia v porovnaní s placebom/metotrexátom, ako je uvedené v tabuľke 5. Rýchlosť progresie štrukturálneho poškodenia v 2. roku bola signifikantne nižšia než v prvom roku u pacientov randomizovaných na abatacept ($p < 0,0001$). Subjekty, ktoré boli zaradené v dlhodobej predĺženej fáze počas 1 roka dvojito zaslepenej liečby, všetky dostávali abataceptovú liečbu a rádiografická progresia bola skúmaná počas 5 rokov. Údaje boli analyzované v pozorovacej analýze s použitím priemernej zmeny v celkovom skóre od predchádzajúcej každoročnej návštevy. Priemerná zmena od 1. do 2. roka bola 0,41 a 0,74 ($n = 290, 130$), od 2. do 3. roka bola 0,37 a 0,68 ($n = 293, 130$) a od 3. do 4. roka bola 0,34 a 0,43 ($n = 290, 128$) a zmena od 4. do 5. roka u pacientov pôvodne randomizovaných k abataceptu s MTX a placebo s MTX bola 0,26 a 0,29 ($n = 233, 114$).

Tabuľka 5: Priemerné rádiografické zmeny počas 12 mesiacov v štúdiu II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	p-hodnota ^a
Celkové Sharpove skóre	1,21	2,32	0,012
Skóre erózie	0,63	1,14	0,029
Skóre JSN	0,58	1,18	0,009

^a Na základe neparametrickej analýzy.

V štúdiu VI bola priemerná zmena TSS počas 12 mesiacov signifikantne nižšia u pacientov liečených abataceptom a metotrexátom v porovnaní s tými pacientami, ktorí boli liečení metotrexátom a placebom. Po 12 mesiacoch 61 % (148/242) pacientov liečených abataceptom a metotrexátom a 53 % (128/242) pacientov liečených metotrexátom a placebom nemalo žiadnu progresiu (TSS ≤ 0). Progresia štrukturálneho poškodenia bola nižšia u pacientov užívajúcich pokračujúcu liečbu abataceptom a metotrexátom (počas 24 mesiacov) v porovnaní s pacientmi, ktorí najskôr užívali metotrexát a placebo (počas 12 mesiacov) a boli preradení k abataceptu a metotrexátu počas ďalších 12 mesiacov. Spomedzi pacientov, ktorí boli zaradení do otvorenej 12 mesačnej fázy, 59 % (125/213) tých, ktorí pokračovali v užívaní abataceptu a metotrexátu a 48 % (92/192) pacientov, ktorí najskôr užívali metotrexát a potom prešli na kombináciu s abataceptom, nemalo žiadnu progresiu.

V štúdiu SC-II sa hodnotili štrukturálne poškodenia kĺbov rádiograficky a vyjadrené ako zmena z východiskových hodnôt podľa „van der Heijde-modified Total Sharp Score“ (mTSS) a jeho komponentov. V oboch liečených skupinách sa až do 24. mesiacov pozorovala podobná inhibícia (mTSS (priemer ± štandardná odchýlka [standard deviation, SD] = 0,89 ± 4,13 voči 1,13 ± 8,66), skóre erózie (0,41 ± 2,57 voči 0,41 ± 5,04) a skóre zúženia kĺbovej štrbiny (joint space narrowing, JSN) (0,48 ± 2,18 voči 0,72 ± 3,81)) pre skupinu s abataceptom (n = 257) a adalimumabom (n = 260), v uvedenom poradí.

V štúdiu SC-III sa štrukturálne poškodenie kĺbu hodnotilo pomocou NMR. Skupina abatacept + MTX mala menej progresívne štrukturálne poškodenie v porovnaní so skupinou s MTX pomocou vyjadrenia priemerného rozdielu liečby v skupine s abataceptom + MTX oproti skupine s MTX (tabuľka 6).

Tabuľka 6: NMR hodnotenie štrukturálnych a zápalových zmien v štúdiu SC-III

Priemerný rozdiel liečby medzi s.c. podávaným abataceptom + MTX oproti MTX po 12 mesiacoch (95 % CI)*

Skóre erózie NMR	-1,22 (-2,20; -0,25)
Skóre Osteitídy/Edému kosti NMR	-1,43 (-2,68; -0,18)
Skóre synovitídy NMR	-1,60 (-2,42; -0,78)

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

Odpoveď podľa fyzických funkcií

Zlepšenie fyzických funkcií sa meralo pomocou dotazníka na hodnotenie zdravia podľa indexu invalidity (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) v štúdiách II, III, IV, V a VI a modifikovaného HAQ-DI v štúdiu I. V štúdiu SC-I bolo zlepšenie z východiskovej hodnoty meranej HAQ-DI počas 6 mesiacov a po tomto období podobné medzi subkutánnym a intravenóznym podaním. Výsledky zo štúdií II, III a VI sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Zlepšenie fyzických funkcií v kontrolovaných skúšaníach

	Bez predchádzajúcej liečby metotrexátom		Nedostatočná odpoveď na metotrexát		Nedostatočná odpoveď na inhibítor TNF	
	Štúdia VI		Štúdia II		Štúdia III	
Index invalidity podľa HAQ ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARD ^b	Placebo +DMARD ^b
Východisková hodnota (priemerná)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Priemerné zlepšenie od východiskovej hodnoty						
6. mesiac	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. mesiac	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Podiel pacientov s klinicky významným zlepšením ^d						
6. mesiac	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
12. mesiac	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatacept oproti placebo.

† p < 0,05, abatacept a MTX oproti MTS a placebo

^a Fixná dávka rovnajúca sa približne 10 mg/kg (pozri časť 4.2).

^b Súbežne používané DMARD zahŕňali jedno alebo viaceré z nasledujúcich liečiv: metotrexát, chlorochín/hydroxychlorochín, sulfasalazín, leflunomid, azatioprin, zlato a anakinru.

^c Dotazník na hodnotenie zdravia; 0 = najlepšie, 3 = najhoršie; 20 otázok; 8 kategórií: obliekanie a starostlivosť o výzor, vstávanie, jedenie, chôdza, hygiena, schopnosť dosiahnuť na predmety, schopnosť uchopiť predmety a činnosti.

^d Zníženie v HAQ-DI o ≥ 0,3 jednotiek od východiskovej hodnoty.

^e Po 6 mesiacoch dostali pacienti možnosť zaradenia do otvorenej štúdie.

V štúdiu II si medzi pacientmi s klinicky významným zlepšením v 12. mesiaci 88 % udržalo odpoveď v 18. mesiaci a 85 % si udržalo odpoveď v 24. mesiaci. Počas otvorených fáz štúdií I, II, III a VI sa zlepšenie vo fyzických funkciách udržalo počas 7 rokov (štúdia I), 5 rokov (štúdia II), 5 rokov (štúdia III) a 2 rokov (štúdia VI).

V štúdiu SC-III bol podiel jedincov s HAQ odpoveďou meranou podľa klinicky významného zlepšenia fyzických funkcií (pokles skóre HAQ-DI o > 0,3 z východiskového stavu) vyšší v skupine s abataceptom + MTX oproti skupine s MTX po 12. mesiaci (65,5 % oproti 44,0 %, v uvedenom poradí; rozdiel liečby oproti skupine s MTX 21,6 % [95 % CI: 8,3; 34,9]).

Zdravotné výsledky a kvalita života súvisiaca so zdravím

Kvalita života súvisiaca so zdravím sa hodnotila pomocou SF-36 (skrátenej formy dotazníka) po 6 mesiacoch v štúdiách I, II a III a po 12 mesiacoch v štúdiách I a II. V týchto štúdiách sa v skupine s abataceptom v porovnaní so skupinou s placebom pozorovalo klinicky a štatisticky významné zlepšenie vo všetkých 8 oblastiach SF-36 (4 oblasti fyzického zdravia: fyzické funkcie, obmedzenia kvôli fyzickým problémom, telesná bolesť, celkové zdravie; a 4 oblasti duševného zdravia: vitalita, sociálne funkcie, obmedzenia kvôli emocionálnym problémom, duševné zdravie), ako aj v súhrne zložiek fyzického zdravia (Physical Component Summary, PCS) a v súhrne zložiek duševného zdravia (Mental Component Summary, MCS). V štúdiu VI sa zlepšenie pozorovalo u oboch PCS a MCS počas

12 mesiacov v skupine abataceptu a metotrexátu v porovnaní so skupinou metotrexát a placebo a udržalo sa počas 2 rokov.

Štúdia VII: Bezpečnosť abataceptu u pacientov s alebo bez úspechu liečby predchádzajúcim inhibítorom TNF

Fáza otvorenej štúdie s intravenózne podaným abataceptom v pozadí nebiologických DMARD prebiehala u pacientov s aktívnou formou RA, ktorí adekvátne neodpovedali na predchádzajúcu (neúspech počas najmenej 2 mesiacov; n = 449) alebo súčasnú liečbu (žiadne obdobie zlyhania; n = 597) inhibítorom TNF (štúdia VII). Základný výsledok, výskyt nežiaducich účinkov, závažných nežiaducich účinkov a prerušenie liečby kvôli nežiaducim účinkom v priebehu 6 mesiacov liečby, boli podobné u tých, ktorí užívali inhibítor TNF pred alebo súčasne pri zaradení do štúdie, ako bol výskyt závažných infekcií.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u dospelých so psoriatickou artritídou

Účinnosť a bezpečnosť abataceptu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických skúšaniach (štúdie PsA-I a PsA-II) s dospelými pacientmi vo veku 18 rokov a staršími. Pacienti mali aktívnu PsA (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 bolestivé kĺby) napriek predchádzajúcej liečbe terapiou DMARD a mali jednu zdokumentovanú psoriatickú kožnú léziu s minimálnym priemerom 2 cm.

V štúdií PsA-I dostalo 170 pacientov intravenózne (i.v.) placebo alebo abatacept na 1., 15., 29. deň a potom každých 28 dní spôsobom dvojitého zaslepenia počas 24 týždňov, po ktorých nasledovala otvorená fáza abataceptom v dávke 10 mg/kg intravenózne každých 28 dní. Pacienti boli randomizovaní na podávanie placebo alebo abataceptu v dávke 3 mg/kg, 10 mg/kg alebo dve dávky 30 mg/kg, po ktorých nasledovala dávka 10 mg/kg, bez možnosti vystúpenia počas 24 týždňov, po ktorých nasledovala otvorená fáza abataceptom v dávke 10 mg/kg mesačne intravenózne každý mesiac. Pacientom bolo počas skúšania umožnené súbežne užívať stabilné dávky metotrexátu, nízke dávky kortikosteroidov (zodpovedajúce ≤ 10 mg prednizónu) a/alebo NSAID.

V štúdií PsA-II bolo randomizovaných v pomere 1 : 1 424 pacientov na subkutánne podávanie spôsobom dvojito zaslepenia týždenných dávok placebo alebo abataceptu 125 mg bez nasycovacej dávky počas 24 týždňov, po ktorých nasledovala otvorená fáza abataceptom v dávke 125 mg subkutánne týždenne. Pacientom bolo počas skúšania umožnené súbežne užívať stabilné dávky metotrexátu, sulfasalazínu, leflunomidu, hydroxychlorochínu, nízke dávky kortikosteroidov (zodpovedajúce ≤ 10 mg prednizónu) a/alebo NSAID. Pacienti, ktorí nedosiahli minimálne 20 % zlepšenie od východiskového stavu v ich opuchu a bolesti kĺbu počítanom v 16. týždni boli vyradení z otvorenej fázy abataceptom v dávke 125 mg subkutánne týždenne.

Primárnym koncovým ukazovateľom oboch štúdií PsA-I a PsA-II bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 24. týždni (169. deň).

Klinická odpoveď

Prejavy a symptómy

Percento pacientov, ktorí dosiahli odpovede ACR 20, 50 alebo 70 pri odporúčanej dávke abataceptu v štúdiách PsA-I (10 mg/kg intravenózne) a PsA-II (125 mg subkutánne) sú uvedené nižšie v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Podiel pacientov s odpoveďami ACR v 24. týždni v štúdiách PsA-I a PsA-II

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

* p < 0,05 oproti placebo, p hodnoty sa nehodnotili pre ACR 50 a ACR 70.

^a 37 % pacientov sa predtým liečilo inhibítorom TNF.

^b 61 % pacientov sa predtým liečilo inhibítorom TNF.

^c Pacienti, ktorí mali nižšie ako 20 % zlepšenie v bolesti alebo opuchu kĺbu počítané v 16. týždni dosiahli kritérium na vyradenie a boli považovaní za nereagujúcich na liečbu.

Signifikantne vyšší podiel pacientov dosiahol odpoveď ACR 20 po intravenózne liečbe abataceptom v dávke 10 mg/kg v PsA-I alebo po subkutánnom podávaní dávky 125 mg v PsA-II v porovnaní s placebom v 24. týždni vo všetkých populáciách štúdie. V oboch štúdiách sa pozorovali vyššie odpovede ACR 20 po abatacepte voči placebo bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu inhibítorom TNF. V menšej štúdii PsA-I boli odpovede ACR 20 po intravenóznom podávaní abataceptu v dávke 10 mg/kg oproti placebo u pacientov, ktorí sa predtým neliečili inhibítorom TNF 55,6 % voči 20,0 %, v uvedenom poradí, a u pacientov, ktorí sa predtým liečili inhibítorom TNF boli 30,8 % voči 16,7 %, v uvedenom poradí. V štúdii PsA-II boli odpovede ACR 20 po subkutánnom podávaní abataceptu v dávke 125 mg oproti placebo u pacientov, ktorí sa predtým neliečili inhibítorom TNF 44,0 % voči 22,2 %, v uvedenom poradí (21,9 [8,3; 35,6], odhadovaný rozdiel [95 % CI]) a u pacientov, ktorí sa predtým liečili inhibítorom TNF boli 36,4 % oproti 22,3 %, v uvedenom poradí (14,0 [3,3; 24,8], odhadovaný rozdiel [95 % CI]).

Vyššie odpovede ACR 20 sa pozorovali v štúdii PsA-II po subkutánnej dávke abataceptu 125 mg oproti placebo bez ohľadu na súbežnú nebiologickú liečbu DMARD. Odpovede ACR 20 boli po subkutánnej dávke abataceptu 125 mg oproti placebo u pacientov, ktorí neužívali nebiologickú liečbu DMARD 27,3 % oproti 12,1 %, v uvedenom poradí, (15,15 [1,83; 28,47], odhadovaný rozdiel [95 % CI]) a u pacientov, ktorí užívali nebiologickú DMARD boli 44,9 % oproti 26,9 %, v uvedenom poradí, (18,00 [7,20; 28,81], odhadovaný rozdiel [95 % CI]). V štúdiách PsA-I a PsA-II sa zachovali klinické odpovede alebo pokračovalo zlepšenie až do jedného roka.

Štruktúrna odpoveď

V štúdii PsA-II bol podiel pacientov bez röntgenografickej progresie (≤ 0 zmena od východiskového stavu) v celkovom PsA modifikovanom röntgenovom skóre podľa Sharp-van der Heijde (SHS) v 24. týždni vyšší po subkutánnej dávke abataceptu 125 mg (42,7 %) než po placebe (32,7 %) (10,0 [1,0; 19,1] odhadovaný rozdiel [95 % CI]).

Odpoveď podľa fyzickej funkcie

V štúdii PsA-I bol v 24. týždni podiel pacientov s $\geq 0,30$ znížením skóre HAQ-DI od východiskového stavu 45,0 % po intravenóznom podávaní abataceptu oproti 19,0 % po placebe (26,1 [6,8; 45,5] odhadovaný rozdiel [95 % CI]). V štúdii PsA-II bol podiel pacientov s minimálne 0,35 znížením skóre HAQ-DI od východiskového stavu 31,0 % po abatacepte voči 23,7 % po placebe (7,2 [-1,1; 15,6] odhadovaný rozdiel [95 % CI]). V oboch štúdiách PsA-I a PsA-II sa pri pokračovaní liečby abataceptom až do 1 roka zachovalo zlepšenie v skóre HAQ-DI alebo sa zlepšilo.

V skóre PASI neboli zaznamenané žiadne signifikantné zmeny po liečbe abataceptom v priebehu 24-týždňového obdobia dvojitého zaslepenia. Pacienti zaradení do oboch štúdií PsA mali miernu až stredne závažnú psoriázu s mediánom skóre PASI 8,6 v PsA-I a 4,5 v PsA-II. V štúdií PsA-I bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 50 28,6 % po abatacepte voči 14,3 % po placebe (14,3 [-15,3; 43,9] odhadovaný rozdiel [95 % CI]) a podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75 bol 14,3 % po abatacepte voči 4,8 % po placebe (9,5 [-13,0; 32,0] odhadovaný rozdiel [95 % CI]). V štúdií PsA-II bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 50 26,7 % po abatacepte voči 19,6 % po placebe (7,3 [-2,2; 16,7] odhadovaný rozdiel [95 % CI]) a podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75 bol 16,4 % po abatacepte voči 10,1 % po placebe (6,4 [-1,3; 14,1], odhadovaný rozdiel [95 % CI]).

Pediatrická populácia s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Subkutánne podávanie

Účinnosť subkutánne podávaného abataceptu u detí vo veku 2 až 17 rokov sa zakladá na farmakokinetickej expozícii a extrapolácii preukázanej účinnosti intravenózne podávaného abataceptu u pacientov s pJIA a subkutánne podávaného abataceptu u dospelých pacientov s RA a je podporená údajmi z prebiehajúcej klinickej štúdie. V tejto štúdií sa liečili deti a dospievajúci so stredne závažnou až závažnou aktívnou pJIA vo veku 2 až 17 rokov (kohorta 46 pacientov vo veku 2 až 5 rokov a kohorta 173 pacientov vo veku 6 až 17 rokov) s nedostatočnou odpoveďou alebo intoleranciou na minimálne jednu DMARD, medzi ktoré mohli patriť biologické liečivá. Bezpečnosť a účinnosť subkutánne podávaného abataceptu sa hodnotili v navrhutej nezaslepenej štúdií s jednou skupinou s primárnym koncovým ukazovateľom minimálnej koncentrácie v rovnovážnom stave (c_{min}) po 4 mesiacoch (krátkodobé obdobie) vo vekovej kohorte 6 až 17 rokov. Pacienti pokračovali v liečbe abataceptom v prebiehajúcom nezaslepenom rozšírení, v ktorom sa hodnotila dlhodobá bezpečnosť a účinnosť počas ďalších 20 mesiacov.

Na začiatku 79 % z 219 pacientov zaradených a liečených v štúdií užívalo metotrexát (priemerná dávka pri vstupe do štúdie, 12,3 mg/m²/týždeň) a 21 % pacientov dostávalo monoterapiu abataceptom. Z 219 pacientov zaradených do štúdie bolo 56 (25,6 %) predtým liečených biologickou liečbou DMARD (vrátane inhibítorov TNF a tocilizumabu).

Pacienti zaradení do skúšania mali v priemere vek 10,6 rokov s priemerným trvaním ochorenia 2,4 roka. Mali aktívne ochorenie s východiskovým priemerným počtom aktívnych kĺbov 11,8, s priemerným počtom kĺbov so stratou pohybu 10,3 a priemernou zvýšenou hladinou C-reaktívneho proteínu (CRP) 1,24 mg/dl).

Z 219 liečených pacientov 205 ukončilo krátkodobé obdobie liečby a 200 bolo zaradených do pokračujúceho obdobia dlhodobého predĺženia. Vo vekovej kohorte 2 až 5 rokov, 39 (84,8 %) pacientov ukončilo 2-ročnú liečbu. Vo vekovej kohorte 6 až 17 rokov 132 (76,3 %) pacientov ukončilo 2-ročnú liečbu.

Miery odpovedí na konci krátkodobej expozície sú zhrnuté v tabuľke 9:

Tabuľka 9: Podiel (%) pacientov s polyartikulárnou JIA s odpoveďami ACRP alebo neaktívnym ochorením na konci krátkodobého obdobia (4 mesiace)

	Vek 2 až 17 rokov
	n = 219
ACRP30	84,5 %
ACRP50	75,3 %
ACRP70	57,1 %
ACRP90	34,7 %
ACRP100	20,1 %
Neaktívne ochorenie*	34,2 %

* Neaktívne kĺby, celkové hodnotenie závažnosti ochorenia lekárom ≤ 10 mm a CRP $\leq 0,6$ mg/dl.

Odpovede ACRP a výsledky neaktívneho ochorenia sa udržali počas 2 rokov.

Intravenózne podávanie

Zaradené boli deti a dospievajúci so stredne závažnou až závažnou aktívnou pJIA vo veku 6 až 17 rokov s nedostatočnou odpoveďou alebo intoleranciou na minimálne jednu DMARD, medzi ktoré mohli patriť biologické liečivá. Bezpečnosť a účinnosť intravenózne podávaného abataceptu sa hodnotili v štúdiu pozostávajúcej z troch fáz. Fáza A bola 4-mesačná, nezaslepená, úvodná navrhnutá tak, aby indukovala ACR Pedi 30 odpoveď. Pacienti, ktorí dosiahli minimálne ACR Pedi 30 odpoveď na konci fázy A, boli randomizovaní do dvojito-zaslepanej fázy vysadenia (fáza B) a dostávali buď abatacept alebo placebo počas 6 mesiacov alebo až kým neprepuklo ochorenie pJIA, ako je definované v štúdiu. Pokiaľ neukončili štúdiu z dôvodov bezpečnosti, všetkým pacientom, ktorí dokončili štúdiu alebo u nich prepuklo ochorenie počas fázy B alebo neodpovedali na liečbu vo fáze A, bol ponúknutý vstup do fázy C, nezaslepeného rozšírenia, v ktorom sa hodnotila dlhodobá bezpečnosť a účinnosť.

Vo fáze A dostávali všetci pacienti 10 mg/kg abataceptu 1., 15., 29., 57. a 85. deň a hodnotili sa na 113. deň. V priebehu fázy A užívalo 74 % metotrexát (priemerná dávka pri vstupe do štúdie, 13,2 mg/m²/týždeň), teda 26 % pacientov sa vo fáze A liečilo monoterapiou abataceptom. 57 (30 %) zo 190 pacientov zaradených do štúdie sa predtým liečilo liečbou inhibítorom TNF.

Pacienti, ktorí dosiahli ACR Pedi 30 odpoveď na konci fázy A boli randomizovaní do fázy B, dvojito-zaslepanej fázy vysadenia, aby dostávali buď abatacept alebo placebo počas 6 mesiacov alebo až do prepuknutia JIA.

Prepuknutie sa definovalo ako:

- ≥ 30 % zhoršenie minimálne 3 zo 6 kľúčových premenných pJIA
- ≥ 30 % zlepšenie u nie viac ako 1 zo 6 kľúčových premenných pJIA
- ak sa na definovanie prepuknutia použilo celkové hodnotenie lekára alebo rodiča, muselo byť prítomné ≥ 2 cm (možné až do 10 cm) zhoršenie
- ak sa na definovanie prepuknutia použil počet aktívnych kĺbov alebo kĺbov s obmedzeným rozsahom pohybu muselo byť prítomné zhoršenie u ≥ 2 kĺbov

Pacienti zaradení do skúšania mali v priemere vek 12,4 roka s priemerným trvaním ochorenia 4,4 roka. Mali aktívne ochorenie s východiskovým priemerným počtom aktívnych kĺbov 16 a s priemerným počtom kĺbov so stratou pohybu 16; a zvýšené hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP) (priemer 3,2 mg/dl) a ESR (priemer, 32 mm/h). Ich subtypy pJIA pri nástupe ochorenia boli: oligoartikulárny (16 %), polyartikulárny (64 %; 20 % z celkového počtu bolo pozitívnych na reumatoidný faktor) a systémový (20 %).

Zo 190 zaradených pacientov dokončilo fázu A 170 pacientov, 65 % (123/190) dosiahlo ACR Pedi 30 odpoveď a 122 bolo randomizovaných do fázy B. Odpovede boli podobné u všetkých skúmaných podtypov pJIA a u pacientov liečených použitím metotrexátu alebo bez jeho. Zo 133 (70 %) pacientov bez predchádzajúcej liečby inhibítorom TNF dosiahlo 101 (76 %) pacientov minimálne ACR Pedi 30

odpoveď; z 57 pacientov, ktorí sa predtým liečili inhibítorom TNF dosiahlo 22 (39 %) minimálne ACR Pedi 30 odpoveď.

Počas fázy B bol čas do prepuknutia ochorenia u pacientov randomizovaných na placebo významne kratší ako u tých, ktorí boli randomizovaní na abatacept (primárny koncový ukazovateľ, $p = 0,0002$; log-rank test). Počas fázy B došlo k prepuknutiu ochorenia u významne viac pacientov dostávajúcich placebo (33/62; 53 %) ako u pacientov pokračujúcich v liečbe abataceptom (12/60; 20 %; chi-kvadrát $p < 0,001$). Riziko prepuknutia ochorenia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe abataceptom, bolo menšie ako jedna tretina hodnoty u pacientov, ktorí dostávali placebo (odhad pomeru rizika = 0,31; 95 % IS 0,16; 0,59).

Väčšina randomizovaných pacientov vo fáze B vstúpila do fázy C (58/60 pacientov liečených abataceptom vo fáze B; 59/62 pacientov dostávajúcich placebo vo fáze B), pričom 36 zo 47 pacientov vo fáze A neodpovedalo na liečbu (celkovo $n = 153$ pacientov).

Miery odpovede na konci fázy A, na konci fázy B a po 5-ročnej expozícii vo fáze C sú zhrnuté v tabuľke 10:

Tabuľka 10: Podiel (%) pacientov s polyartikulárnou JIA s ACR odpoveďami alebo s neaktívnym ochorením

	Koniec fázy A (113. deň)	Koniec fázy B ^a (169. deň)		Fáza C ^b (1 765. deň)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Skupina s abataceptom vo fáze B	Skupina s placebom vo fáze B	Pacienti bez odpovede vo fáze 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
Neaktívne ochorenie	Nehodnotené	31	10	52	33	31

^a 169. deň posledné dokumentované pozorovanie (Last Observation Carried Forward, LOCF) u pacientov liečených vo fáze C
^b Podľa pozorovania

Účastníci vo fáze C na 1 765. deň zahŕňali 33 z 58 pacientov liečených abataceptom vo fáze B, 30 z 59 pacientov dostávajúcich placebo vo fáze B a 13 z 36 pacientov bez odpovede na liečbu vo fáze A. Medián trvania liečby abataceptom vo fáze C bol 1 815 dní (rozsah 57-2 415 dní; takmer 61 mesiacov). Stodva (67 %) jedincov bolo vo fáze C liečených abataceptom minimálne 1 080 dní (~ 36 mesiacov). Všetci pacienti absolvovali minimálne 4-mesačnú predchádzajúcu, nezaslepenú liečbu abataceptom vo fáze A.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Reumatoidná artritída u dospelých

Geometrický priemer (90 % interval spoľahlivosti) biologickej dostupnosti abataceptu po subkutánnom podaní v porovnaní s intravenóznym podaním je 78,6 % (64,7 %, 95,6 %). Priemer (rozsah) c_{\min} a c_{\max} v rovnovážnom stave dosiahol po 85 dňoch liečby 32,5 $\mu\text{g/ml}$ (6,6 až 113,8 $\mu\text{g/ml}$) a 48,1 $\mu\text{g/ml}$ (9,8 až 132,4 $\mu\text{g/ml}$) v uvedenom poradí. Priemerné odhady systémového klírens (0,28 ml/h/kg), distribučného objemu (0,11 l/kg) a terminálneho polčasu (14,3 dní) boli porovnateľné medzi subkutánnym a intravenóznym podaním.

Vykonala sa jediná štúdia zameraná na určenie vplyvu monoterapie abataceptom na imunogenicitu po subkutánnom podaní bez záťažovej intravenózne dávky. Keď sa počiatočná intravenózna dávka nepodala, priemerná minimálna koncentrácia 12,6 µg/ml sa dosiahla po 2 týždňoch podávania. V priebehu tejto štúdie sa účinok prejavil v súlade so štúdiami, ktoré zahŕňali intravenóznou záťažovou dávkou, vplyv bez intravenózne dávky na nástup účinku sa však formálne neskúmal.

V súlade s údajmi o intravenóznom podaní, populačné farmakokinetické analýzy so subkutánne podaným abataceptom u pacientov s RA odhalili tendenciu k vyššiemu klírensu abataceptu spojenú so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Vek a pohlavie (po úprave vzhľadom k telesnej hmotnosti) neovplyvnili zdanlivý klírens. Súbežne užívané MTX, NSAID, kortikosteroidy a inhibítory TNF neovplyvnili zdanlivý klírens abataceptu.

Psoriatická artritída u dospelých

V štúdií PsA-I boli pacienti randomizovaní na intravenózne podávanie placebo alebo abataceptu v dávke 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) alebo dve dávky 30 mg/kg, po ktorých nasledovala dávka 10 mg/kg (30/10 mg/kg) na 1., 15., 29. deň a potom každých 28 dní. V tejto štúdií boli koncentrácie abataceptu v rovnovážnom stave súvisiace s dávkou. Geometrický priemer (CV%) c_{min} na 169. deň bol 7,8 µg/ml (56,3 %) po režime liečby 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8 %) po 10/10 mg/kg a 26,6 µg/ml (39,0 %) po 30/10 mg/kg.

V štúdií PsA-II po týždennom subkutánnom podaní abataceptu v dávke 125 mg sa dosiahol rovnovážny stav abataceptu na 57. deň s geometrickým priemerom (CV%) c_{min} v rozsahu od 22,3 (54,2 %) do 25,6 (47,7 %) µg/ml na 57. až 169. deň, v uvedenom poradí.

V súlade s výsledkami pozorovanými skoršie u pacientov s RA odhalila populačná farmakokinetická analýza pre abatacept u pacientov s PsA, že mali so zvyšovaním sa telesnej hmotnosti sklon ku vyššiemu klírensu (l/h) abataceptu.

Pediatrická populácia s pJIA

Farmakokinetika abataceptu pri subkutánnom podaní injekcie sa skúmala u pacientov vo veku 2 až 17 rokov.

Rovnovážny stav abataceptu sa dosiahol na 85. deň po týždňovom subkutánnom podaní abataceptu odstupňovanom na základe telesnej hmotnosti. Porovnateľné minimálne koncentrácie medzi úrovňami telesných hmotností a vekovými skupinami sa dosiahli pomocou subkutánnej schémy podávania odstupňovanej na základe telesnej hmotnosti. Priemerná (rozsah) minimálna koncentrácia abataceptu na 113. deň bola 46,2 µg/ml (13,4 až 96,2 µg/ml), 48,0 µg/ml (22,4 až 122,1 µg/ml) a 38,5 µg/ml (9,3 až 73,2 µg/ml) u pediatrických pacientov s pJIA vážiach 10 až < 25 kg, 25 až < 50 kg a ≥ 50 kg, v uvedenom poradí.

Farmakokinetika abataceptu je podobná dospelým pacientom s RA a pediatrickým pacientom s pJIA s výnimkou vyššej s.c. absorpcie u pacientov s pJIA. Biologická dostupnosť (F) po s.c. podaní sa zvýšila o 28 % a konštanta miery absorpcie (KA, absorption rate constant) bola vyššia u pacientov s pJIA ako u pacientov s RA.

V súlade s údajmi intravenózneho podávania, populačná farmakokinetická analýza zo subkutánneho podávania abataceptu u pacientov s pJIA odhalila tendenciu k vyššiemu klírensu abataceptu pri stúpajúcej telesnej hmotnosti. Vek a pohlavie (po úprave telesnej hmotnosti) neovplyvnili zdanlivý klírens. Súbežná liečba, ako je metotrexát, kortikosteroidy a NSAID, neovplyvnila zdanlivý klírens abataceptu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pri používaní abataceptu v súbore štúdií *in vitro* sa nepozorovala mutagenita ani klastogenita. V štúdiu karcinogenity na myšiach došlo k zvýšenému výskytu malígnych lymfómov a nádorov prsných žliaz (u samíc). Zvýšený výskyt lymfómov a prsných nádorov pozorovaný u myší liečených abataceptom mohol súvisieť so zníženou kontrolou vírusu myšej leukémie (pokiaľ ide o lymfómy) a vírusu spôsobujúceho prsné nádory u myší (pokiaľ ide o prsné nádory), za prítomnosti dlhodobej imunomodulácie. V jednoročnej štúdiu toxicity u makakov sa abatacept nespájal so žiadnou významnou toxicitou. Reverzibilné farmakologické účinky pozostávali z minimálnych prechodných poklesov sérového IgG a minimálnej až závažnej lymfoidnej deplécie germinálnych centier v slezine a/alebo v lymfatických uzlinách. Počas trvania tejto štúdie sa nedokázal výskyt lymfómov alebo preneoplastických morfológických zmien, napriek prítomnosti vírusu, lymfokryptovírusu, o ktorom je známe, že spôsobuje takéto lézie u imunosuprimovaných opíc. Význam týchto zistení pre klinické použitie abataceptu nie je známy.

U potkanov nemal abatacept žiadne nežiaduce účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu. Uskutočnili sa štúdie embryofetálneho vývoja u myší, potkanov a králikov s abataceptom v dávkach až 20- až 30-násobne vyšších ako je dávka 10 mg/kg používaná u ľudí a nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky u mláďat. U potkanov a králikov bola expozícia abataceptu na základe AUC až 29-násobne vyššia ako expozícia dosiahnutá u ľudí po dávke 10 mg/kg. Dokázalo sa, že u potkanov a králikov abatacept prechádza placentou. V štúdiu pre- a postnatálneho vývoja s abataceptom u potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky u mláďat samíc, ktorým sa podával abatacept v dávkach až 45 mg/kg, čo na základe AUC predstavuje 3-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po dávke 10 mg/kg. Pri dávke 200 mg/kg, čo na základe AUC predstavuje 11-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po dávke 10 mg/kg, sa pozorovali obmedzené zmeny v imunitnej funkcii (9-násobné zvýšenie v priemernej protilátkovej odpovedi závislej od T-buniek u samičích mláďat a zápal štítnej žľazy u 1 samičieho mláďaťa z 10 samičích a 10 samičích mláďat hodnotených pri tejto dávke).

Neklinické štúdie dôležité pre používanie v pediatrickej populácii

Štúdie u potkanov vystavených abataceptu preukázali anomálie imunitného systému, vrátane nízkeho výskytu infekcií, ktoré spôsobujú úmrtie (juvenilných potkanov). Okrem toho zápal štítnej žľazy a pankreasu bol častejšie pozorovaný u oboch juvenilných aj dospelých potkanov vystavených abataceptu. Dospievajúce potkany sa zdali byť viac citlivé na lymfocytický zápal štítnej žľazy. Štúdie u dospelých myší a opíc nepreukázali podobné zistenia. Je pravdepodobné, že zvýšená náchylnosť k oportúnnym infekciám pozorovaná u juvenilných potkanov súvisela s expozíciou abataceptu pred rozvojom pamäťových odpovedí. Význam týchto výsledkov pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza
Poloxamér 188
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný bezvodý
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ORENCIA 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,4 ml naplnená injekčná striekačka (sklo typu 1) s automatickým bezpečnostným krytom (chráničom) ihly a prírubovým nastavcom (biely plunžerový piest).

Balenia so 4 naplnenými injekčnými striekačkami s chráničom ihly.

ORENCIA 87,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,7 ml naplnená injekčná striekačka (sklo typu 1) s automatickým bezpečnostným krytom (chráničom) ihly a prírubovým nastavcom (bledomodrý plunžerový piest).

Balenia so 4 naplnenými injekčnými striekačkami s chráničom ihly.

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Jedno ml naplnená injekčná striekačka (sklo typu 1) s prírubovým nastavcom alebo jedno ml naplnená injekčná striekačka s automatickým bezpečnostným krytom (chráničom) ihly a prírubovým nastavcom (oranžový plunžerový piest).

Balenia obsahujú 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky a multibalenia obsahujú 12 naplnených injekčných striekačiek (3 balenia po 4).

Balenia 1, 3 alebo 4 naplnených injekčných striekačiek s chráničom ihly a multibalenia obsahujúce 12 naplnených injekčných striekačiek s chráničom ihly (3 balenia po 4).

Sklenená injekčná striekačka typu 1 má zátku obalenú brómbutylom a pripevnenú ihlu z nehrdzavejúcej ocele pokrytú s tvrdým krytom ihly.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek je určený len na jednorazové použitie. Po vybratí naplnenej injekčnej striekačky z chladničky a pred podaním injekcie ORENCIE sa má naplnená injekčná striekačka ponechať pri izbovej teplote počas 30 minút. Injekčná striekačka sa nemá pretrepať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/07/389/004-010

EU/1/07/389/013-014

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. mája 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. mája 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 125 mg abataceptu v jednom ml.

Abatacept je fúzny proteín vytvorený technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) naplnený v injekčnom pere (ClickJect).

Roztok je číry, bezfarebný až svetložltý s pH 6,8 až 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

ORENCIA v kombinácii s metotrexátom je indikovaná na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých pacientov, ktorí neprimerane odpovedali na predchádzajúcu liečbu jedným alebo viacerými antireumatikami modifikujúcimi ochorenie (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) vrátane metotrexátu (MTX) alebo inhibítora tumor nekrotizujúceho faktora alfa-(TNF).
- liečbu stredne ťažkej až veľmi aktívnej a progresívnej choroby u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí neboli predtým liečení metotrexátom.

Počas kombinovanej liečby abataceptom a metotrexátom sa preukázalo spomalenie progresie poškodenia kĺbov a zlepšenie fyzických funkcií.

Psoriatická artritída

ORENCIA, samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaná dospelým pacientom na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy (PsA), keď bola odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD vrátane MTX nedostatočná a u ktorých sa nevyžaduje dodatočná systémová liečba psoriatických kožných lézií.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Liečbu majú začať a viesť odborní lekári so skúsenosťami v diagnostikovaní a liečbe reumatoidnej artritídy.

Ak v priebehu 6 mesiacov liečby nedôjde k odpovedi na abatacept, je potrebné znova zvážiť pokračovanie liečby (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Dospelí

Podanie ORENCIE subkutánne (s.c.) možno začať s bolusovou dávkou alebo bez intravenózne (i.v.) bolusovej dávky. ORENCIA sa má podávať s.c. jedenkrát týždenne v dávke 125 mg subkutánnou injekciou bez ohľadu na telesnú hmotnosť (pozri časť 5.1). Ak sa na začiatku liečby jednorazovo podá i.v. infúzia (i.v. bolusová dávka pred s.c. podaním) prvá 125 mg subkutánná dávka abataceptu sa má podať v priebehu jedného dňa po i.v. infúzii, po ktorej budú nasledovať 125 mg subkutánne injekcie abataceptu jedenkrát týždenne (dávkovanie intravenózne bolusovej dávky si, prosím, pozrite v časti 4.2 ORENCIA 250 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok).

U pacientov prestavených z intravenózne liečby ORENCIOU na subkutánne podávanie sa má podať prvá subkutánná injekcia namiesto ďalšej plánovanej intravenózne dávky.

Nie je potrebná žiadna úprava dávky, keď sa používa v kombinácii s inými DMARD, kortikosteroidmi, salicylátmi, nesteroidnými protizápalovými liečivami (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) alebo analgetikami.

Psoriatická artritída

Dospelí

ORENCIA sa má podávať subkutánnou (s.c.) injekciou jedenkrát týždenne v dávke 125 mg bez potreby intravenózne (i.v.) nasycovacej dávky.

U pacientov, ktorí sa prestavujú z intravenózne liečby ORENCIOU na subkutánne podávanie sa má prvá subkutánná dávka podať namiesto nasledujúcej plánovanej intravenózne dávky.

Vynechanie dávky

Pacient/pacientka má byť poučený/poučená o tom, že ak vynechá injekciu ORENCIE do troch dní od plánovaného termínu má ju dostať bezodkladne, aby zostal/zostala v pôvodnom týždennom pláne. Pacient/pacientka má byť poučený/poučená o tom, že ak je dávka vynechaná dlhšie ako tri dni, ďalšia dávka bude podaná na základe lekárskeho rozhodnutia (stav pacienta, stav ochorenia, atď).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek a pečene

V týchto populáciách pacientov sa ORENCIA neskúmala. Nie je možné stanoviť odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ORENCIE injekčného roztoku naplneného v injekčnom pere podávanej subkutánne u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Na liečbu pJIA je pre pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších dostupná ORENCIA prášok na koncentrát na infúzny roztok na intravenózne podávanie (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku ORENCIA prášok na koncentrát na infúzny roztok).

Na liečbu pJIA je pre pediatrických pacientov vo veku 2 rokov a starších dostupná ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke na subkutánne podávanie (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke).

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

ORENCIA je určená na užívanie pod vedením zdravotníckeho pracovníka. Po riadnom zaškolení v technike podania subkutánnej injekcie si pacient môže sám podať injekciu ORENCIE, ak lekár/zdravotnícky pracovník rozhodne, že je to vhodné.

Celkový obsah (1 ml) naplneného injekčného pera sa má podať len subkutánnou injekciou. Miesta vpichu sa majú striedať, injekcie sa nesmú nikdy podať do miest kde je koža precitlivená, poranená, červená alebo tvrdá.

Všeobecné pokyny na prípravu a podanie ORENCIE v naplnenom injekčnom pere sa nachádzajú v Písomnej informácii pre používateľa a v „Dôležitých pokynoch na používanie“. Pokyny na prípravu lieku pred podávaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ťažké a nekontrolované infekcie, ako sú sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kombinácia s inhibítormi TNF

Skúsenosti s použitím abataceptu v kombinácii s inhibítormi TNF sú obmedzené (pozri časť 5.1). V placebom kontrolovaných klinických štúdiách, v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF a placebom, došlo u pacientov, ktorí dostávali kombináciu inhibítorov TNF s abataceptom k zvýšeniu celkového výskytu infekcií a závažných infekcií (pozri časť 4.5). Neodporúča sa používať abatacept v kombinácii s inhibítormi TNF.

Počas prechodu z liečby inhibítorom TNF na liečbu ORENCIOU majú byť pacienti sledovaní kvôli príznakom infekcie (pozri časť 5.1, štúdia VII).

Alergické reakcie

Pri podávaní abataceptu v klinických skúšaníach, v ktorých sa nevyžadovalo predliečenie pacientov, aby sa zabránilo vzniku alergických reakcií, boli alergické reakcie hlásené menej často (pozri časť 4.8). Po prvej infúzii sa môže vyskytnúť anafylaxia alebo anafylaktoidné reakcie a môžu byť život ohrozujúce. Po uvedení lieku na trh sa po prvej infúzii ORENCIE hlásil prípad fatálnej anafylaxie. Ak dôjde k akejkoľvek závažnej alergickej alebo anafylaktickej reakcii, intravenózna alebo subkutánná liečba ORENCIOU sa má okamžite prerušiť a má sa začať vhodná liečba, a použitie ORENCIE sa má natrvalo ukončiť (pozri časť 4.8).

Účinky na imunitný systém

Lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, vrátane ORENCIE, môžu ovplyvniť obranné mechanizmy hostiteľa voči infekciám a malignitám a ovplyvniť odpovede na očkovanie.

Súbežné podanie ORENCIE s biologickými imunopresívnymi alebo imunomodulačnými látkami by mohlo posilniť účinky abataceptu na imunitný systém (pozri časť 4.5).

Infekcie

Pri použití abataceptu boli hlásené závažné infekcie, vrátane sepsy a pneumónie (pozri časť 4.8). Niektoré z týchto infekcií boli fatálne. Veľa ťažkých infekcií sa vyskytlo u pacientov podrobujúcich sa sprievodnej imunopresívnej liečbe, ktorá ich môže predisponovať k infekciám, okrem ich základného ochorenia. Liečba ORENCIOU sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami až

dovtedy, kým infekcie nebudú zvládnuté. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia ORENCIE u pacientov s anamnézou recidivujúcich infekcií alebo základných ochorení, ktoré ich môžu predisponovať k infekciám. Pacienti, u ktorých počas podstupovania liečby ORENCIOU vznikne nová infekcia, majú byť pozorne sledovaní. Podávanie ORENCIE sa má prerušiť, ak u pacienta vznikne závažná infekcia.

V pivotných placebom kontrolovaných štúdiách sa nepozoroval zvýšený výskyt tuberkulózy; všetci pacienti, ktorí dostali ORENCIU, však boli vyšetrení na tuberkulózu. Bezpečnosť ORENCIE u jedincov s latentnou tuberkulózou nie je známa. U pacientov, ktorí dostali ORENCIU, sú hlásenia o tuberkulóze (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť pred začiatkom liečby ORENCIOU vyšetrení na latentnú tuberkulózu. Majú sa zohľadniť aj dostupné medicínske odporúčania.

Liečba antireumatikami sa spája s reaktiváciou hepatitídy B. Pred začiatkom liečby ORENCIOU sa preto má v súlade s publikovanými odporúčaniami vykonať vyšetrenie na vírusovú hepatitídu.

Liečba imunosupresívami, ako je ORENCIA, môže súvisieť s progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou (PML). Ak sa počas liečby ORENCIOU objavia neurologické symptómy svedčiace o PML, liečba ORENCIOU sa má ukončiť a majú sa zaviesť vhodné diagnostické opatrenia.

Malignity

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bola frekvencia malignít u pacientov liečených abataceptom 1,2 % a u pacientov liečených placebom 0,9 % (pozri časť 4.8). Do týchto klinických štúdií neboli zaradení pacienti so známymi malignitami. V štúdiách karcinogenity na myšiach sa pozoroval zvýšený výskyt lymfómov a prsných nádorov. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy (pozri časť 5.3). Možná úloha abataceptu pri rozvoji malignít, vrátane lymfómov, u ľudí nie je známa. U pacientov, ktorí dostali ORENCIU sú hlásenia o nemelanómových karcinómoch kože (pozri časť 4.8). U všetkých pacientov, obzvlášť u tých, ktorí majú rizikové faktory karcinómu kože sa odporúča pravidelné vyšetrenie kože.

Očkovania

Pacienti, ktorí sa liečia ORENCIOU môžu súbežne dostať vakcíny, s výnimkou živých očkovacích látok. Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súbežne s abataceptom alebo v priebehu 3 mesiacov po jeho vysadení. Lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, vrátane abataceptu, môžu utlmiť účinnosť niektorých imunizácií (pozri časť 4.5).

Starší pacienti

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách dostávalo abatacept intravenózne celkovo 404 pacientov vo veku 65 a viac rokov, vrátane 67 pacientov vo veku 75 a viac rokov. Celkovo 270 pacientov vo veku 65 rokov a starších, vrátane 46 pacientov vo veku 75 rokov a starších, dostávalo v kontrolovaných klinických štúdiách abatacept subkutánne. Frekvencie výskytu závažných infekcií a malignít v porovnaní s placebom boli u pacientov nad 65 rokov, liečených intravenóznym abataceptom, vyššie ako u pacientov mladších ako 65 rokov. Vzhľadom ku všeobecne vyššiemu výskytu infekcií a malignít u starších osôb je pri liečbe starších osôb potrebná opatrnosť (pozri časť 4.8).

Autoimúnne procesy

Existuje teoretická obava, že liečba abataceptom by mohla zvýšiť riziko vzniku autoimúnnych procesov u dospelých, napríklad zhoršenie sklerózy multiplex. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách liečba abataceptom oproti liečbe placebom nevedla ku zvýšenej tvorbe autoprotílátok, ako sú antinukleárne a anti-dsDNA protílátky (pozri časti 4.8 a 5.3).

Pacienti na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka

Tento liek obsahuje 0,014 mmol sodíka (0,322 mg) v naplnenom injekčnom pere, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácia s inhibítormi TNF

Skúsenosti s použitím abataceptu v kombinácii s inhibítormi TNF sú obmedzené (pozri časť 5.1). Hoci inhibítory TNF neovplyvnili klírens abataceptu, v placebom kontrolovaných štúdiách došlo u pacientov, ktorí dostávali súbežnú liečbu abataceptom a inhibítormi TNF, k väčšiemu počtu infekcií a závažných infekcií ako u pacientov liečených len inhibítormi TNF. Z tohto dôvodu sa súbežná liečba abataceptom a inhibítorom TNF neodporúča.

Kombinácia s inými liekmi

Populačné farmakokinetické analýzy nezistili žiadny účinok metotrexátu, NSAID a kortikosteroidov na klírens abataceptu (pozri časť 5.2).

Pri používaní abataceptu v kombinácii so sulfasalazínom, hydroxychlorochínom alebo leflunomidom sa nezistili žiadne významné problémy súvisiace s bezpečnosťou.

Kombinácia s inými liekmi, ktoré ovplyvňujú imunitný systém a s očkovaniami

Súbežné podanie abataceptu s biologickými imunosupresívnymi alebo imunomodulačnými látkami by mohlo posilniť účinky abataceptu na imunitný systém. Nie sú dostatočné údaje umožňujúce zhodnotenie bezpečnosti a účinnosti abataceptu v kombinácii s anakinrou alebo rituximabom (pozri časť 4.4).

Očkovania

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súbežne s abataceptom alebo v priebehu 3 mesiacov po jeho vysadení. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie z osôb dostávajúcich živé očkovacie látky na pacientov dostávajúcich abatacept. Lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém vrátane abataceptu, môžu utlmiť účinnosť niektorých imunizácií (pozri časti 4.4 a 4.6).

Výskumné štúdie na posúdenie účinku abataceptu v odpovedi na tvorbu protilátok po vakcinácii u zdravých jedincov, ako aj odpoveď na tvorbu protilátok proti chrípke a na vakcíny proti pneumokokom u pacientov s reumatoidnou artritídou naznačili, že abatacept môže utlmiť účinnosť imunitnej odpovede, no významne neinhibuje schopnosť vytvárať klinicky významnú alebo pozitívnu imunitnú odpoveď.

Abatacept sa skúmal v otvorenej štúdii s pacientmi s reumatoidnou artritídou, ktorým sa podala 23-valentná vakcína proti pneumokokom. Po očkovaní proti pneumokokom bolo 62 zo 112 pacientov liečených abataceptom schopných reagovať adekvátnou imunitnou odpoveďou s minimálne 2-násobným zvýšením titrov protilátok na vakcínu proti pneumokokovým polysacharidom.

Abatacept sa skúmal aj v otvorenej štúdii s pacientmi s reumatoidnou artritídou, ktorým sa podala trivalentná vakcína proti vírusu sezónnej chrípky. Po očkovaní proti chrípke bolo 73 zo 119 pacientov liečených abataceptom bez hladín ochranných protilátok na začiatku schopných reagovať adekvátnou imunitnou odpoveďou s minimálne 4-násobným zvýšením titrov protilátok na trivalentnú vakcínu proti chrípke.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita a ženy v reprodukčnom veku

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití abataceptu u gravidných žien. V predklinických štúdiách embryofetálneho vývoja sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky pri dávkach, ktoré boli na základe AUC až 29-násobne vyššie ako dávka 10 mg/kg používaná u ľudí. V štúdií pre- a postnatálneho vývoja u potkanov sa pri dávke, ktorá bola na základe AUC 11-násobne vyššia ako dávka 10 mg/kg používaná u ľudí, pozorovali obmedzené zmeny v imunitnej funkcii (pozri časť 5.3).

ORENCIA sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu abataceptom.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 14 týždňov po poslednej dávke abataceptu.

U žien liečených abataceptom počas gravidity môže abatacept prechádzať cez placentu do séra dojčiat. Následkom toho môžu mať tieto dojčatá zvýšené riziko infekcie. Bezpečnosť podávania živých vakcín dojčatám, ktoré boli vystavené účinkom abataceptu *in utero* nie je známa. Podávanie živých vakcín dojčatám, ktoré boli vystavené účinkom abataceptu *in utero* sa neodporúča v priebehu 14 týždňov od posledného podania abataceptu matke počas gravidity.

Dojčenie

Dokázalo sa, že abatacept je prítomný v mlieku samíc potkanov.

Nie je známe, či sa abatacept vylučuje do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Dojčenie má byť počas liečby ORENCIOU a až do 14 týždňov po poslednej dávke abataceptu prerušené.

Fertilita

Neuskutočnili sa formálne štúdie možného účinku abataceptu na ľudskú fertilitu.

U potkanov nemal abatacept žiadne nežiaduce účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe spôsobu účinku abataceptu sa predpokladá, že nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závrat a znížená ostrosť videnia sa však hlásili ako časté prípadne menej časté nežiaduce reakcie u pacientov liečených ORENCIOU, a preto ak sa u pacienta objavia tieto symptómy, má sa vyhnúť vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti pri reumatoidnej artritíde

Abatacept sa skúmal u pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (2 653 pacientov na abatacepte, 1 485 na placebe).

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní s abataceptom boli nežiaduce reakcie (adverse reactions, AR) hlásené u 49,4 % pacientov liečených abataceptom a 45,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie ($\geq 5\%$) u pacientov liečených abataceptom boli bolesť hlavy, nauzea a infekcie horných dýchacích ciest (vrátane sínusitídy). Podiel pacientov, ktorí

prerušili liečbu kvôli AR, bol 3,0 % u pacientov liečených abataceptom a 2,0 % u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh podľa triedy orgánových systémov a frekvencie, s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcia horných dýchacích ciest (vrátane tracheitídy, nazofaryngitídy a sínusitídy)
	Časté	Infekcia dolných dýchacích ciest (vrátane bronchitídy), infekcia močových ciest, herpetické infekcie (vrátane herpesu simplex, oparu a herpesu zoster), pneumónia, chrípka
	Menej časté	Infekcia zuba, onychomykóza, sepsa, muskuloskeletárne infekcie, infikovaný kožný vred, pyelonefritída, rinitída, ušná infekcia
	Zriedkavé	Tuberkulóza, bakterémia, gastrointestinálna infekcia, zápalové ochorenie panvy
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	Karcinóm bazálnych buniek, kožný papilóm
	Zriedkavé	Lymfóm, malígny pľúcny nádor, karcinóm skvamóznych buniek
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	Trombocytopénia, leukopénia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť
Psychické poruchy	Menej časté	Depresia, úzkosť, porucha spánku (vrátane insomnie)
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, závrat
	Menej časté	Migréna, parestézia
Poruchy oka	Menej časté	Konjunktivitída, suché oko, znížená zraková ostrosť
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Vertigo

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Palpitácie, tachykardia, bradykardia
Poruchy ciev	Časté Menej časté	Hypertenzia, zvýšený krvný tlak Hypotenzia, návaly tepla, sčervenenie, vaskulitída, znížený krvný tlak
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté Menej časté	Kašeľ Zhoršená chronická obštrukčná choroba pľúc, bronchospazmus, sipot, dyspnoe, pocit zovretia hrdla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Menej časté	Bolesť brucha, hnačka, nauzea, dyspepsia, vredy v ústnej dutine, aftózna stomatitída, vracanie Gastritída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Abnormálne výsledky testov funkcie pečene (vrátane zvýšených hladín transamináz)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Menej časté	Vyrážka (vrátane dermatitídy) Zvýšený sklon k tvorbe podliatin, suchá koža, alopecia, pruritus, urtikária, psoriáza, akné, erytém, hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Artralgia, bolesť v končatinách
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Amenorea, menoragia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté Menej časté	Únava, asténia, lokálne reakcie v mieste podania injekcie, systémové reakcie po podaní injekcie* Ochorenie podobné chrípke, zvýšená telesná hmotnosť

*(napr. svrbenie, zovretie hrdla, dýchavičnosť)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s abataceptom boli infekcie prinajmenej možno súvisiace s liečbou hlásené u 22,7 % pacientov liečených abataceptom a 20,5 % pacientov liečených placebom.

Závažné infekcie prinajmenej možno súvisiace s liečbou boli hlásené u 1,5 % pacientov liečených abataceptom a 1,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Medzi skupinami liečenými abataceptom a placebom bol typ závažných infekcií podobný (pozri časť 4.4).

V dvojito zaslepených štúdiách boli miery výskytu (95 % CI) závažných infekcií 3,0 (2,3; 3,8) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom a 2,3 (1,5; 3,3) na 100 patientskych rokov u pacientov, ktorí dostávali placebo.

V kumulatívnom období klinických skúšaní so 7 044 pacientmi liečenými abataceptom počas 20 510 patientskych rokov bola miera výskytu závažných infekcií 2,4 na 100 patientskych rokov a ročná miera výskytu zostala ustálená.

Malignity

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní boli malignity hlásené u 1,2 % (31/2 653) pacientov liečených abataceptom a u 0,9 % (14/1 485) pacientov, ktorí dostávali placebo. Miery výskytu malignít boli 1,3 (0,9; 1,9) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom a 1,1 (0,6; 1,9) na 100 patientskych rokov u pacientov, ktorí dostávali placebo.

V kumulatívnom období bolo 7 044 pacientov liečených abataceptom počas 21 011 patientskych rokov (z ktorých viac ako 1 000 bolo liečených abataceptom dlhšie než 5 rokov). Miera výskytu zhubných nádorov bola 1,2 (1,1; 1,4) počas 100 patientskych rokov a ročné miery výskytu zostali ustálené.

Najčastejšie hlásenou malignitou v placebom kontrolovaných klinických skúšaní bol nemelanómový zhubný nádor kože; 0,6 (0,3; 1,0) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom a 0,4 (0,1; 0,9) na 100 patientskych rokov u pacientov, ktorí dostávali placebo a 0,5 (0,4; 0,6) na 100 patientskych rokov v kumulatívnom období.

Najčastejšie hlásený nádor jednotlivých orgánov v placebom kontrolovaných klinických skúšaní bol zhubný nádor pľúc 0,17 (0,05; 0,43) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom, 0 u pacientov, ktorí dostávali placebo a 0,12 (0,08; 0,17) na 100 patientskych rokov v kumulatívnom období. Najčastejšia hematologická malignita bol lymfóm 0,04 (0; 0,24) na 100 patientskych rokov u pacientov liečených abataceptom, 0 u pacientov, ktorí dostávali placebo a 0,06 (0,03; 0,1) na 100 patientskych rokov v kumulatívnom období.

Nežiaduce reakcie u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP)

V štúdií IV bolo 37 pacientov s CHOCHP liečených intravenózne podaným abataceptom a 17 pacientov dostávalo placebo. U pacientov s CHOCHP liečených abataceptom sa nežiaduce reakcie vyskytli častejšie ako u pacientov, ktorí dostávali placebo (u 51,4 % pacientov na abatacepte oproti 47,1 % na placebe). Ochorenia dýchacej sústavy sa vyskytli častejšie u pacientov liečených abataceptom ako u pacientov, ktorí dostávali placebo (u 10,8 % pacientov na abatacepte oproti 5,9 % na placebe); tieto zahŕňali exacerbáciu CHOCHP a dyspnoe. U väčšieho percenta pacientov s CHOCHP liečených abataceptom ako u pacientov, ktorí dostávali placebo, vznikla závažná nežiaduca reakcia (5,4 % oproti 0 %), vrátane exacerbácie CHOCHP (1 z 37 pacientov [2,7 %]) a bronchitídy (1 z 37 pacientov [2,7 %]).

Autoimunitné procesy

Liečba abataceptom v porovnaní s placebom nevedla k zvýšenej tvorbe autoprotílátok, t. j. antinukleárných a anti-dsDNA protílátok.

Miera výskytu autoimunitných ochorení u pacientov liečených abataceptom počas obdobia dvojitého zaslepenia bola 8,8 (7,6; 10,1) na 100 osoborokov expozície a u pacientov, ktorí dostávali placebo bola 9,6 (7,9; 11,5) na 100 osoborokov expozície. Miera výskytu u pacientov liečených abataceptom bola 3,8 na 100 osoborokov v kumulatívnom období. Najčastejšie hlásenými ochoreniami súvisiacimi s autoimunitou inými ako indikácia, ktorá sa skúmala počas kumulatívneho obdobia boli psoriáza, reumatoidný uzlík a Sjogrenov syndróm.

Imunogenicita u dospelých liečených intravenózne podaným abataceptom

Protílátky zamerané proti molekule abataceptu sa hodnotili pomocou ELISA testov u 3 985 pacientov s reumatoidnou artritídou liečených abataceptom počas až 8 rokov. U 187 z 3 877 (4,8 %) pacientov

vznikli počas liečby anti-abatacept protilátky. 103 pacientov z 1 888 (5,5 %) vyšetovaných na anti-abatacept protilátky po vysadení abataceptu (> 42 dní po poslednej dávke) bolo séropozitívnych.

Vzorky, v ktorých sa potvrdilo naviazanie na CTLA-4, boli vyšetrené na prítomnosť neutralizujúcich protilátok. Signifikantne sa ukázalo, že dvadsaťdva zo 48 hodnotiteľných pacientov má neutralizujúcu aktivitu. Potenciálna klinická významnosť tvorby neutralizujúcich protilátok nie je známa.

Celkovo sa nezistila žiadna zjavná korelácia medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami. Počet pacientov, u ktorých vznikli protilátky, bol však príliš obmedzený na to, aby bolo možné urobiť definitívne zhodnotenie. Pretože analýzy imunogenicity sú produkt-spezifické, porovnanie pomeru protilátok jedného s inými produktmi nie je vhodné.

Imunogenicitu u dospelých liečených so subkutánne podaným abataceptom

Štúdia SC-I porovnávala imunogenicitu abataceptu po subkutánnom alebo intravenóznom podaní hodnotením podľa ELISA testu. Počas úvodnej dvojito zaslepenej 6-mesačnej periódy (krátkodobá perióda) bol celkový výskyt imunogenicity abataceptu 1,1 % (8/725) pre skupinu so subkutánnym podaním a 2,3 % (16/710) pre skupinu s intravenóznym podaním. Rýchlosť zodpovedá skúsenostiam z praxe a žiadny vplyv imunogenicity na farmakokinetiku, bezpečnosť alebo účinnosť pozorovaný nebol.

Imunogenicitu abataceptu pri dlhodobom subkutánnom podávaní sa hodnotila novým elektrochemiluminiscenčným (ECL) testom. Porovnanie miery výskytu inými metódami nie je vhodné, pretože ECL test bol vyvinutý so zameraním na vyššiu citlivosť a liekovú toleranciu oproti ELISA testu. Kumulatívny výskyt imunogenicity abataceptu podľa ECL testu s minimálne jednou pozitívnou vzorkou pri kombinácii krátkodobých a dlhodobých období bol 15,7 % (215/1 369) počas liečby abataceptom, s priemerným trvaním expozície 48,8 mesiacov a 17,3 % (194/1 121) po ukončení liečby (> 21 dní až do 168 dní po poslednej dávke). Expozícia prispôbená miere výskytu (vyjadrená na 100 patientskych rokov) zostala počas trvania liečby stabilná.

V súlade s predchádzajúcimi skúsenosťami boli titre a pretrvávajúce odpovede protilátok vo všeobecnosti veľmi nízke a nezvyšovali sa s ďalšou dávkou (6,8 % osôb bolo séropozitívnych na 2 po sebe nasledujúcich návštevách) a nezistila sa žiadna nová korelácia medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou, nežiaducimi udalosťami alebo farmakokinetikou.

V štúdiu SC-III boli pozorované podobné miery výskytu imunogenicity u pacientov liečených v skupinách s abataceptom + MTX a monoterapiou abataceptom (2,9 % (3/103) a 5,0 % (5/101), v uvedenom poradí) počas obdobia 12 mesiacov s dvojítm zaslepením. Ako v štúdiu SC-I ani v tejto štúdiu sa nezistil žiadny účinok imunogenicity na bezpečnosť alebo účinnosť.

Imunogenicitu a bezpečnosť abataceptu po vysadení a po obnovení liečby

Štúdia v programe subkutánneho podania bola vykonaná so zameraním na imunogenicitu a s cieľom skúmať účinky z vysadenia (3 mesiace) a po obnovení liečby abataceptom pri subkutánnom podaní. Zvýšený výskyt imunogenicity po vysadení abataceptu pri subkutánnej liečbe zodpovedá profilu po vysadení intravenózne podávaného abataceptu. Po obnovení liečby sa nevyskytli žiadne reakcie z injekcie a žiadne ďalšie bezpečnostné riziká u pacientov, ktorí prerušili subkutánnu liečbu až na 3 mesiace v porovnaní s tými, ktorí pokračovali v subkutánnej liečbe, či už v prípade obnovej liečby s intravenózne podanou počiatočnou dávkou alebo bez nej. Zistilo sa, že pri obnovej liečbe bola bezpečnosť v skupine bez intravenózne podanej úvodnej dávky v súlade s inými štúdiami.

V štúdiu SC-III sa pozorovali zvýšené miery výskytu imunogenicity u jedincov testovaných počas 6 mesiacov s úplným vysadením liečiva v skupinách s abataceptom + MTX a monoterapiou abataceptom (37,7 % [29/77] a 44,1 % [27/59], v uvedenom poradí) zvyčajne s reakciami s nízkym titrom protilátok. Nezistil sa žiadny klinický vplyv týchto reakcií so vznikom protilátok a po opätovnom začatí liečby abataceptom sa nepozorovali žiadne bezpečnostné obavy.

Reakcie po podaní injekcie u dospelých pacientov liečených subkutánne podaným abataceptom
Štúdia SC-I porovnávala bezpečnosť abataceptu vrátane reakcií v mieste podania injekcie po subkutánnom alebo intravenóznom podaní. Celkový výskyt reakcií v mieste podania injekcie bol 2,6 % (19/736) v skupine po subkutánnom podaní abataceptu a 2,5 % (18/721) v skupine s placebom po subkutánnom podaní (intravenóznym abataceptom). Všetky reakcie v mieste podania injekcie boli popísané ako mierne alebo stredne závažné (hematóm, pruritus alebo erytém) a všeobecne nevyžadovali prerušenie liečby. Počas kumulatívneho obdobia štúdie, do ktorého boli zaradení všetci jedinci liečení abataceptom v 7 štúdiách so subkutánnym podávaním, bola frekvencia reakcií v mieste podania injekcie 4,6 % (116/2 538) s mierou výskytu 1,32 na 100 osoba rokov. Po uvedení lieku na trh boli po subkutánnom použití ORENCIE obdržané hlásenia systémových reakcií po podaní injekcie (napr. svrbenie, zovretie hrdla, dýchavičnosť).

Bezpečnostná informácia týkajúca sa farmakologickej skupiny

Abatacept je prvý selektívny kostimulačný modulátor. Informácie o relatívnej bezpečnosti v klinickej štúdii oproti infliximabu sú zhrnuté v časti 5.1.

Súhrn profilu bezpečnosti pri psoriatickej artritíde

Abatacept sa skúmal u pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných klinických skúškach (341 pacientov s abataceptom, 253 pacientov s placebom) (pozri časť 5.1). Počas 24-týždňového placebom kontrolovaného obdobia bol vo väčšej štúdii PsA-II v skupinách liečených abataceptom a placebom podobný podiel pacientov s nežiaducimi reakciami (15,5 % a 11,4 %, v uvedenom poradí). Počas 24-týždňového placebom kontrolovaného obdobia sa nezistili žiadne nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u ≥ 2 % v ani jednej liečenej skupine. Celkový profil bezpečnosti bol medzi štúdiami PsA-I a PsA-II porovnateľný a zhodný s profilom bezpečnosti pri reumatoidnej artritíde (Tabuľka 1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Intravenózne podávané dávky až 50 mg/kg boli bez zjavného toxického účinku. V prípade predávkovania sa odporúča sledovať pacienta kvôli znakom alebo príznakom nežiaducich reakcií a začať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA24

Abatacept je fúzny proteín, ktorý sa skladá z extracelulárnej domény ľudského cytotoxického T-lymfocytárneho antigénu 4 (CTLA-4) spojenej s modifikovaným Fc fragmentom ľudského imunoglobulínu G1 (IgG1). Abatacept je vytvorený technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Mechanizmus účinku

Abatacept selektívne moduluje kľúčový kostimulačný signál potrebný pre úplnú aktiváciu T-lymfocytov exprimujúcich CD28. Pre úplnú aktiváciu T-lymfocytov sú potrebné dva signály dodané bunkami prezentujúcimi antigén: rozpoznanie špecifického antigénu receptorom T-buniek (1. signál) a druhý, kostimulačný signál. Hlavná kostimulačná dráha zahŕňa naviazanie molekúl CD80 a CD86 na

povrchu buniek prezentujúcich antigén na receptor CD28 na T-lymfocytoch (2. signál). Abatacept selektívne inhibuje túto kostimulačnú dráhu tým, že sa špecificky viaže na CD80 a CD86. Štúdie svedčia o tom, že abatacept má väčší vplyv na odpovede naivných T-lymfocytov ako na odpovede pamäťových T-lymfocytov.

Štúdie *in vitro* a na zvieracích modeloch preukazujú, že abatacept moduluje protilátkové odpovede a zápal, ktoré sú závislé od T-lymfocytov. Abatacept oslabuje aktiváciu ľudských T-lymfocytov *in vitro*, čo sa zistilo pomocou zníženej proliferácie a tvorby cytokínov. Abatacept znižuje antigén špecifickú tvorbu TNF α , interferónu- γ a interleukínu-2 sprostredkovanú T-lymfocytmi.

Farmakodynamické účinky

Pri používaní abataceptu sa pozorovali poklesy závislé od dávky v sérových hladinách rozpustného receptora pre interleukín-2, markera aktivácie T-lymfocytov; v sérových hladinách interleukínu-6, produktu aktivovaných synoviálnych makrofágov a fibroblastom podobným synoviocytom pri reumatoidnej artritíde; v hodnotách reumatoidného faktora, autoprotilátky tvorenej plazmatickými bunkami; a v hodnotách C-reaktívneho proteínu, reaktanta akútnej fázy zápalu. Okrem toho boli znížené sérové hladiny matrixovej metaloproteinázy-3, ktorá spôsobuje deštrukciu chrupiek a remodeláciu tkanív. Pozorovali sa aj poklesy TNF α v sére.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u dospelých s reumatoidnou artritídou

Účinnosť a bezpečnosť intravenózne podaného abataceptu sa hodnotila v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou diagnostikovanou v súlade s kritériami Amerického kolégia reumatológie (American College of Rheumatology, ACR). V štúdiách I, II, III, V a VI sa vyžadovalo, aby pri randomizácii pacienti mali najmenej 12 bolestivých a 10 opuchnutých kĺbov. V štúdiu IV sa nevyžadoval žiadny špecifický počet bolestivých alebo opuchnutých kĺbov. Štúdia SC-I bola randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito zatienená (double-dummy), non-inferiórna štúdia podania pacientom, ktorí boli rozdelení podľa telesnej hmotnosti (< 60 kg, 60 až 100 kg, > 100 kg), pričom porovnávala bezpečnosť a účinnosť abataceptu podávaného subkutánne a intravenózne u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA), užívajúcich základnú liečbu metotrexátom (MTX) a nedostatočne odpovedajúcich na MTX (MTX-IR).

V štúdiách I, II a V sa účinnosť a bezpečnosť abataceptu v porovnaní s placebom hodnotila u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na metotrexát a ktorí pokračovali v liečbe stabilnou dávkou metotrexátu. V štúdiu V sa okrem toho skúmala bezpečnosť a účinnosť abataceptu alebo infliximabu oproti placebo. V štúdiu III sa účinnosť a bezpečnosť abataceptu hodnotila u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na inhibítor TNF, pričom pred randomizáciou bol inhibítor TNF vysadený; iné DMARD boli povolené. Štúdia IV v prvom rade hodnotila bezpečnosť u pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých bola potrebná ďalšia intervencia napriek súbežnej liečbe nebiologickými a/alebo biologickými DMARD; pokračovalo sa v liečbe všetkými DMARD používanými pri zaradení do štúdie. V štúdiu VI sa účinnosť a bezpečnosť abataceptu hodnotila u pacientov bez predchádzajúcej liečby metotrexátom, s reumatoidným faktorom (RF) a/alebo pozitívnym anti-cyklickým citrulínovým peptidom 2 (Anti-CCP2) s včasnou, erozívnu reumatoidnou artritídou (trvanie ochorenia \leq 2 roky), ktorí boli randomizovaní k abataceptu s metotrexátom alebo k metotrexátu s placebom. Cieľom štúdie SC-I bolo dokázať, že subkutánne podaný abatacept nemá horšiu účinnosť a má porovnateľnú bezpečnosť v porovnaní s intravenózne podaným u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou reumatoidnou artritídou (RA) a nedostatočnou odpoveďou na MTX. Štúdia SC-II preskúmala relatívnu účinnosť a bezpečnosť abataceptu a adalimumabu, oba podávané subkutánne bez intravenózne bolusovej dávky a pridané k liečbe MTX, u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou RA a nedostatočne reagujúcich na predchádzajúcu liečbu MTX. V štúdiu SC-III sa hodnotilo subkutánne podávanie abataceptu v kombinácii s metotrexátom (MTX), alebo ako monoterapia abataceptom a porovnanie s monoterapiou MTX v indukciu remisie po 12 mesiacoch liečby a možné zachovanie remisie v čase bez liečby po úplnom vysadení liečiva u dospelých pacientov so stredne ťažkou až veľmi aktívnou včasnou fázou reumatoidnej artritídy predtým neliečených MTX (priemerné DAS28-CRP-CRP 5,4; priemerné trvanie príznaku kratšie ako 6,7 mesiacov) so zlými prognostickými

faktormi pre rýchlo progresívne ochorenie (napr. protilátky proti citrulínovému proteínu [anti-citrullinated protein antibodies, ACPA+], merané pomocou testu proti CCP2 (anti-CCP2) a/alebo RF+, erózie kĺbov na začiatku).

Pacienti v štúdiu I boli randomizovaní k abataceptu v dávke 2 alebo 10 mg/kg, alebo k placebo, ktoré dostávali počas 12 mesiacov. Pacienti v štúdiu II, III, IV a VI boli randomizovaní k abataceptu vo fixnej dávke rovnajúcej sa približne 10 mg/kg alebo k placebo, ktoré dostávali počas 12 (štúdie II, IV a VI) alebo 6 mesiacov (štúdia III). Dávka abataceptu bola 500 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 60 kg, 750 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou 60 až 100 kg a 1 000 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 100 kg. V štúdiu SC-I sa abatacept podal subkutánne pacientom po jednorazovej intravenózne počiatkovej dávke abataceptu, a potom každý týždeň. Pacienti naďalej užívali svoju súčasnú dávku MTX odo dňa randomizácie. Pacienti v štúdiu V boli randomizovaní k abataceptu v tejto rovnakej fixnej dávke, alebo k infliximabu v dávke 3 mg/kg, alebo k placebo, ktoré dostávali počas 6 mesiacov. Štúdia V pokračovala počas ďalších 6 mesiacov len v skupine s abataceptom a v skupine s infliximabom.

Štúdia I vyhodnotila 339 dospelých pacientov, štúdia II vyhodnotila 638 dospelých pacientov, štúdia III vyhodnotila 389 dospelých pacientov, štúdia IV vyhodnotila 1 441 dospelých pacientov, štúdia V vyhodnotila 431 dospelých pacientov a štúdia VI vyhodnotila 509 dospelých pacientov, SC-I štúdia vyhodnotila 1 371 dospelých pacientov, štúdia SC-II vyhodnotila 646 dospelých pacientov a SC-III vyhodnotila 351 dospelých pacientov.

Klinická odpoveď

Odpoveď ACR

Percento pacientov liečených abataceptom, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 v štúdiu II (pacienti s nedostatočnou odpoveďou na metotrexát), v štúdiu III (pacienti s nedostatočnou odpoveďou na inhibítor TNF), v štúdiu VI (pacienti bez predchádzajúcej liečby metotrexátom) a v štúdiu SC-I (subkutánne podaný abatacept) je uvedené v tabuľke 2.

U pacientov liečených abataceptom v štúdiách II a III sa štatisticky významné zlepšenie v odpovedi ACR 20 oproti placebo pozorovalo po podaní prvej dávky (15. deň) a toto zlepšenie zostalo významné počas trvania týchto štúdií. V štúdiu VI sa štatisticky významné zlepšenie v odpovedi ACR 20 u pacientov liečených abataceptom s metotrexátom oproti pacientom liečeným metotrexátom s placebom pozorovalo po 29 dňoch a toto zlepšenie sa udržalo počas trvania tejto štúdie. V štúdiu II malo 43 % pacientov, ktorí nedosiahli odpoveď ACR 20 po 6 mesiacoch, odpoveď ACR 20 po 12 mesiacoch.

V štúdiu SC-I abatacept podaný subkutánne (s.c.) nebol menej cenný ako abatacept podaný intravenózne (i.v.) infúziou, vzhľadom na odpoveď ACR 20 až do 6 mesiacov liečby. Pacienti liečení abataceptom podaným subkutánne tiež dosiahli odpovede ACR 50 a 70 ako pacienti, ktorí dostávali abatacept intravenózne počas 6 mesiacov.

Žiaden rozdiel v klinickej odpovedi medzi subkutánnym a intravenóznym abataceptom sa nebadal v 3 váhových skupinách. V SC-I bol pomer odpovedí ACR 20 na 169. deň pri subkutánnom a intravenóznom podaní abataceptu 78,3 % (472/603 s.c.) respektíve 76,0 % (456/600 i.v.) u pacientov < 65 rokov voči 61,1 % (55/90 s.c.) a 74,4 % (58/78 i.v.) u pacientov ≥ 65 rokov.

Tabuľka 2: Klinické odpovede v kontrolovaných skúšaníach

Pacienti v percentách								
Miera odpovede	Intravenózne podanie						Subkutánne podanie	
	Bez predchádzajúcej liečby MTX		Nedostatočná odpoveď na MTX		Nedostatočná odpoveď na inhibitor TNF		Nedostatočná odpoveď na MTX	
	Štúdia VI		Štúdia II		Štúdia III		Štúdia SC-I	
	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARD ^b n = 256	Placebo +DMARD ^b n = 133	Abatacept ^f SC +MTX n=693	Abatacept ^f IV +MTX n=678
ACR 20								
15. deň	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
3. mesiac	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
6. mesiac	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 % [§]	76 %
12. mesiac	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
3. mesiac	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
6. mesiac	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
12. mesiac	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
3. mesiac	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %	13 %	16 %
6. mesiac	32 % [†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
12. mesiac	43 % [‡]	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Významná klinická odpoveď^c								
	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP Remisia^e								
6. mesiac	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24 % ^{§§}	25 %
12. mesiac	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept oproti placebo.

** p < 0,01, abatacept oproti placebo.

*** p < 0,001, abatacept oproti placebo.

† p < 0,01, abatacept s MTX oproti MTX s placebom

‡ p < 0,001, abatacept s MTX oproti MTX s placebom

†† p < 0,05, abatacept plus MTX oproti MTX plus placebo

§ 95 % CI: -4,2, 4,8 (založený na vopred špecifikovanom rozpätí pre non-inferioritu - 7,5 %)

§§ITT údaje sú uvedené v tabuľke

^a Fixná dávka rovnajúca sa približne 10 mg/kg (pozri časť 4.2).

^b Súbežne používané DMARD zahŕňali jedno alebo viaceré z nasledujúcich liečiv: metotrexát, chlorochín/hydroxychlorochín, sulfasalazín, leflunomid, azatioprin, zlato a anakinru.

^c Významná klinická odpoveď je definovaná ako dosiahnutie odpovede ACR 70 trvajúcej počas nepretržitej 6-mesačnej doby.

^d Po 6 mesiacoch dostali pacienti možnosť zaradenia do otvorenej štúdie.

^e DAS28-CRP remisia je definovaná ako DAS28-CRP skóre < 2,6

^f Údaje podľa protokolu sú uvedené v tabuľke. Pre ITT: n=736 pre subkutánne (s.c.) a 721 pre intravenózne (i.v.) podaný abatacept

V otvorenej predĺženej fáze štúdií I, II, III, VI a SC-I sa dlhodobé a pretrvávajúce odpovede ACR 20, 50 a 70 pozorovali počas 7 rokov (štúdia I), 5 rokov (štúdia II), 5 rokov (štúdia III), 2 rokov (štúdia VI) a 5 rokov (štúdia SC-I) liečby abataceptom. V štúdiu I sa po 7 rokoch hodnotila odpoveď ACR u 43 pacientov s odpoveďou ACR 20 72 %, odpoveďou ACR 50 58 % a odpoveďou ACR 70 44 %. V štúdiu II sa po 5 rokoch hodnotila odpoveď ACR u 270 pacientov s odpoveďou ACR 20 84 %, odpoveďou ACR 50 61 % a odpoveďou ACR 70 40 %. V štúdiu III sa po 5 rokoch hodnotila odpoveď ACR u 91 pacientov s odpoveďou ACR 20 u 74 %, odpoveďou ACR 50 u 51 % a odpoveďou ACR 70 u 23 %. V štúdiu VI sa po 2 rokoch hodnotila odpoveď ACR u 232 pacientov s odpoveďou ACR 20 u 85 %, odpoveďou ACR 50 u 74 % a odpoveďou ACR 70 u 54 %. V štúdiu SC-I sa po 5 rokoch hodnotili odpovede ACR s odpoveďami ACR 20 u 85 % (356/421), odpoveďami ACR 50 u 66 % (277/423) a odpoveďami ACR 70 u 45 % (191/425).

Pri používaní abataceptu sa v porovnaní s placebom pozorovali väčšie zlepšenia v ďalších premenných merajúcich aktivitu reumatoidnej artritídy nezahrnutých v kritériách odpovede podľa ACR, ako je ranná stuhnutosť.

Odpoveď podľa DAS28

Aktivita ochorenia sa hodnotila aj pomocou skóre aktivity ochorenia 28 (disease activity score 28, DAS28). Predstavovalo signifikantné zlepšenie DAS v štúdiu II, III, IV a VI v porovnaní s placebom alebo porovnávacou skupinou.

V štúdiu VI, ktorá zahŕňala len dospelých, významne vyšší pomer pacientov v skupine abatacept s metotrexátom (41 %) dosiahlo DAS28 (CRP)-definovanú remisiu (skóre < 2,6) oproti skupine metotrexátu s placebom (23 %) po 1 roku. V skupine s abataceptom sa odpoveď po 1 roku udržala počas 2 rokov.

Štúdia V: abatacept alebo infliximab oproti placebo

Uskutočnila sa randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť intravenózne podaného abataceptu alebo infliximabu oproti placebo u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na metotrexát (štúdia V). Primárnym ukazovateľom bola priemerná zmena v aktivite ochorenia u pacientov liečených abataceptom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo po 6 mesiacoch s následným dvojito zaslepeným hodnotením bezpečnosti a účinnosti abataceptu a infliximabu po 12 mesiacoch. V placebom kontrolovanej časti štúdie sa po šiestich mesiacoch pozorovalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) v DAS28 v skupine s abataceptom a v skupine s infliximabom v porovnaní so skupinou s placebom; výsledky medzi skupinou s abataceptom a skupinou s infliximabom boli podobné. Odpovede ACR v štúdiu V boli v zhode so skóre DAS28. Ďalšie zlepšenie sa pozorovalo po 12 mesiacoch v skupine s abataceptom. Po 6 mesiacoch bol výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s infekciami 48,1 % (75), 52,1 % (86) a 51,8 % (57) a výskyt závažných nežiaducich udalostí súvisiacich s infekciami bol 1,3 % (2) v skupine s abataceptom, 4,2 % (7) v skupine s infliximabom a 2,7 % (3) v skupine s placebom. Po 12 mesiacoch bol výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s infekciami 59,6 % (93) a 68,5 % (113) a výskyt závažných nežiaducich udalostí súvisiacich s infekciami bol 1,9 % (3) v skupine s abataceptom a 8,5 % (14) v skupine s infliximabom. Otvorená fáza štúdie poskytla zhodnotenie schopnosti abataceptu udržať si účinnosť pre subjekty pôvodne randomizované k abataceptu a účinnú odpoveď pre tie subjekty, ktoré boli priradené k abataceptu s pokračujúcou liečbou infliximabom. Pokles východiskovej hodnoty v priemernom DAS28 skóre po 365. dni (-3,06) sa udržal počas 729 dní (-3,34) u tých pacientov, ktorí pokračovali s abataceptom. U pacientov, ktorí začali užívať infliximab a potom prešli na abatacept, boli poklesy v priemernom DAS28 skóre oproti východiskovej hodnote 3,29 po 729. dni a 2,48 po 365. dni.

Štúdia SC-II: abatacept oproti adalimumabu

Vykonala sa randomizovaná, jednoducho-zaslepená (skúšajúcim), non-inferiórna štúdia na stanovenia bezpečnosti a účinnosti týždenného subkutánneho (s.c.) podávania abataceptu bez intravenózne (i.v.) bolusovej dávky abataceptu oproti subkutánnemu podávaniu adalimumabu každý druhý týždeň, oba sa podávali s MTX, pacientom nedostatočne reagujúcim na liečbu metotrexátom (štúdia SC-II). Primárny koncový ukazovateľ potvrdil non-inferioritu (vopred definovaný rozdiel 12 %) odpovede ACR 20 po 12 mesiacoch liečby, 64,8 % (206/318) v skupine so s.c. podávaným abataceptom a 63,4 % (208/328)

v skupine so s.c. podávaným adalimumabom; rozdiel v liečbe bol 1,8 % [95 % interval spoľahlivosti (confidence interval, CI): -5,6; 9,2] s porovnateľnými odpoveďami počas celého obdobia 24-mesiacov. Príslušné hodnoty ACR 20 po 24. mesiacoch boli 59,7 % (190/318) pre skupinu so s.c. podávaným abataceptom a 60,1 % (197/328) pre skupinu so s.c. podávaným adalimumabom. Príslušné hodnoty ACR 50 a ACR 70 po 12. mesiacoch a 24. mesiacoch boli pre abatacept a adalimumab konzistentné a podobné. Upravené priemerné zmeny (štandardná chyba - standard error, SE) z východiskového stavu DAS28-CRP boli po 24. mesiacoch -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: -2,51; -2,19] v skupine so s.c. podávaným abataceptom a -2,33 (SE 0,08) [95 % CI: -2,50; -2,17] v skupine so s.c. podávaným adalimumabom, s podobnými zmenami v priebehu času. Na 24. mesiac dosiahlo DAS 28 < 2,6 50,6 % (127/251) [95 % CI: 44,4; 56,8] pacientov v skupine s abataceptom a 53,3 % (130/244) [95 % CI: 47,0; 59,5] pacientov v skupine s adalimumabom. Zlepšenie východiskových hodnôt merané podľa HAQ-DI po 24. mesiacoch a v priebehu času bolo medzi s.c. podávaným abataceptom a s.c. podávaným adalimumabom tiež podobné.

Bezpečnosť a hodnotenia štrukturálnych poškodení sa vykonali po jednom a dvoch rokoch. Celkový profil bezpečnosti z hľadiska nežiaducich reakcií bol medzi dvoma skupinami v priebehu obdobia 24-mesiacov podobný. Po 24. mesiacoch sa hlásili nežiaduce reakcie u 41,5 % (132/318) pacientov liečených abataceptom a u 50 % (164/328) pacientov liečených adalimumabom. Závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 3,5 % (11/318) a 6,1 % (20/328) príslušnej skupiny. Po 24. mesiacoch ukončilo liečbu abataceptom 20,8 % (66/318) pacientov a adalimumabom 25,3 % (83/328) pacientov.

V štúdií SC-II sa hlásili závažné infekcie u 3,8 % (12/318) pacientov liečených s.c. abataceptom podávaným jedenkrát týždenne, u žiadneho z nich to nevedlo k vysadeniu liečby a u 5,8 % (19/328) pacientov liečených s.c. adalimumabom každý druhý týždeň, čo viedlo v priebehu 24-mesačného obdobia k 9 vysadeniam liečby.

Frekvencia výskytu lokálnych reakcií v mieste podania injekcie bola 3,8 % (12/318) a 9,1 % (30/328) po 12. mesiacoch ($p = 0,006$) a 4,1 % (13/318) a 10,4 % (34/328) po 24. mesiacoch po s.c. podávaní abataceptu a po s.c. podávaní adalimumabu, v uvedenom poradí. V priebehu 2-ročného obdobia štúdie sa u 3,8 % (12/318) pacientov liečených abataceptom s.c. a 1,5 % (5/328) pacientov liečených adalimumabom s.c. hlásili autoimunitné ochorenia miernej až strednej závažnosti (napr. psoriáza, Raynaudov fenomén, nodózný erytém).

Štúdia SC-III: Indukcia remisie u pacientov s RA predtým neliečených metotrexátom

Randomizovaná a dvojito zaslepená štúdia hodnotila s.c. podávanie abataceptu v kombinácii s metotrexátom (abatacept + MTX), monoterapiu s.c. podávaného abataceptu alebo monoterapiu metotrexátom (skupina s MTX) v indukcii remisie po 12 mesiacoch liečby a zachovanie remisie v čase bez liečby po úplnom vysadení liečiva u dospelých pacientov so stredne ťažkou až veľmi aktívnou včasnou fázou reumatoidnej artritídy predtým neliečených MTX so zlými prognostickými faktormi. Úplné vysadenie liečiva viedlo k strate remisie (návrat k aktivite ochorenia) vo všetkých troch liečených skupinách (abatacept s metotrexátom, samotný abatacept alebo metotrexát) u väčšiny pacientov (tabuľka 3).

Tabuľka 3: Výskyt remisí na konci liečby liečivom a vo fázach po vysadení liečiva v štúdiu SC-III

Počet pacientov	Abatacept s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Podiel randomizovaných pacientov s indukciou remisie po 12 mesiacoch liečby			
Remisia DAS28 ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Pomer šancí (95 % CI) oproti MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
hodnota P	0,010	N/A	N/A
Klinická remisia SDAI ^b	42,0 %	25,0 %	29,3%
Odhadovaný rozdiel (95 % CI) oproti MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Booleanova klinická remisia	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Odhadovaný rozdiel (95 % CI) oproti MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Podiel randomizovaných pacientov v remisii po 12 mesiacoch a po 18 mesiacoch (6 mesiacov po úplnom vysadení liečiva)			
Remisia DAS28 ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Pomer šancí (95 % CI) oproti MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
hodnota P	0,045	N/A	N/A

^a Remisia definovaná podľa DAS28 (DAS28-CRP < 2,6)

^b Kritérium SDAI (SDAI ≤ 3,3)

V štúdiu SC-III boli profily bezpečnosti troch liečených skupín (abatacept + MTX, monoterapia abataceptom, skupina s MTX) celkovo podobné. Počas 12-mesačného obdobia liečby sa hlásili nežiaduce reakcie u 44,5 % (53/119), u 41,4 % (48/116) a u 44,0 % (51/116) a závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 2,5 % (3/119), u 2,6 % (3/116) a u 0,9 % (1/116) pacientov liečených v troch liečených skupinách, v uvedenom poradí. Závažné infekcie sa hlásili u 0,8 % (1/119), u 3,4 % (4/116) a 0 % (0/116) pacientov.

Rádiograficky hodnotená odpoveď

Štrukturálne poškodenie kĺbov sa hodnotilo rádiograficky počas dvojročnej doby v štúdiách II, VI a SC-II. Výsledky sa merali pomocou celkového Sharpovho skóre (total Sharp score, TSS) modifikovaného podľa Genanta a jeho zložiek, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny (joint space narrowing, JSN).

V štúdiu II bola východisková stredná hodnota TSS 31,7 u pacientov liečených abataceptom a 33,4 u pacientov, ktorí dostávali placebo. Po 12 mesiacoch liečby abatacept/metotrexát znížil rýchlosť progresie štrukturálneho poškodenia v porovnaní s placebom/metotrexátom, ako je uvedené v tabuľke 4. Rýchlosť progresie štrukturálneho poškodenia v 2. roku bola signifikantne nižšia než v prvom roku u pacientov randomizovaných na abatacept ($p < 0,0001$). Subjekty, ktoré boli zaradené v dlhodobej predĺženej fáze počas 1 roka dvojito zaslepenej liečby, všetky dostávali abataceptovú liečbu a rádiografická progresia bola skúmaná počas 5 rokov. Údaje boli analyzované v pozorovacej analýze s použitím priemernej zmeny v celkovom skóre od predchádzajúcej každoročnej návštevy. Priemerná zmena od 1. do 2. roka bola 0,41 a 0,74 ($n = 290, 130$), od 2. do 3. roka bola 0,37 a 0,68 ($n = 293, 130$) a od 3. do 4. roka bola 0,34 a 0,43 ($n = 290, 128$) a zmena od 4. do 5. roka u pacientov pôvodne randomizovaných k abataceptu s MTX a placebo s MTX bola 0,26 a 0,29 ($n = 233, 114$).

Tabuľka 4: Priemerné rádiografické zmeny počas 12 mesiacov v štúdiu II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	p-hodnota ^a
Celkové Sharpove skóre	1,21	2,32	0,012
Skóre erózie	0,63	1,14	0,029
Skóre JSN	0,58	1,18	0,009

^a Na základe neparametrickej analýzy.

V štúdiu VI bola priemerná zmena TSS počas 12 mesiacov signifikantne nižšia u pacientov liečených abataceptom a metotrexátom v porovnaní s tými pacientami, ktorí boli liečení metotrexátom a placebom. Po 12 mesiacoch 61 % (148/242) pacientov liečených abataceptom a metotrexátom a 53 % (128/242) pacientov liečených metotrexátom a placebom nemalo žiadnu progresiu (TSS ≤ 0). Progresia štrukturálneho poškodenia bola nižšia u pacientov užívajúcich pokračujúcu liečbu abataceptom a metotrexátom (počas 24 mesiacov) v porovnaní s pacientmi, ktorí najskôr užívali metotrexát a placebo (počas 12 mesiacov) a boli preradení k abataceptu a metotrexátu počas ďalších 12 mesiacov. Spomedzi pacientov, ktorí boli zaradení do otvorenej 12 mesačnej fázy, 59 % (125/213) tých, ktorí pokračovali v užívaní abataceptu a metotrexátu a 48 % (92/192) pacientov, ktorí najskôr užívali metotrexát a potom prešli na kombináciu s abataceptom, nemalo žiadnu progresiu.

V štúdiu SC-II sa hodnotili štrukturálne poškodenia kĺbov rádiograficky a vyjadrené ako zmena z východiskových hodnôt podľa „van der Heijde-modified Total Sharp Score“ (mTSS) a jeho komponentov. V oboch liečených skupinách sa až do 24. mesiacov pozorovala podobná inhibícia (mTSS (priemer ± štandardná odchýlka [standard deviation, SD] = 0,89 ± 4,13 voči 1,13 ± 8,66), skóre erózie (0,41 ± 2,57 voči 0,41 ± 5,04) a skóre zúženia kĺbovej štrbiny (joint space narrowing, JSN) (0,48 ± 2,18 voči 0,72 ± 3,81)) pre skupinu s abataceptom (n = 257) a adalimumabom (n = 260), v uvedenom poradí.

V štúdiu SC-III sa štrukturálne poškodenie kĺbu hodnotilo pomocou NMR. Skupina abatacept + MTX mala menej progresívne štrukturálne poškodenie v porovnaní so skupinou s MTX pomocou vyjadrenia priemerného rozdielu liečby v skupine s abataceptom + MTX oproti skupine s MTX (tabuľka 5).

Tabuľka 5: NMR hodnotenie štrukturálnych a zápalových zmien v štúdiu SC-III

Priemerný rozdiel liečby medzi s.c. podávaným abataceptom + MTX oproti MTX po 12 mesiacoch (95 % CI)*	
Skóre erózie NMR	-1,22 (-2,20; -0,25)
Skóre Osteitídy/Edému kosti NMR	-1,43 (-2,68; -0,18)
Skóre synovitídy NMR	-1,60 (-2,42; -0,78)

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

Odpoveď podľa fyzických funkcií

Zlepšenie fyzických funkcií sa meralo pomocou dotazníka na hodnotenie zdravia podľa indexu invalidity (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) v štúdiách II, III, IV, V a VI a modifikovaného HAQ-DI v štúdiu I. V štúdiu SC-I bolo zlepšenie z východiskovej hodnoty meranej HAQ-DI počas 6 mesiacov a po tomto období podobné medzi subkutánnym a intravenóznym podaním. Výsledky zo štúdií II, III a VI sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Zlepšenie fyzických funkcií v kontrolovaných skúšaníach

	Bez predchádzajúcej liečby metotrexátom		Nedostatočná odpoveď na metotrexát		Nedostatočná odpoveď na inhibítor TNF	
	Štúdia VI		Štúdia II		Štúdia III	
Index invalidity podľa HAQ ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARD ^b	Placebo +DMARD ^b
Východisková hodnota (priemerná)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Priemerné zlepšenie od východiskovej hodnoty						
6. mesiac	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. mesiac	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Podiel pacientov s klinicky významným zlepšením ^d						
6. mesiac	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
12. mesiac	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatacept oproti placebo.

† p < 0,05, abatacept a MTX oproti MTS a placebo

^a Fixná dávka rovnajúca sa približne 10 mg/kg (pozri časť 4.2).

^b Súbežne používané DMARD zahŕňali jedno alebo viaceré z nasledujúcich liečiv: metotrexát, chlorochín/hydroxychlorochín, sulfasalazín, leflunomid, azatioprin, zlato a anakinru.

^c Dotazník na hodnotenie zdravia; 0 = najlepšie, 3 = najhoršie; 20 otázok; 8 kategórií: obliekanie a starostlivosť o výzor, vstávanie, jedenie, chôdza, hygiena, schopnosť dosiahnuť na predmety, schopnosť uchopiť predmety a činnosti.

^d Zníženie v HAQ-DI o $\geq 0,3$ jednotiek od východiskovej hodnoty.

^e Po 6 mesiacoch dostali pacienti možnosť zaradenia do otvorenej štúdie.

V štúdiu II si medzi pacientmi s klinicky významným zlepšením v 12. mesiaci 88 % udržalo odpoveď v 18. mesiaci a 85 % si udržalo odpoveď v 24. mesiaci. Počas otvorených fáz štúdií I, II, III a VI sa zlepšenie vo fyzických funkciách udržalo počas 7 rokov (štúdia I), 5 rokov (štúdia II), 5 rokov (štúdia III) a 2 rokov (štúdia VI).

V štúdiu SC-III bol podiel jedincov s HAQ odpoveďou meranou podľa klinicky významného zlepšenia fyzických funkcií (pokles skóre HAQ-DI o > 0,3 z východiskového stavu) vyšší v skupine s abataceptom + MTX oproti skupine s MTX po 12. mesiaci (65,5 % oproti 44,0 %, v uvedenom poradí; rozdiel liečby oproti skupine s MTX 21,6 % [95 % CI: 8,3; 34,9]).

Zdravotné výsledky a kvalita života súvisiaca so zdravím

Kvalita života súvisiaca so zdravím sa hodnotila pomocou SF-36 (skrátenej formy dotazníka) po 6 mesiacoch v štúdiách I, II a III a po 12 mesiacoch v štúdiách I a II. V týchto štúdiách sa v skupine s abataceptom v porovnaní so skupinou s placebom pozorovalo klinicky a štatisticky významné zlepšenie vo všetkých 8 oblastiach SF-36 (4 oblasti fyzického zdravia: fyzické funkcie, obmedzenia kvôli fyzickým problémom, telesná bolesť, celkové zdravie; a 4 oblasti duševného zdravia: vitalita, sociálne funkcie, obmedzenia kvôli emocionálnym problémom, duševné zdravie), ako aj v súhrne zložiek fyzického zdravia (Physical Component Summary, PCS) a v súhrne zložiek duševného zdravia (Mental Component Summary, MCS). V štúdiu VI sa zlepšenie pozorovalo u oboch PCS a MCS počas

12 mesiacov v skupine abataceptu a metotrexátu v porovnaní so skupinou metotrexát a placebo a udržalo sa počas 2 rokov.

Štúdia VII: Bezpečnosť abataceptu u pacientov s alebo bez úspechu liečby predchádzajúcim inhibítorom TNF

Fáza otvorenej štúdie s intravenózne podaným abataceptom v pozadí nebiologických DMARD prebiehala u pacientov s aktívnou formou RA, ktorí adekvátne neodpovedali na predchádzajúcu (neúspech počas najmenej 2 mesiacov; n = 449) alebo súčasnú liečbu (žiadne obdobie zlyhania; n = 597) inhibítorom TNF (štúdia VII). Základný výsledok, výskyt nežiaducich účinkov, závažných nežiaducich účinkov a prerušenie liečby kvôli nežiaducim účinkom v priebehu 6 mesiacov liečby, boli podobné u tých, ktorí užívali inhibítor TNF pred alebo súčasne pri zaradení do štúdie, ako bol výskyt závažných infekcií.

Štúdia SC-I: Naplnené injekčné pero podštúdia

Pacienti v podštúdií (n = 117) otvorenej predĺženej štúdie SC-I dostali subkutánne 125 mg abataceptu, ktorý sa podával týždenne pomocou naplnenej injekčnej striekačky počas minimálne 4 mesiacov a potom boli prestavení na dostávanie 125 mg abataceptu s.c., ktorý sa podával týždenne pomocou naplneného injekčného pera počas 12 týždňov. Vypočítaný geometrický priemer abataceptu v rovnovážnom stave pri minimálnej koncentrácii (C_{minss}) bol 25,3 µg/ml pri subkutánnom naplnenom injekčnom pere a 27,8 µg/ml pri subkutánnej naplnenej injekčnej striekačke s pomerom 0,91 [90 % CI: 0,83; 1,00]. Počas 12-týždňového obdobia podštúdie s naplneným injekčným perom nedošlo k žiadnym úmrtiam ani k súvisiacim závažným nežiaducim udalostiam. Traja pacienti mali závažné nežiaduce udalosti (pooperačná infekcia rany, chrípka H1N1 a ischemia myokardu, každá u 1 pacienta), ktoré sa nepovažovali za súvisiace so skúšaným liečivom. Počas tohto obdobia došlo ku šiestim úplným ukončeniam podávania, iba u jedného z nich to bolo spôsobené nežiaducou udalosťou (závažná nežiaduca udalosť pooperačná infekcia rany). Dvaja pacienti (2/117; 1,7 %) používajúci s.c. naplnené injekčné pero mali lokálne reakcie v mieste podania injekcie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u dospelých so psoriatickou artritídou

Účinnosť a bezpečnosť abataceptu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach (štúdie PsA-I a PsA-II) s dospelými pacientmi vo veku 18 rokov a staršími. Pacienti mali aktívnu PsA (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 bolestivé kĺby) napriek predchádzajúcej liečbe terapiou DMARD a mali jednu zdokumentovanú psoriatickú kožnú léziu s minimálnym priemerom 2 cm.

V štúdií PsA-I dostalo 170 pacientov intravenózne placebo alebo abatacept na 1., 15., 29. deň a potom každých 28 dní spôsobom dvojitého zaslepenia počas 24 týždňov, po ktorých nasledovala otvorená fáza abataceptom v dávke 10 mg/kg intravenózne každých 28 dní. Pacienti boli randomizovaní na podávanie placebo alebo abataceptu v dávke 3 mg/kg, 10 mg/kg alebo dve dávky 30 mg/kg, po ktorých nasledovala dávka 10 mg/kg, bez možnosti vystúpenia počas 24 týždňov, po ktorých nasledovala otvorená fáza abataceptom v dávke 10 mg/kg mesačne intravenózne každý mesiac. Pacientom bolo počas skúšania umožnené súbežne užívať stabilné dávky metotrexátu, nízke dávky kortikosteroidov (zodpovedajúce ≤ 10 mg prednizónu) a/alebo NSAID.

V štúdií PsA-II bolo randomizovaných v pomere 1:1 424 pacientov na subkutánne podávanie spôsobom dvojito zaslepenia týždenných dávok placebo alebo abataceptu 125 mg bez nasycovacej dávky počas 24 týždňov, po ktorých nasledovala otvorená fáza abataceptom v dávke 125 mg subkutánne týždenne. Pacientom bolo počas skúšania umožnené súbežne užívať stabilné dávky metotrexátu, sulfasalazínu, leflunomidu, hydroxychlorochínu, nízke dávky kortikosteroidov (zodpovedajúce ≤ 10 mg prednizónu) a/alebo NSAID. Pacienti, ktorí nedosiahli minimálne 20 % zlepšenie od východiskového stavu v ich opuchu a bolesti kĺbu počítanom v 16. týždni boli vyradení z otvorenej fázy abataceptom v dávke 125 mg subkutánne týždenne.

Primárnym koncovým ukazovateľom oboch štúdií PsA-I a PsA-II bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 24. týždni (169. deň).

Klinická odpoveď

Prejavy a symptómy

Percento pacientov, ktorí dosiahli odpovede ACR 20, 50 alebo 70 pri odporúčanej dávke abataceptu v štúdiách PsA-I (10 mg/kg intravenózne) a PsA-II (125 mg subkutánne) sú uvedené nižšie v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Podiel pacientov s odpoveďami ACR v 24. týždni v štúdiách PsA-I a PsA-II

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

* p < 0,05 oproti placebo, p hodnoty sa nehodnotili pre ACR 50 a ACR 70.

^a 37 % pacientov sa predtým liečilo inhibítorom TNF.

^b 61 % pacientov sa predtým liečilo inhibítorom TNF.

^c Pacienti, ktorí mali nižšie ako 20 % zlepšenie v bolesti alebo opuchu kĺbu počítané v 16. týždni dosiahli kritérium na vyradenie a boli považovaní za nereagujúcich na liečbu.

Signifikantne vyšší podiel pacientov dosiahol odpoveď ACR 20 po intravenózne liečbe abataceptom v dávke 10 mg/kg v PsA-I alebo po subkutánnom podávaní dávky 125 mg v PsA-II v porovnaní s placebo v 24. týždni vo všetkých populáciách štúdie. V oboch štúdiách sa pozorovali vyššie odpovede ACR 20 po abatacepte voči placebo bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu inhibítorom TNF. V menšej štúdii PsA-I boli odpovede ACR 20 po intravenóznom podávaní abataceptu v dávke 10 mg/kg oproti placebo u pacientov, ktorí sa predtým neliečili inhibítorom TNF 55,6 % voči 20,0 %, v uvedenom poradí, a u pacientov, ktorí sa predtým liečili inhibítorom TNF boli 30,8 % voči 16,7 %, v uvedenom poradí. V štúdii PsA-II boli odpovede ACR 20 po subkutánnom podávaní abataceptu v dávke 125 mg oproti placebo u pacientov, ktorí sa predtým neliečili inhibítorom TNF 44,0 % voči 22,2 %, v uvedenom poradí (21,9 [8,3; 35,6], odhadovaný rozdiel [95 % CI]) a u pacientov, ktorí sa predtým liečili inhibítorom TNF boli 36,4 % oproti 22,3 %, v uvedenom poradí (14,0 [3,3; 24,8], odhadovaný rozdiel [95 % CI]).

Vyššie odpovede ACR 20 sa pozorovali v štúdii PsA-II po subkutánnej dávke abataceptu 125 mg oproti placebo bez ohľadu na súbežnú nebiologickú liečbu DMARD. Odpovede ACR 20 boli po subkutánnej dávke abataceptu 125 mg voči placebo u pacientov, ktorí neužívali nebiologickú liečbu DMARD 27,3 % voči 12,1 %, v uvedenom poradí, (15,15 [1,83; 28,47], odhadovaný rozdiel [95 % CI]) a u pacientov, ktorí užívali nebiologickú DMARD boli 44,9 % voči 26,9 %, v uvedenom poradí, (18,00 [7,20; 28,81], odhadovaný rozdiel [95 % CI]). V štúdiách PsA-I a PsA-II sa zachovali klinické odpovede alebo pokračovalo zlepšenie až do jedného roka.

Štruktúrna odpoveď

V štúdii PsA-II bol podiel pacientov bez röntgenografickej progresie (≤ 0 zmena od východiskového stavu) v celkovom PsA modifikovanom röntgenovom skóre podľa Sharp-van der Heijde (SHS) v 24. týždni vyšší po subkutánnej dávke abataceptu 125 mg (42,7 %) než po placebe (32,7 %) (10,0 [1,0; 19,1] odhadovaný rozdiel [95 % CI]).

Odpoveď podľa fyzickej funkcie

V štúdií PsA-I bol v 24. týždni podiel pacientov s $\geq 0,30$ znížením skóre HAQ-DI od východiskového stavu 45,0 % po intravenóznom podávaní abataceptu oproti 19,0 % po placebe (26,1 [6,8; 45,5] odhadovaný rozdiel [95 % CI]). V štúdií PsA-II bol podiel pacientov s minimálne 0,35 znížením skóre HAQ-DI od východiskového stavu 31,0 % po abatacepte voči 23,7 % po placebe (7,2 [-1,1; 15,6] odhadovaný rozdiel [95 % CI]). V oboch štúdiách PsA-I a PsA-II sa pri pokračovaní liečby abataceptom až do 1 roka zachovalo zlepšenie v skóre HAQ-DI alebo sa zlepšilo.

V skóre PASI neboli zaznamenané žiadne významné zmeny po liečbe abataceptom v priebehu 24-týždňového obdobia dvojitého zaslepenia. Pacienti zaradení do oboch štúdií PsA mali miernu až stredne závažnú psoriázu s mediánom skóre PASI 8,6 v PsA-I a 4,5 v PsA-II. V štúdií PsA-I bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 50 28,6 % po abatacepte voči 14,3 % po placebe (14,3 [-15,3; 43,9] odhadovaný rozdiel [95 % CI]) a podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75 bol 14,3 % po abatacepte voči 4,8 % po placebe (9,5 [-13,0; 32,0] odhadovaný rozdiel [95 % CI]). V štúdií PsA-II bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 50 26,7 % po abatacepte voči 19,6 % po placebe (7,3 [-2,2; 16,7] odhadovaný rozdiel [95 % CI]) a podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75 bol 16,4 % po abatacepte voči 10,1 % po placebe (6,4 [-1,3; 14,1], odhadovaný rozdiel [95 % CI]).

Pediatrická populácia

ORENCIA prášok na koncentrát na infúzny roztok a ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke sú schválené pre pediatrických pacientov s pJIA. Pozrite si SmPC lieku ORENCIA prášok na koncentrát na infúzny roztok 250 mg a ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke 125 mg, 87,5 mg a 50 mg.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Reumatoidná artritída u dospelých

Geometrický priemer (90 % interval spoľahlivosti) biologickej dostupnosti abataceptu po subkutánnom podaní v porovnaní s intravenóznym podaním je 78,6 % (64,7 %, 95,6 %). Priemer (rozsah) c_{\min} a c_{\max} v rovnovážnom stave dosiahol po 85 dňoch liečby 32,5 $\mu\text{g/ml}$ (6,6 až 113,8 $\mu\text{g/ml}$) a 48,1 $\mu\text{g/ml}$ (9,8 až 132,4 $\mu\text{g/ml}$) v uvedenom poradí. Priemerné odhady systémového klírensu (0,28 ml/h/kg), distribučného objemu (0,11 l/kg) a terminálneho polčasu (14,3 dní) boli porovnateľné medzi subkutánnym a intravenóznym podaním.

Vykonala sa jediná štúdia zameraná na určenie vplyvu monoterapie abataceptom na imunogenicitu po subkutánnom podaní bez záťažovej intravenózne dávky. Keď sa počiatočná intravenózna dávka nepodala, priemerná minimálna koncentrácia 12,6 $\mu\text{g/ml}$ sa dosiahla po 2 týždňoch podávania. V priebehu tejto štúdie sa účinok prejavil v súlade so štúdiami, ktoré zahŕňali intravenóznou záťažovou dávkou, vplyv bez intravenózne dávky na nástup účinku sa však formálne neskúmal.

V súlade s údajmi o intravenóznom podaní, populačné farmakokinetické analýzy so subkutánnym podaním abataceptom u pacientov s RA odhalili tendenciu k vyššiemu klírensu abataceptu spojenú so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Vek a pohlavie (po úprave vzhľadom k telesnej hmotnosti) neovplyvnili zdanlivý klírens. Súbežne užívané MTX, NSAID, kortikosteroidy a inhibítory TNF neovplyvnili zdanlivý klírens abataceptu.

Psoriatická artritída u dospelých

V štúdií PsA-I boli pacienti randomizovaní na intravenózne podávanie placebo alebo abataceptu v dávke 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) alebo dve dávky 30 mg/kg, po ktorých nasledovala dávka 10 mg/kg (30/10 mg/kg) na 1., 15., 29. deň a potom každých 28 dní. V tejto štúdií boli koncentrácie abataceptu v rovnovážnom stave súvisiace s dávkou. Geometrický priemer (CV%)

c_{min} na 169. deň bol 7,8 µg/ml (56,3 %) po režime liečby 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8 %) po 10/10 mg/kg a 26,6 µg/ml (39,0 %) po 30/10 mg/kg.

V štúdií PsA-II po týždenom subkutánnom podávaní abataceptu v dávke 125 mg sa dosiahol rovnovážny stav abataceptu na 57. deň s geometrickým priemerom (CV%) c_{min} v rozsahu od 22,3 (54,2 %) do 25,6 (47,7 %) µg/ml na 57. až 169. deň, v uvedenom poradí.

V súlade s výsledkami pozorovanými skoršie u pacientov s RA odhalila populačná farmakokinetická analýza pre abatacept u pacientov s PsA, že mali so zvyšovaním sa telesnej hmotnosti sklon ku vyššiemu klírensu (l/h) abataceptu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pri používaní abataceptu v súbore štúdií *in vitro* sa nepozorovala mutagenita ani klastogenita. V štúdií karcinogenity na myšiach došlo k zvýšenému výskytu malígnych lymfómov a nádorov prsných žliaz (u samíc). Zvýšený výskyt lymfómov a prsných nádorov pozorovaný u myši liečených abataceptom mohol súvisieť so zníženou kontrolou vírusu myšej leukémie (pokiaľ ide o lymfómy) a vírusu spôsobujúceho prsné nádory u myši (pokiaľ ide o prsné nádory), za prítomnosti dlhodobej imunomodulácie. V jednoročnej štúdií toxicity u makakov sa abatacept nespájal so žiadnou významnou toxicitou. Reverzibilné farmakologické účinky pozostávali z minimálnych prechodných poklesov sérového IgG a minimálnej až závažnej lymfoidnej deplécie germinálnych centier v slezine a/alebo v lymfatických uzlinách. Počas trvania tejto štúdie sa nedokázal výskyt lymfómov alebo preneoplastických morfológických zmien, napriek prítomnosti vírusu, lymfokryptovírusu, o ktorom je známe, že spôsobuje takéto lézie u imunosuprimovaných opíc. Význam týchto zistení pre klinické použitie abataceptu nie je známy.

U potkanov nemal abatacept žiadne nežiaduce účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu. Uskutočnili sa štúdie embryofetálneho vývoja u myši, potkanov a králikov s abataceptom v dávkach až 20- až 30-násobne vyšších ako je dávka 10 mg/kg používaná u ľudí a nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky u mláďat. U potkanov a králikov bola expozícia abataceptu na základe AUC až 29-násobne vyššia ako expozícia dosiahnutá u ľudí po dávke 10 mg/kg. Dokázalo sa, že u potkanov a králikov abatacept prechádza placentou. V štúdií pre- a postnatálneho vývoja s abataceptom u potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky u mláďat samíc, ktorým sa podával abatacept v dávkach až 45 mg/kg, čo na základe AUC predstavuje 3-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po dávke 10 mg/kg. Pri dávke 200 mg/kg, čo na základe AUC predstavuje 11-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po dávke 10 mg/kg, sa pozorovali obmedzené zmeny v imunitnej funkcii (9-násobné zvýšenie v priemernej protilátkovej odpovedi závislej od T-buniek u samičích mláďat a zápal štítnej žľazy u 1 samičieho mláďata z 10 samičích a 10 samičích mláďat hodnotených pri tejto dávke).

Neklinické štúdie dôležité pre používanie v pediatrickej populácii

Štúdie u potkanov vystavených abataceptu preukázali anomálie imunitného systému, vrátane nízkeho výskytu infekcií, ktoré spôsobujú úmrtie (juvenilných potkanov). Okrem toho zápal štítnej žľazy a pankreasu bol častejšie pozorovaný u oboch juvenilných aj dospelých potkanov vystavených abataceptu. Dospievajúce potkany sa zdali byť viac citlivé na lymfocytický zápal štítnej žľazy. Štúdie u dospelých myši a opíc nepreukázali podobné zistenia. Je pravdepodobné, že zvýšená náchylnosť k oportúnnym infekciám pozorovaná u juvenilných potkanov súvisela s expozíciou abataceptu pred rozvojom pamäťových odpovedí. Význam týchto výsledkov pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza
Poloxamér 188
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný bezvodý
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C). Neuchovávajú sa v mrazničke.
Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jeden ml naplnená injekčná striekačka (sklo typu 1) v naplnenom injekčnom pere. Sklenená injekčná striekačka typu 1 má zátku a pripevnenú ihlu z nehrdzavejúcej ocele pokrytú s tvrdým krytom ihly.

Balenie obsahuje 4 naplnené injekčné perá a multibalenie obsahuje 12 naplnených injekčných pier (3 balenia po 4).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek je určený len na jednorazové použitie. Po vybratí naplneného injekčného pera z chladničky a pred podaním injekcie ORENCIE sa má naplnené injekčné pero ponechať pri izbovej teplote počas 30 minút. Injekčné pero sa nemá pretrepať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/07/389/011-012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. mája 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. mája 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde je ORENCIA uvádzaná na trh, mali všetci pacienti, u ktorých sa predpokladá, že budú používať ORENCIU prístup ku kartičke varovania pre pacienta (dodávaná v každom balení lieku).

- **Kartička varovania pre pacienta:**

- Správa pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacienta v ktoromkoľvek čase vrátane naliehavých stavov s upozornením, že pacient používa ORENCIU.
- Informácia, že liečba ORENCIOU môže zvýšiť riziko infekcií a alergických reakcií.
- Prejavy alebo príznaky bezpečnostného rizika a kedy vyhľadať pomoc zdravotníckeho pracovníka
- Kontaktné údaje lekára, ktorý ORENCIU predpísal
- Správa s upozornením pre pacientky, ktoré dostali ORENCIU počas gravidity, aby o tom informovali zdravotnícky personál pred akoukoľvek vakcináciou, ktorá sa podá dieťaťu z dôvodu možného rizika závažnej infekcie spôsobenej imunizáciou živými vakcínami

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

údaje, ktoré majú byť uvedené na Vonkajšom a vnútornom obale

ŠKATUĽKA PRE BALENIE S 1 INJEKČNOU LIEKOVKOU

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 250 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá liekovka obsahuje 250 mg abataceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: maltóza, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a chlorid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka
1 injekčná striekačka bez obsahu silikónu

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútrožilové použitie po rekonštitúcii a nariedení.

Len na jednorazové použitie.
Použite jednorazovú injekčnú striekačku bez silikónu priloženú v balení na rekonštitúciu.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa týkajúcu sa času použiteľnosti rekonštituovaného roztoku.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte všetok nepoužitý roztok.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/001 1 injekčná liekovka a 1 injekčná striekačka bez obsahu silikónu

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM A VNÚTORNOM OBALE
ŠKATUĽKA PRE MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)**

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 250 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá liekovka obsahuje 250 mg abataceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: maltóza, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a chlorid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

Multibalenie: 2 injekčné liekovky a 2 injekčné striekačky bez obsahu silikónu (2 balenia po 1)

Multibalenie: 3 injekčné liekovky a 3 injekčné striekačky bez obsahu silikónu (3 balenia po 1)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútrožilové použitie po rekonštitúcii a nariedení.

Len na jednorazové použitie.

Použite jednorazovú injekčnú striekačku bez silikónu priloženú v balení na rekonštitúciu.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa týkajúcu sa času použiteľnosti rekonštituovaného roztoku.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte všetok nepoužitý roztok.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/002 2 injekčné liekovky a 2 injekčné striekačky bez obsahu silikónu (2 balenia po 1)
EU/1/07/389/003 3 injekčné liekovky a 3 injekčné striekačky bez obsahu silikónu (3 balenia po 1)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA AKO MEDZILOBAL (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 250 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá liekovka obsahuje 250 mg abataceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: maltóza, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a chlorid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

1 injekčná striekačka bez obsahu silikónu

Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať oddelene.

5. SPÔSOB A CESTA CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútrožilové použitie po rekonštitúcii a nariedení.

Len na jednorazové použitie.

Použite jednorazovú injekčnú striekačku bez silikónu priloženú v balení na rekonštitúciu.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa týkajúcu sa času použiteľnosti rekonštituovaného roztoku.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte všetok nepoužitý roztok.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/002 2 injekčné liekovky a 2 injekčné striekačky bez obsahu silikónu (2 balenia po 1)
EU/1/07/389/003 3 injekčné liekovky a 3 injekčné striekačky bez obsahu silikónu (3 balenia po 1)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnej liekovke

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ORENCIA 250 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
abatacept
Vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Použite jednorazovú injekčnú striekačku bez obsahu silikónu priloženú v balení na rekonštitúciu.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE 4 NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY S CHRÁNIČOM IHLY

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg abataceptu v 0,4 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, poloxamér 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný bezvodý a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

4 naplnené injekčné striekačky s chráničom ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné požitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/013 4 naplnené injekčné striekačky s chráničom ihly

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ORENCIA 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnej striekačke

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ORENCIA 50 mg injekcia
abatacept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽKA PRE BALENIA SO 4 NAPLNENÝMI INJEKČNÝMI STRIEKAČKAMI
S CHRÁNIČOM IHLY**

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 87,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 87,5 mg abataceptu v 0,7 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, poloxamér 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
hydrogenfosforečnan sodný bezvodý a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

4 naplnené injekčné striekačky s chráničom ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné požitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ
MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/014 4 naplnené injekčné striekačky s chráničom ihly

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ORENCIA 87,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnej striekačke

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ORENCIA 87,5 mg injekcia
abatacept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM A VNÚTORNOM OBALE
ŠKATUĽKA PRE BALENIA S 1, 3 A 4 NAPLNENÝMI INJEKČNÝMI STRIEKAČKAMI
S CHRÁNIČOM IHLY

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 125 mg abataceptu v jednom ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, poloxamér 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

1 naplnená injekčná striekačka s chráničom ihly

3 naplnené injekčné striekačky s chráničom ihly

4 naplnené injekčné striekačky s chráničom ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné požitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/007 1 naplnená injekčná striekačka s chráničom ihly
EU/1/07/389/008 4 naplnené injekčné striekačky s chráničom ihly
EU/1/07/389/010 3 naplnené injekčné striekačky s chráničom ihly

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ORENCIA 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM A VNÚTORNOM OBALE
ŠKATUĽKA PRE MULTIBALENIE (VRÁTANE BLUE BOXU)**

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 125 mg abataceptu v jednom ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, poloxamér 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Multibalenie: 12 naplnených injekčných striekačiek s chráničom ihly (3 balenia po 4)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné požitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/009 12 naplnených injekčných striekačiek s chráničom ihly (3 balenia po 4)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ORENCIA 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA AKO MEDZILOBAL (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 125 mg abataceptu v jednom ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, poloxamér 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

4 naplnené injekčné striekačky s chráničom ihly

Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať oddelene.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na podkožné požitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/009 12 naplnených injekčných striekačiek s chráničom ihly (3 balenia po 4)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ORENCIA 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnej striekačke

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ORENCIA 125 mg injekcia
abatacept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE BALENIA S 1 A 4 NAPLNENÝMI INJEKČNÝMI STRIEKAČKAMI

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 125 mg abataceptu v jednom ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, poloxamér 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

1 naplnená injekčná striekačka

4 naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné požitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/004 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/07/389/005 4 naplnené injekčné striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ORENCIA 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE MULTIBALENIE (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 125 mg abataceptu v jednom ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, poloxamér 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný bezvodý a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Multibalenie: 12 naplnených injekčných striekačiek (3 balenia po 4)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné požitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/006 12 naplnených injekčných striekačiek (3 balenia po 4)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ORENCIA 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA AKO MEDZILOBAL (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 125 mg abataceptu v jednom ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, poloxamér 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný bezvodý a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

4 naplnené injekčné striekačky

Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať oddelene.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné požitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/006 12 naplnených injekčných striekačiek (3 balenia po 4)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ORENCIA 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE BALENIE SO 4 NAPLNENÝMI INJEKČNÝMI PERAMI

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 125 mg abataceptu v jednom ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, poloxamér 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere (ClickJect)

4 naplnené injekčné perá ClickJect

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné požitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/011 4 naplnené injekčné perá

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ORENCIA 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE MULTIBALENIE (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 125 mg abataceptu v jednom ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, poloxamér 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere (ClickJect)

Multibalenie: 12 naplnených injekčných pier ClickJect (3 balenia po 4)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné požitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/012 12 naplnených injekčných pier (3 balenia po 4)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ORENCIA 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA AKO MEDZILOBAL (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
abatacept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 125 mg abataceptu v jednom ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, poloxamér 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere (ClickJect)

4 naplnené injekčné perá ClickJect

Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať oddelene.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné požitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/389/012 12 naplnených injekčných pier (3 balenia po 4)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ORENCIA 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA NAPLNENOM INJEKČNOM PERE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ORENCIA 125 mg injekcia
abatacept
Na podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

TEXT KARTIČKY VAROVANIE PRE PACIENTA ORENCIA I.V.

<p style="text-align: center;">ORENCIA Kartačka Varovanie Pre Pacienta</p> <p>Táto kartačka varovanie pre pacienta obsahuje dôležité informácie, ktoré si potrebujete uvedomiť predtým, ako začnete používať ORENCIU a počas liečby ORENCIOU.</p> <ul style="list-style-type: none">• Túto kartačku ukážte každému lekárovi, ktorý vás lieči. <p>Infekcie</p> <p>ORENCIA zvyšuje riziko, že dostanete infekcie.</p> <ul style="list-style-type: none">- - Nesmiete byť liečený ORENCIOU, ak máte závažnú infekciu.- - Mali by ste byť vyšetrený na určité infekcie pred liečbou ORENCIOU. <p>Tuberkulóza (TB): Mali by ste byť vyšetrený na TB pred začatím liečby ORENCIOU. Je veľmi dôležité, aby ste povedali vášmu lekárovi, že ste niekedy mali TB alebo ste boli v kontakte s niekým, kto mal TB.</p> <p>Hepatitída: Antireumatická liečba je spojená s reaktiváciou hepatitídy B. Mali by ste byť vyšetrený na vírusovú hepatitídu podľa publikovaných pokynov.</p>	<p>Infekcie</p> <ul style="list-style-type: none">- Ak sa u vás rozvinú príznaky pripomínajúce infekcie ako je horúčka, pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti alebo ľahostajnosť, vyhľadajte okamžite lekársku pomoc. <p>Alergické reakcie</p> <p>Po použití ORENCIE sa môžu vyskytnúť alergické reakcie. Ak pociťujete príznaky, ako je tlak na hrudi, dýchavičnosť, závažný závrat alebo točenie hlavy, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.</p> <p>Dátum začatia liečby ORENCIOU:</p> <p>Začiatok: _____</p> <p>Trvanie: _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Pre viac informácií pozri Písomnú informáciu pre používateľa lieku ORENCIA.• Presvedčte sa, že pri každej návšteve lekára máte so sebou zoznam všetkých liekov. <p>Meno pacienta: _____</p> <p>Meno lekára: _____</p> <p>Tel. číslo lekára: _____</p> <p>Uchovajte si túto kartačku ešte 3 mesiace po poslednej dávke ORENCIE, pretože vedľajšie účinky sa môžu prejaviť po dlhšej dobe po vašej poslednej dávke ORENCIE.</p> <p>ORENCIA sa nemá používať u tehotných žien, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Ak ste dostali ORENCIU počas tehotenstva, je dôležité, aby ste o tom pred podaním ktorejkoľvek vakcíny vášmu dieťaťu informovali detského lekára a zdravotnícky personál. Vaše dieťa môže mať riziko závažnej infekcie spôsobenej „živými vakcínami“ v priebehu 14 týždňov od podania vašej poslednej dávky ORENCIE.</p> <p style="text-align: right;">[Mmm RRRR]</p>
---	---

TEXT KARTIČKY VAROVANIE PRE PACIENTA ORENCIA s.c.

<p style="text-align: center;">ORENCIA Kartička Varovanie Pre Pacienta</p> <p>Táto kartička varovanie pre pacienta obsahuje dôležité informácie, ktoré si potrebujete uvedomiť predtým, ako začnete používať ORENCIU a počas liečby ORENCIOU.</p> <ul style="list-style-type: none">• Túto kartičku ukážte každému lekárovi, ktorý vás lieči. <p>Infekcie</p> <p>ORENCIA zvyšuje riziko, že dostanete infekcie.</p> <ul style="list-style-type: none">- - Nesmiete byť liečený ORENCIOU, ak máte závažnú infekciu.- - Mali by ste byť vyšetrený na určité infekcie pred liečbou ORENCIOU. <p>Tuberkulóza (TB): Mali by ste byť vyšetrený na TB pred začatím liečby ORENCIOU. Je veľmi dôležité, aby ste povedali vášmu lekárovi, že ste niekedy mali TB alebo ste boli v kontakte s niekým, kto mal TB.</p> <p>Hepatitída: Antireumatická liečba je spojená s reaktiváciou hepatitídy B. Mali by ste byť vyšetrený na vírusovú hepatitídu podľa publikovaných pokynov.</p>	<p>Infekcie</p> <ul style="list-style-type: none">- Ak sa u vás rozvinú príznaky pripomínajúce infekcie ako je horúčka, pretrvávajúci kašeľ, strata telesnej hmotnosti alebo ľahostajnosť, vyhľadajte okamžite lekársku pomoc. <p>Alergické reakcie</p> <p>Po použití ORENCIE sa môžu vyskytnúť alergické reakcie. Ak pociťujete príznaky, ako je tlak na hrudi, dýchavičnosť, závažný závrat alebo točenie hlavy, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.</p> <p>Začiatok liečby ORENCIOU:</p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none">• Pre viac informácií pozri Písomnú informáciu pre používateľa lieku ORENCIA.• Presvedčte sa, že pri každej návšteve lekára máte so sebou zoznam všetkých liekov. <p>Meno pacienta: _____</p> <p>Meno lekára: _____</p> <p>Tel. číslo lekára: _____</p> <p>Uchovajte si túto kartičku ešte 3 mesiace po poslednej dávke ORENCIE, pretože vedľajšie účinky sa môžu prejaviť po dlhšej dobe po vašej poslednej dávke ORENCIE.</p> <p>ORENCIA sa nemá používať u tehotných žien, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Ak ste dostali ORENCIU počas tehotenstva, je dôležité, aby ste o tom pred podaním ktorejkoľvek vakcíny vášmu dieťaťu informovali detského lekára a zdravotnícky personál. Vaše dieťa môže mať riziko závažnej infekcie spôsobenej „živými vakcínami“ v priebehu 14 týždňov od podania vašej poslednej dávky ORENCIE.</p> <p style="text-align: right;">[Mmm RRRR]</p>
---	---

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa
ORENCIA 250 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
abatacept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ORENCIA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú ORENCIU
3. Ako používať ORENCIU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ORENCIU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ORENCIA a na čo sa používa

ORENCIA obsahuje liečivo abatacept, bielkovinu vytvorenú v bunkových kultúrach. ORENCIA znižuje napadnutie normálnych tkanív imunitným systémom tým, že ovplyvňuje imunitné bunky (nazývané T-lymfocyty), ktoré prispievajú k vzniku reumatoidnej artritídy. ORENCIA selektívne upravuje aktiváciu T buniek (lymfocytov), ktoré sa v imunitnom systéme podieľajú na odozve na zápal.

ORENCIA sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy a psoriatickej artritídy u dospelých a tiež na polyartikulárnu juvenilnú idiopatickú artritídu u detí vo veku 6 rokov a starších.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je dlhodobé progresívne (postupujúce) systémové ochorenie, ktoré v prípade, že sa nelieči, môže viesť k závažným následkom, ako je poškodenie kĺbov, zvýšená invalidita a narušená schopnosť vykonávať každodenné činnosti. U ľudí s reumatoidnou artritídou vlastný imunitný systém tela napáda normálne telesné tkanivá, čo vedie k bolesti a opuchu kĺbov. To môže spôsobiť poškodenie kĺbov. Reumatoidná artritída (RA) postihuje každého pacienta inak. U väčšiny ľudí sa pridružené príznaky vyvíjajú postupne v priebehu niekoľkých rokov. U niekoho však môže RA postupovať rýchlo a u iných ľudí môže RA trvať určitý čas a opakovane sa vracat'. RA je zvyčajne chronické (dlhotrvajúce), progresívne ochorenie. To znamená, že aj napriek tomu, že sa liečite, či máte príznaky alebo nie, reumatoidná artritída by mohla naďalej poškodzovať vaše kĺby. Nájdením správneho liečebného plánu sa dá spomaliť proces tohto ochorenia, čo môže prispieť k obmedzeniu dlhodobého poškodzovania kĺbov, bolesti a únavy a tiež zlepšeniu kvality vášho života.

ORENCIA sa zvyčajne používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej reumatoidnej artritídy, ak ste dostatočne dobre neodpovedali na iné lieky modifikujúce ochorenie alebo na inú skupinu liekov nazývaných „blokátory tumor nekrotizujúceho faktora (TNF). Používa sa v kombinácii s liekom nazývaným metotrexát.

ORENCIA sa môže používať s metotrexátom aj na liečbu stredne ťažkej až veľmi aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, zvyčajne sprevádzané psoriázou, zápalovým ochorením kože. Ak máte aktívnu psoriatickú artritídu, budú vám najprv podávať iné lieky. Ak nebude na tieto lieky dostatočne dobre odpovedať, môžu vám podať ORENCIU na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia

- spomalenie poškodenia vašich kostí a kĺbov
 - zlepšenie vašej fyzickej funkcie a na vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti.
- ORENCIA sa používa na liečbu psoriatickej artritídy samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je dlhodobé zápalové ochorenie postihujúce jeden alebo viac kĺbov u detí a dospelých.

ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke sa používa u detí a dospelých vo veku 6 až 17 rokov, keď predchádzajúci liek modifikujúci ochorenie nepôsobil dobre alebo pre nich nie je vhodný. ORENCIA sa zvyčajne používa v kombinácii s metotrexátom, i napriek tomu sa ORENCIA môže použiť samostatne v prípade neznášanlivosti metotrexátu alebo ak liečba metotrexátom nie je vhodná.

ORENCIA sa používa:

- na spomalenie poškodenia kĺbov
- na zlepšenie fyzických funkcií
- na zlepšenie iných prejavov a príznakov polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú ORENCIU

ORENCIU vám nemajú podať

- **ak ste alergický** na abatacept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- **ak máte ťažkú alebo neliečenú infekciu**, nezačínajte liečbu ORENCIU. Prítomnosť infekcie by vás mohla vystaviť riziku závažných vedľajších účinkov ORENCIE.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať ORENCIU, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- **ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie**, ako je pocit zovretia hrudníka, dýchavičnosť, silný závrat alebo točenie sa hlavy, opuch alebo kožná vyrážka, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.
- **ak máte nejaký druh infekcie**, vrátane dlhodobej alebo lokalizovanej infekcie, ak infekcie mávate často alebo **ak máte príznaky infekcie (napr. horúčku, malátnosť, problémy so zubami)**, je **dôležité, aby ste to povedali svojmu lekárovi**. ORENCIA môže znížiť schopnosť vášho tela bojovať voči infekcii a liečba týmto liekom vás môžerobiť náchylnejším na infekcie alebo môže zhoršiť infekciu, ktorú máte.
- **ak ste mali tuberkulózu (TB)** alebo máte príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, apatickosť, miernu horúčku), **povedzte to svojmu lekárovi**. Skôr ako vám podajú ORENCIU, váš lekár vás vyšetrí na tuberkulózu alebo vám urobí kožné vyšetrenie.
- **ak máte vírusovú hepatitídu**, povedzte to svojmu lekárovi. Skôr ako vám podajú ORENCIU, váš lekár vás môže vyšetriť na hepatitídu.
- **ak máte rakovinu**, váš lekár rozhodne, či napriek tomu môžete dostať ORENCIU.
- **ak ste v poslednom čase dostali očkovaciu látku** alebo ak očkovanie plánujete, **povedzte to svojmu lekárovi**. Niektoré očkovacie látky sa nemajú podať ak dostávate ORENCIU. **Overte si to u svojho lekára pred očkovaním**. Pre pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou sa odporúča, aby pred začiatkom liečby, ak je to možné, absolvovali všetky imunizácie v súlade so súčasnou očkovacou schémou. Určité očkovania môžu spôsobiť infekciu z očkovacej látky. Ak ste dostali ORENCIU počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať vyššie riziko, že takúto infekciu dostane v priebehu približne až 14 týždňov po podaní poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je preto dôležité, aby ste povedali detským lekárom a iným zdravotníckym pracovníkom o použití ORENCIE počas vášho tehotenstva, aby mohli rozhodnúť, kedy má vaše dieťa dostať akékoľvek očkovanie.
- **ak používate glukometer** na meranie hladín glukózy v krvi. ORENCIA obsahuje maltózu, čo je druh cukru, ktorý môže spôsobiť falošne vysoké hodnoty hladín glukózy v krvi namerané

niektorými typmi glukometrov. Váš lekár vám môže odporučiť odlišnú metódu merania hladín glukózy v krvi.

Váš lekár vám možno urobí vyšetrenia na zistenie krvných hodnôt.

Deti a dospievajúci

ORENCIA prášok na koncentrát na infúzny roztok sa neskúmala u detí a dospievajúcich mladších ako 6 rokov, preto sa ORENCIA prášok na koncentrát na infúzny roztok v tejto populácii pacientov neodporúča používať.

Pre pediatrických pacientov vo veku 2 rokov a starších je na subkutánne podávanie dostupná ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

Iné lieky a ORENCIA

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

ORENCIA sa nesmie používať s biologickými liekmi na reumatoidnú artritídu zahŕňajúcimi TNF-blokátory, ako je adalimumab, etanercept a infliximab; pre nedostatok skúseností sa súbežné podávanie s anakinrou a rituximabom sa neodporúča.

ORENCIA sa môže používať s inými liekmi často používanými na liečbu reumatoidnej artritídy, ako sú steroidy alebo lieky proti bolesti zahŕňajúce nesteroidné protizápalové liečivá, ako sú ibuprofén alebo diklofenak.

Skôr ako počas používania ORENCIE začnete užívať akýkoľvek iný liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Tehotenstvo a dojčenie

Účinky ORENCIE počas tehotenstva nie sú známe, preto nepoužívajte ORENCIU, ak ste tehotná, pokiaľ vám to váš lekár výslovne neodporučí.

- ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, musíte počas užívania ORENCIE a 14 týždňov od poslednej dávky tohto lieku používať účinnú antikoncepciu (na zabránenie otehotnenia). Lekár vám poradí vhodné metódy antikoncepcie.
- ak otehotníte počas používania ORENCIE, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak ste dostali ORENCIU počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať vyššie riziko, že dostane infekciu. Je dôležité, aby ste pred podaním akejkoľvek očkovacej látky vášmu dieťaťu povedali detským lekárom a iným zdravotníckym pracovníkom o použití ORENCIE počas vášho tehotenstva (viac informácií si pozrite v časti o očkovaní).

Nie je známe, či ORENCIA prechádza do materského mlieka. **Musíte prestať dojčiť** počas liečby ORENCIU a počas až 14 týždňov po poslednej dávke.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že použitie ORENCIE má vplyv na schopnosť viesť vozidlá, bicykel a obsluhovať stroje. Ak však po podaní ORENCIE budete pociťovať únavu alebo ak sa nebudete cítiť dobre, nesmiete viesť vozidlá, bicykel alebo obsluhovať stroje.

ORENCIA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 34,5 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v maximálnej dávke pozostávajúcej zo 4 injekčných liekoviek (8,625 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke). To sa rovná 1,7 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať ORENCIU

ORENCIU vám budú podávať pod dohľadom skúseného lekára.

Odporúčaná dávka u dospelých

Odporúčaná dávka abataceptu pre dospelých s reumatoidnou artritídou alebo psoriatickou artritídou je založená na telesnej hmotnosti:

Vaša telesná hmotnosť	Dávka	Injekčné liekovky
Menej ako 60 kg	500 mg	2
60 kg - 100 kg	750 mg	3
Viac ako 100 kg	1 000 mg	4

Váš lekár vám odporučí, ako dlho má liečba trvať a aké ďalšie lieky vrátane iných liekov modifikujúcich ochorenie, ak nejaké, môžete naďalej užívať počas liečby ORENCIU.

ORENCIU môžu používať dospelí starší ako 65 rokov bez zmeny dávky.

Použitie u detí a dospievajúcich

U detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou s telesnou hmotnosťou menej ako 75 kg je odporúčaná intravenózna dávka abataceptu 10 mg/kg. Deťom s telesnou hmotnosťou 75 kg alebo viac sa má podávať ORENCIA prášok na koncentrát na infúzny roztok v súlade s dávkovacím režimom pre dospelých.

Ako vám ORENCIU podajú

ORENCIU vám podajú do žily, zvyčajne do hornej končatiny, počas 30-minútovej doby. Táto procedúra sa nazýva infúzia. Zdravotnícki pracovníci vás budú sledovať počas toho, ako budete dostávať infúziu ORENCIE.

ORENCIA sa dodáva vo forme prášku na infúzny roztok. To znamená, že skôr ako vám ORENCIU podajú, najprv sa rozpustí vo vode na injekciu, potom sa ďalej nariedi injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Ako často vám ORENCIU podajú

ORENCIU vám musia znovu podať po 2 a potom po 4 týždňoch po prvej infúzii. Potom budete dostávať dávku raz za 4 týždne. Váš lekár vám odporučí, ako dlho má liečba trvať a aké ďalšie lieky môžete naďalej užívať počas liečby ORENCIU.

Ak vám podajú viac ORENCIE, ako máte dostať

Ak sa to stane, váš lekár vás bude sledovať kvôli akýmkoľvek znakom a príznakom vedľajších účinkov a v prípade potreby bude tieto príznaky liečiť.

Ak zabudnete dostať ORENCIU

Ak vynecháte naplánované podanie ORENCIE, opýtajte sa vášho lekára, kedy máte dostať vašu ďalšiu dávku.

Ak prestanete používať ORENCIU

Ak sa rozhodnete prestať používať ORENCIU, musíte sa o tom porozprávať so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárniky alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Najčastejšie vedľajšie účinky ORENCIE sú infekcie horných dýchacích ciest (vrátane infekcií nosa a hrdla), bolesť hlavy a pocit na vracanie (nevoľnosť), ako je uvedené nižšie. ORENCIA môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať liečbu.

Možné závažné vedľajšie účinky zahŕňajú závažné infekcie, zhubné nádory (rakovinu) a alergické reakcie, ako je uvedené nižšie.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:

- ťažká vyrážka, žihľavka alebo iné znaky alergickej infekcie
- opuchnutá tvár, ruky alebo nohy
- ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním
- horúčka, pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, ľahostajnosť

Povedzte svojmu lekárovi čo najskôr, ako je to možné, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:

- celkový pocit choroby, problémy so zubami, pocit pálenia počas močenia, bolestivá kožná vyrážka, bolestivé kožné pľuzgier, kašeľ

Vyššie uvedené príznaky môžu byť príznakmi aj nižšie uvedených vedľajších účinkov, všetky boli pozorované pri liečbe ORENCIOU u dospelých v klinických štúdiách:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie horných dýchacích ciest (vrátane infekcií nosa, hrdla a dutín).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie pľúc, infekcie močových ciest, bolestivé kožné pľuzgier (herpes), chrípka
- bolesť hlavy, závrat
- vysoký krvný tlak
- kašeľ
- bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť, žalúdočné ťažkosti, vredy v ústnej dutine, vracanie
- vyrážka
- únava, slabosť
- abnormálne výsledky testov funkcie pečene

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- infekcia zuba, plesňová infekcia nechtov, infekcia vo svaloch, infekcia krvného riečiska, zhromažďovanie hnisu pod kožou, infekcia obličiek, ušná infekcia
- znížený počet bielych krviniek
- rakovina kože, kožná bradavica
- nízky počet krvných doštičiek
- alergické reakcie
- depresia, úzkosť, poruchy spánku
- migréna
- znížená citlivosť
- suché oko, znížené videnie
- zápal oka
- búšenie srdca, rýchla srdcová frekvencia, pomalá srdcová frekvencia
- nízky krvný tlak, návaly tepla, zápal krvných ciev, sčervenenie
- ťažkosti s dýchaním, sipot, dýchavičnosť, akútne zhoršenie ochorenia pľúc nazývaného chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)
- pocit zovretia hrdla
- nádcha
- zvýšený sklon k tvorbe podliatin, suchá koža, psoriáza, sčervenenie kože, nadmerné potenie, akné

- vypadávanie vlasov, svrbenie, žihľavka
- bolestivé kĺby
- bolesť v končatinách
- chýbanie menštruácie, nadmerná menštruácia
- ochorenie podobné chrípke, zvýšená telesná hmotnosť, reakcie súvisiace s podávaním infúzie

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- tuberkulóza
- zápal maternice, vajcovodov a/alebo vaječníkov
- infekcia tráviacej sústavy
- rakovina bielych krviniek, rakovina pľúc.

Deti a dospelí s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Vedľajšie účinky vyskytujúce sa u detí a dospelých s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou sú podobné tým, ktoré sa vyskytli u dospelých ako je opísané vyššie, s týmito rozdielmi:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie horných dýchacích ciest (vrátane infekcií nosa, hrdla a dutín)
- horúčka

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- krv v moči
- ušná infekcia

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ORENCIU

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po rekonštitúcii a nariadení je infúzny roztok stabilný počas 24 hodín pri uchovávaní v chladničke, ale z bakteriologických dôvodov sa má použiť okamžite.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že v infúznom roztoku sú nepriehľadné častice, že došlo k zmene jeho farby alebo sú v ňom iné cudzorodé častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ORENCIA obsahuje

- Liečivo je abatacept. Každá injekčná liekovka obsahuje 250 mg abataceptu.
- Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 25 mg abataceptu.
- Ďalšie zložky sú maltóza, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a chlorid sodný (pozri časť 2 „ORENCIA obsahuje sodík“).

Ako vyzerá ORENCIA a obsah balenia

ORENCIA prášok na koncentrát na infúzny roztok je biely až sivobiely prášok, ktorý môže vyzerat celistvý alebo rozdrobený na kúsky.

ORENCIA je dostupná v baleniach s 1 injekčnou liekovkou a 1 injekčnou striekačkou bez obsahu silikónu, a v multibaleniach obsahujúcich 2 alebo 3 injekčné liekovky a 2 alebo 3 injekčné striekačky bez obsahu silikónu (2 alebo 3 balenia po 1).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Rekonštitúcia a nariedenie sa majú vykonať v súlade s pravidlami správnej praxe, hlavne pokiaľ ide o asepsu.

Výber dávky: pozri časť 3 „AKO POUŽÍVAŤ ORENCIU“ v Písomnej informácii pre používateľa.

Rekonštitúcia obsahu injekčných liekoviek: za aseptických podmienok rekonštituujte obsah každej injekčnej liekovky 10 ml vody na injekciu s použitím **jednorazovej injekčnej striekačky bez obsahu silikónu poskytnutej spolu s každou injekčnou liekovkou** a ihly veľkosti 18-21. Odstráňte vyklápacie viečko z injekčnej liekovky a jej vrch utrite tampónom napusteným alkoholom. Vpichnete ihlu injekčnej striekačky do injekčnej liekovky cez stred gumovej zátky a prúd vody na injekciu nasmerujte na sklenenú stenu injekčnej liekovky. Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak v nej nie je vákuum. Po vstreknutí 10 ml vody na injekciu do injekčnej liekovky odstráňte injekčnú striekačku

a ihlu. Aby sa minimalizovalo spenenie roztokov ORENCIE, krúživým pohybom jemne rozviete obsah injekčnej liekovky, až kým sa úplne nerozpustí. **Nepretrepte. Nepoužívajte dlhotrvajúce alebo silné miešanie.** Po úplnom rozpustení prášku sa má injekčná liekovka odvzdušniť ihlou, aby sa rozptýlila všetka pena, ktorá môže byť v roztoku. Po rekonštitúcii má byť roztok číry a bezfarebný až svetložltý. Nepoužívajte roztok, ak sú v ňom nepriehľadné častice, ak došlo k zmene jeho farby alebo ak sú v ňom iné cudzorodé častice.

Príprava infúzie: okamžite po rekonštitúcii nariedte koncentrát na 100 ml injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Zo 100 ml infúzneho vaku alebo fľaše odoberte objem 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného, ktorý je rovnaký ako rekonštituovaný objem injekčných liekoviek ORENCIE. Pomaly pridajte rekonštituovaný roztok ORENCIE z každej injekčnej liekovky do infúzneho vaku alebo fľaše s použitím tej istej **jednorazovej injekčnej striekačky bez obsahu silikónu poskytnutej spolu s každou injekčnou liekovkou.** Jemne premiešajte. Finálna koncentrácia abataceptu vo vaku alebo vo fľaši bude závisieť od množstva pridaného liečiva, ale nebude vyššia ako 10 mg/ml.

Podanie: keď sa rekonštitúcia a nariedenie vykonáva za aseptických podmienok, infúzny roztok ORENCIE sa môže použiť okamžite alebo v priebehu 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologických dôvodov sa však má použiť okamžite. Pred podaním sa má roztok ORENCIE opticky skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu farby. Ak spozorujete nejaké cudzorodé častice alebo zmenu farby, roztok zlikvidujte. Celý, úplne nariedený roztok ORENCIE sa má podávať počas 30-minútovej doby a musí sa podávať infúznou súpravou a sterilným, nepyrogénym filtrom s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 až 1,2 µm). Neuchovávajú nespotrebovanú časť infúzneho roztoku na ďalšie použitie.

Iné lieky: ORENCIA sa nemá miešať s inými liekmi ani podávať infúziou súbežne s inými liekmi v rovnakej intravenóznej linke. Neuskutočnili sa štúdie fyzikálnej alebo biochemickej kompatibility hodnotiace súbežné podanie ORENCIE s inými liekmi.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Písomná informácia pre používateľa
ORENCIA 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
ORENCIA 87,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
abatacept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ORENCIA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ORENCIU
3. Ako používať ORENCIU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ORENCIU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ORENCIA a na čo sa používa

ORENCIA obsahuje liečivo abatacept, bielkovinu vytvorenú v bunkových kultúrach. ORENCIA znižuje napadnutie normálnych tkanív imunitným systémom tým, že ovplyvňuje imunitné bunky (nazývané T-lymfocyty), ktoré prispievajú k vzniku reumatoidnej artritídy. ORENCIA selektívne upravuje aktiváciu T buniek (lymfocytov), ktoré sa v imunitnom systéme podieľajú na odozve na zápal.

ORENCIA sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy a psoriatickej artritídy u dospelých a tiež na polyartikulárnu juvenilnú idiopatickú artritídu u detí vo veku 2 rokov a starších.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je dlhodobé progresívne (postupujúce) systémové ochorenie, ktoré v prípade, že sa nelieči, môže viesť k závažným následkom, ako je poškodenie kĺbov, zvýšená invalidita a narušená schopnosť vykonávať každodenné činnosti. U ľudí s reumatoidnou artritídou vlastný imunitný systém tela napáda normálne telesné tkanivá, čo vedie k bolesti a opuchu kĺbov. To môže spôsobiť poškodenie kĺbov. Reumatoidná artritída (RA) postihuje každého pacienta inak. U väčšiny ľudí sa pridružené príznaky vyvíjajú postupne v priebehu niekoľkých rokov. U niekoho však môže RA postupovať rýchlo a u iných ľudí môže RA trvať určitý čas a opakovane sa vracat'. RA je zvyčajne chronické (dlhotrvajúce), progresívne ochorenie. To znamená, že aj napriek tomu, že sa liečite, či máte príznaky alebo nie, reumatoidná artritída by mohla naďalej poškodzovať vaše kĺby. Nájdením správneho liečebného plánu sa dá spomaliť proces tohto ochorenia, čo môže prispieť k obmedzeniu dlhodobého poškodzovania kĺbov, bolesti a únavy a tiež zlepšeniu kvality vášho života.

ORENCIA sa zvyčajne používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej reumatoidnej artritídy, ak ste dostatočne dobre neodpovedali na iné lieky modifikujúce ochorenie alebo na inú skupinu liekov nazývaných „blokátory tumor nekrotizujúceho faktora (TNF). Používa sa v kombinácii s liekom nazývaným metotrexát.

ORENCIA sa môže používať s metotrexátom aj na liečbu stredne ťažkej až veľmi aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

ORENCIA sa používa:

- na spomalenie poškodenia vašich kĺbov
- na zlepšenie vašich fyzických funkcií

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, zvyčajne sprevádzané psoriázou, zápalovým ochorením kože. Ak máte aktívnu psoriatickú artritídu, budú vám najprv podávať iné lieky. Ak nebude na tieto lieky dostatočne dobre odpovedať, môžu vám podať ORENCIU na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia
- spomalenie poškodenia vašich kostí a kĺbov
- zlepšenie vašej fyzickej funkcie a na vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti.

ORENCIA sa používa na liečbu psoriatickej artritídy samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je dlhodobé zápalové ochorenie postihujúce jeden alebo viac kĺbov u detí a dospelých.

ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke sa používa u detí a dospelých vo veku 2 až 17 rokov, keď predchádzajúci liek modifikujúci ochorenie nepôsobil dobre alebo pre nich nie je vhodný. ORENCIA sa zvyčajne používa v kombinácii s metotrexátom, i napriek tomu sa ORENCIA môže použiť samostatne, ak liečba metotrexátom nie je vhodná.

ORENCIA sa používa na:

- spomalenie poškodenia kĺbov
- zlepšenie fyzickej funkcie
- zlepšenie iných prejavov a príznakov polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ORENCIU

Neužívajte ORENCIU

- **ak ste alergický** na abatacept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- **ak máte ťažkú alebo neliečenú infekciu**, nezačínajte liečbu ORENCIU. Prítomnosť infekcie by vás mohla vystaviť riziku závažných vedľajších účinkov ORENCIE.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať ORENCIU, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

- **ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie**, ako je pocit zovretia hrudníka, dýchavičnosť, silný závrat alebo točenie sa hlavy, opuch alebo kožná vyrážka, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.
- **ak máte nejaký druh infekcie**, vrátane dlhodobej alebo lokalizovanej infekcie, ak infekcie mávate často alebo **ak máte príznaky infekcie (napr. horúčku, malátnosť, problémy so zubami)**, je **dôležité, aby ste to povedali svojmu lekárovi**. ORENCIA môže znížiť schopnosť vášho tela bojovať voči infekcii a liečba týmto liekom vás môže robiť náchylnejším na infekcie alebo môže zhoršiť infekciu, ktorú máte.
- **ak ste mali tuberkulózu (TB)** alebo máte príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, apatickosť, miernu horúčku), **povedzte to svojmu lekárovi**. Skôr ako použijete ORENCIU, váš lekár vás vyšetří na tuberkulózu alebo vám urobí kožné vyšetrenie.
- **ak máte vírusovú hepatitídu**, povedzte to svojmu lekárovi. Skôr ako použijete ORENCIU, váš lekár vás môže vyšetriť na hepatitídu.

- **ak máte rakovinu**, váš lekár rozhodne, či napriek tomu môžete dostať ORENCIU.
- **ak ste v poslednom čase dostali očkovaciu látku** alebo ak očkovanie plánujete, **povedzte to svojmu lekárovi**. Niektoré očkovacie látky sa nemajú podať ak užívate ORENCIU. **Overte si to u svojho lekára pred očkovaním**. Určité očkovania môžu spôsobiť infekciu z očkovacej látky. Ak ste dostali ORENCIU počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať vyššie riziko, že takúto infekciu dostane v priebehu približne až 14 týždňov po podaní poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je preto dôležité, aby ste povedali detským lekárom a iným zdravotníckym pracovníkom o použití ORENCIE počas vášho tehotenstva, aby mohli rozhodnúť, kedy má vaše dieťa dostať akékoľvek očkovanie.

Váš lekár vám možno urobí vyšetrenia na zistenie krvných hodnôt.

Deti a dospelávajúci

ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke sa neskúmala u detí a dospelávajúcich vo veku do 2 rokov. Preto sa ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke neodporúča používať v tejto populácii pacientov.

Iné lieky a ORENCIA

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

ORENCIA sa nesmie používať s biologickými liekmi na reumatoidnú artritídu zahŕňajúcimi TNF-blokátory, ako je adalimumab, etanercept a infliximab; pre nedostatok skúseností sa súbežné podávanie s anakinrou a rituximabom sa neodporúča.

ORENCIA sa môže používať s inými liekmi často používanými na liečbu reumatoidnej artritídy, ako sú steroidy alebo lieky proti bolesti zahŕňajúce nesteroidné protizápalové liečivá, ako sú ibuprofén alebo diklofenak.

Skôr ako počas používania ORENCIE začnete užívať akýkoľvek iný liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Tehotenstvo a dojčenie

Účinky ORENCIE počas tehotenstva nie sú známe, preto nepoužívajte ORENCIU, ak ste tehotná, pokiaľ vám to váš lekár výslovne neodporučí.

- ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, musíte počas užívania ORENCIE a 14 týždňov od poslednej dávky tohto lieku používať účinnú antikoncepciu (na zabránenie otehotnenia). Lekár vám poradí vhodné metódy antikoncepcie.
- ak otehotníte počas používania ORENCIE, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak ste dostali ORENCIU počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať vyššie riziko, že dostane infekciu. Je dôležité, aby ste pred podaním akejkoľvek očkovacej látky vášmu dieťaťu povedali detským lekárom a iným zdravotníckym pracovníkom o použití ORENCIE počas vášho tehotenstva (viac informácií si pozrite v časti o očkovaní).

Nie je známe, či ORENCIA prechádza do materského mlieka. **Musíte prestať dojčiť** počas liečby ORENCIOM a počas až 14 týždňov po poslednej dávke.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že použitie ORENCIE má vplyv na schopnosť viesť vozidlá, bicykel a obsluhovať stroje. Ak však po podaní ORENCIE budete pociťovať únavu alebo ak sa nebudete cítiť dobre, nesmiete viesť vozidlá, bicykel alebo obsluhovať stroje.

ORENCIA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať ORENCIU

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

ORENCIA injekčný roztok sa aplikuje pod kožu (subkutánne použitie).

Odporúčaná dávka u dospelých

Odporúčaná dávka ORENCIE pre dospelých s reumatoidnou artritídou alebo psoriatickou artritídou je 125 mg podávaných každý týždeň bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Lekár môže začať vašu liečbu ORENCIOU jednorazovou dávkou infúzneho roztoku (ktorá sa podáva do žily zvyčajne do hornej končatiny, počas 30 minút) alebo bez nej. Ak sa na začiatku liečby podá jednorazová vnútrožilová dávka, prvé podkožné podanie injekcie ORENCIE sa má podať v priebehu jedného dňa po vnútrožilovej infúzii, potom budú nasledovať 125 mg podkožné injekcie jedenkrát týždenne.

ORENCIU môžu používať dospelí starší ako 65 rokov bez zmeny dávky.

Použitie u detí a dospievajúcich

Pacientom vo veku 2 až 17 rokov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou odporúčaná týždenná dávka ORENCIE injekčného roztoku naplneného v injekčnej striekačke závisí od telesnej hmotnosti:

Týždenná dávka ORENCIE	
Telesná hmotnosť pacienta	Dávka
10 kg až menej ako 25 kg	50 mg
25 kg až menej ako 50 kg	87,5 mg
50 kg alebo viac	125 mg

Ak sa už liečite vnútrožilovo podávanou ORENCIOU a chcete radšej používať podkožné injekcie, mali by ste dostať podkožnú injekciu namiesto ďalšej vnútrožilovej infúzie, po ktorej budú nasledovať týždenné podkožné injekcie ORENCIE.

Váš lekár vám odporučí, ako dlho má liečba trvať a aké ďalšie lieky vrátane iných liekov modifikujúcich ochorenie, ak nejaké, môžete naďalej užívať počas liečby ORENCIOU.

Na začiatku vám môže aplikovať injekciu ORENCIE lekár alebo zdravotná sestra. Spolu s lekárom sa však môžete rozhodnúť, že si budete injekciu ORENCIE podávať sami. V takom prípade sa musíte naučiť ako si sám podáte injekciu ORENCIE.

Opýtajte sa svojho lekára, ak máte akékoľvek otázky o samostatnom podávaní injekcie. Podrobné pokyny na prípravu a podávanie ORENCIE nájdete na konci tejto písomnej informácie (pozri „**Dôležité pokyny na použitie**“).

Ak použijete viac ORENCIE, ako máte

Ak sa to stane, okamžite vyhľadajte lekára, ktorý vás bude sledovať kvôli akýmkoľvek znakom a príznakom vedľajších účinkov a v prípade potreby bude tieto príznaky liečiť.

Ak zabudnete použiť ORENCIU

Snažte sa sledovať svoju ďalšiu dávku. Je veľmi dôležité používať ORENCIU presne tak, ako to predpísal váš lekár. Ak vynecháte dávku do troch dní v období kedy ste ju mali vziať, vezmite ju hneď ako si spomeniete, a potom pokračujte v používaní podľa pôvodného plánu dávkovania vo vami zvolený deň. Ak vynecháte dávku viac ako tri dni, opýtajte sa lekára, kedy máte užiť ďalšiu dávku.

Ak prestanete používať ORENCIU

Ak sa rozhodnete prestať používať ORENCIU, musíte sa o tom porozprávať so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, **opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.**

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého. Najčastejšie vedľajšie účinky ORENCIE sú infekcie horných dýchacích ciest (vrátane infekcií nosa a hrdla), bolesť hlavy a pocit na vracanie (nevoľnosť), ako je uvedené nižšie. ORENCIA môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať liečbu.

Možné závažné vedľajšie účinky zahŕňajú závažné infekcie, zhubné nádory (rakovinu) a alergické reakcie, ako je uvedené nižšie.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:

- závažná vyrážka, žihľavka alebo iné znaky alergickej infekcie
- opuchnutá tvár, ruky alebo nohy
- ťažkosti s dýchaním alebo prehltním
- horúčka, pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, ľahostajnosť

Povedzte svojmu lekárovi čo najskôr, ako je to možné, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:

- celkový pocit choroby, problémy so zubami, pocit pálenia počas močenia, bolestivá kožná vyrážka, bolestivé kožné pľuzgieri, kašeľ

Vyššie uvedené príznaky môžu byť príznakmi aj nižšie uvedených vedľajších účinkov, všetky boli pozorované pri liečbe ORENCIOU u dospelých v klinických štúdiách:

Zoznam vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie horných dýchacích ciest (vrátane infekcií nosa, hrdla a dutín).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie pľúc, infekcie močových ciest, bolestivé kožné pľuzgieri (herpes), chrípka
- bolesť hlavy, závrat
- vysoký krvný tlak
- kašeľ
- bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť, žalúdočné ťažkosti, vredy v ústnej dutine, vracanie
- vyrážka
- únava, slabosť, reakcie v mieste podania,
- abnormálne výsledky testov funkcie pečene

Menej časté (môžu postihovať menej ako u 1 zo 100 osôb):

- infekcia zuba, plesňová infekcia nechtov, infekcia vo svaloch, infekcia krvného riečiska, zhromažďovanie hnisu pod kožou, infekcia obličiek, ušná infekcia
- znížený počet bielych krviniek
- rakovina kože, kožné bradavice
- nízky počet krvných doštičiek
- alergické reakcie
- depresia, úzkosť, poruchy spánku
- migréna
- znížená citlivosť
- suché oko, znížené videnie

- zápal oka
- búšenie srdca, rýchly srdcový pulz, pomalý srdcový pulz
- nízky krvný tlak, návaly horúčavy, zápal krvných ciev, sčervenenie
- ťažkosti pri dýchaní, sipot, dýchavičnosť, akútne zhoršenie ochorenia pľúc nazývaného chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)
- pocit zovretia hrdla
- nádcha
- zvýšená náchylnosť ku tvorbe podliatin, suchá koža, psoriáza, sčervenenie kože, nadmerné potenie, akné
- vypadávanie vlasov, svrbenie, žihľavka
- bolestivé kĺby
- bolesť v končatinách
- vynechanie menštruácie, silná menštruácia
- choroba podobná chrípke, zvýšenie telesnej hmotnosti

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- tuberkulóza
- zápal maternice, vajcovodov a/alebo vaječníkov
- infekcia tráviacej sústavy
- rakovina bielych krviniek, rakovina pľúc.

Deti a dospelí s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Vedľajšie účinky vyskytujúce sa u detí a dospelých s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou sú podobné tým, ktoré sa vyskytli u dospelých, ako je opísané vyššie, s týmito rozdielmi:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie horných dýchacích ciest (vrátane infekcií nosa, dutín a hrdla)
- horúčka

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- krv v moči
- ušná infekcia

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ORENCIU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2 °C až 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek ak je roztok zakalený alebo zafarbený, alebo ak má veľké čiastočky. Roztok má byť číry až bledožltý.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ORENCIA obsahuje

ORENCIA 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

- Liečivo je abatacept.
- Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg abataceptu v 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

- Liečivo je abatacept.
- Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 87,5 mg abataceptu v 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

- Liečivo je abatacept.
- Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 125 mg abataceptu v jednom ml.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, poloxamér 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenufosforečnan sodný bezvodý a voda na injekciu (pozri časť 2 „ORENCIA obsahuje sodík“).

Ako vyzerá ORENCIA a obsah balenia

ORENCIA injekčný roztok (injekcia) je číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

ORENCIA je dostupná v nasledujúcich baleniach:

ORENCIA 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke s bielym plunžerovým piestom

- balenie so 4 naplnenými injekčnými striekačkami s chráničom ihly.

ORENCIA 87,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke s bledomodrým plunžerovým piestom

- balenie so 4 naplnenými injekčnými striekačkami s chráničom ihly.

ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke s oranžovým plunžerovým piestom

- balenia s 1 alebo 4 naplnenými injekčnými striekačkami a v multibaleniach obsahujúcich 12 naplnených injekčných striekačiek (3 balenia po 4).
- balenia s 1, 3 alebo 4 naplnenými injekčnými striekačkami s chráničom ihly a multibalenia obsahujúce 12 naplnených injekčných striekačiek s chráničom ihly (3 balenia po 4).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Dôležité pokyny na použitie. Dôkladne prečítajte.

AKO POUŽÍVAŤ

ORENCIU 50 mg

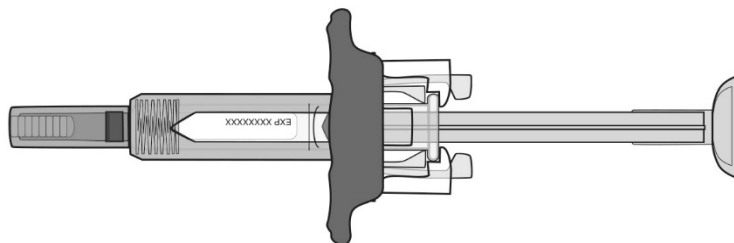
ORENCIU 87,5 mg

ORENCIU 125 mg

injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke s chráničom ihly

Abatacept

Na podkožné použitie



Pred použitím ORENCIE naplnenej injekčnej striekačky si prečítajte tieto pokyny.

Pred prvým použitím naplnenej injekčnej striekačky, sa uistite, že vám lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik ukázali správny spôsob, ako ju používať.

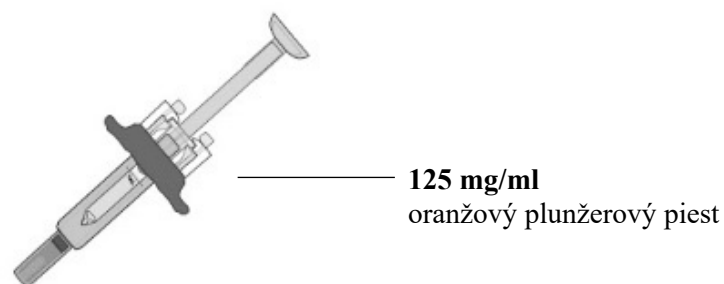
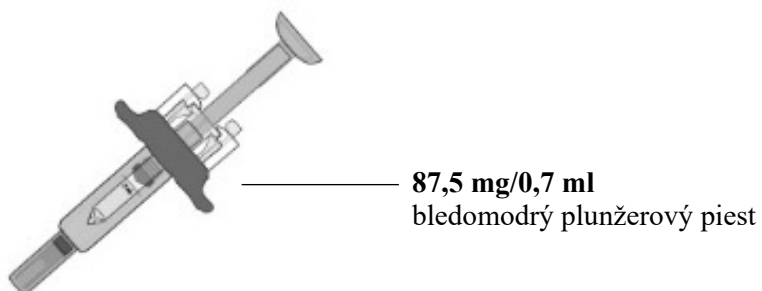
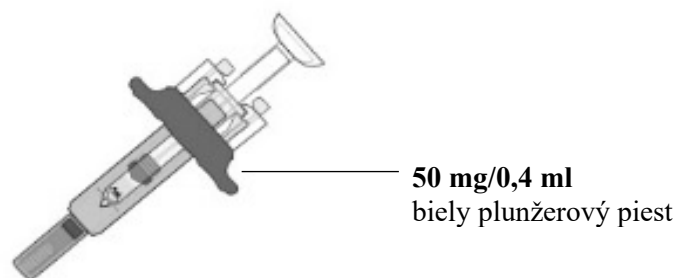
Uchovávajte v chladničke, pokým nie je pripravená na použitie. NEUCHOVÁVAJTE V MRAZNIČKE.

Ak máte otázky o tomto lieku, prečítajte si Písomnú informáciu.

PREDTÝM, AKO ZAČNETE:

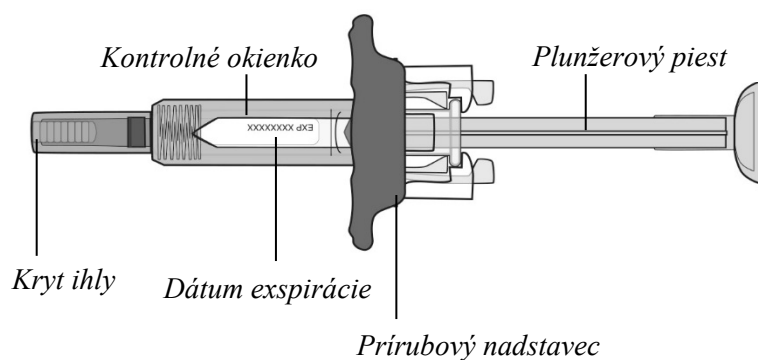
Oboznámte sa s naplnenou injekčnou strieďačkou

Sú 3 typy naplnených injekčných striekačiek:

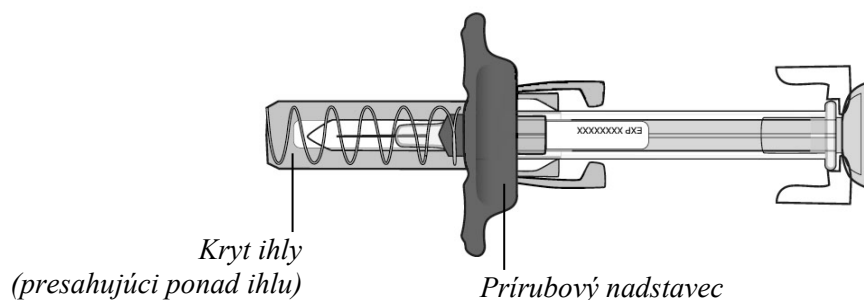


Typ naplnenej injekčnej striekačky, ktorú dostanete, bude závisieť od lekárom prepísanej dávky. Nižšie je uvedená 125 mg/ml naplnená injekčná striekačka.

Pred použitím



Po použití



Naplnená injekčná striekačka má **prírubový nadstavec**, ktorý umožňuje jednoduchšie uchopenie a podanie injekcie, a **kryt ihly**, ktorý automaticky pokryje ihlu po ukončení podávania injekcie.



NEODSTRAŇUJTE kryt ihly, pokiaľ nie ste pripravený na podanie injekcie.

Nikdy **NEVYŤAHUJTE** naspäť plunžerový piest.

Nikdy **NEZAKRÝVAJTE** opätovne naplnenú injekčnú striekačku, pretože to môže poškodiť, ohnúť alebo zlomiť ihlu.

Vždy držte injekčnú striekačku za telo striekačky.

Vykonajte 1. krok

1. krok: Príprava ORENCIE na podanie injekcie

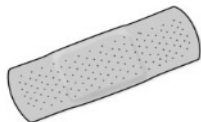
Zhromaždite pomôcky na vašu injekciu na čistý, rovný povrch.

Balenie obsahuje iba naplnenú injekčnú striekačku:

- Alkoholový tampón



- Samolepiacu náplast'



- Vatu alebo gázu



- Naplnenú injekčnú striekačku s pasívnym krytom ihly UltraSafe



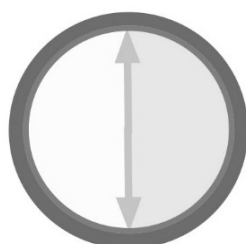
- Sharpov kontajner na odstránenie odpadu

Nechajte naplnenú injekčnú striekačku zohriať.

Vyberte jednu naplnenú injekčnú striekačku z chladničky a počkajte **30 minút**, aby sa zohrialala na izbovú teplotu.

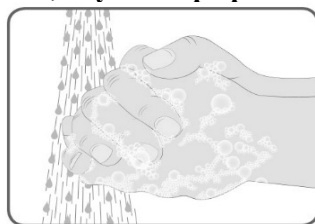
- **Neurýchľujte** nijakým spôsobom proces zohrievania, ako je použitie mikrovlnnej rúry alebo umiestnenie injekčnej striekačky do teplej vody.
- Pokým sa naplnená injekčná striekačka zohrieva na izbovú teplotu, kryt ihly **neodstraňujte**.

Čakanie



30 minút

Dobre si umyte ruky s mydlom a vodou, aby ste sa pripravili na podanie injekcie.

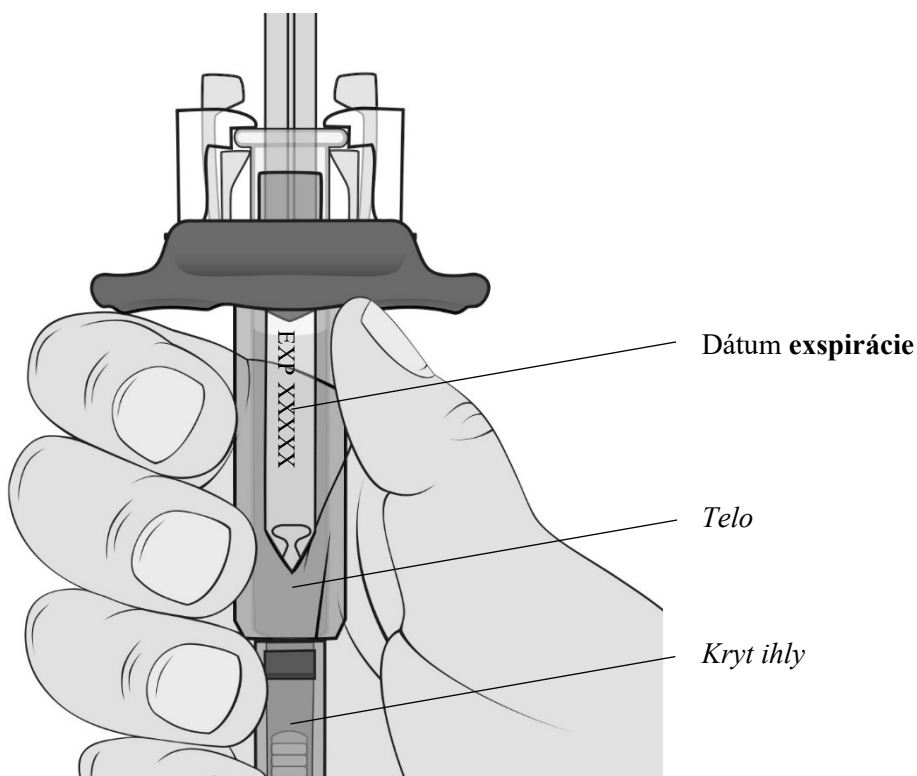


Vykonajte 2. krok

2. krok: Prezrite si naplnenú injekčnú striekačku

Uchopte naplnenú injekčnú striekačku za telo injekčnej striekačky, krytom ihly smerom nadol podľa zobrazenia.

- Skontrolujte dátum expirácie vytlačený na štítku.
Ak je po dátume expirácie, **nepoužite ju**.
- Skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku z dôvodu poškodenia.
Ak je prasknutá alebo zlomená, **nepoužite ju**.

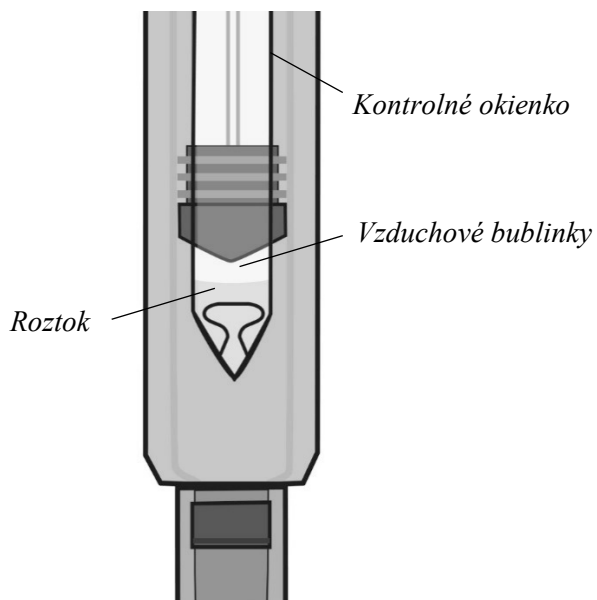


Skontrolujte roztok

Cez kontrolné okienko naplnenej injekčnej striekačky **skontrolujte roztok**. Má byť číry a bezfarebný až bledožltý.

Môžete vidieť malé vzduchové bublinky. **Nepokúšajte sa** ich odstrániť.

Ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje viditeľné častice, nepodajte ho.

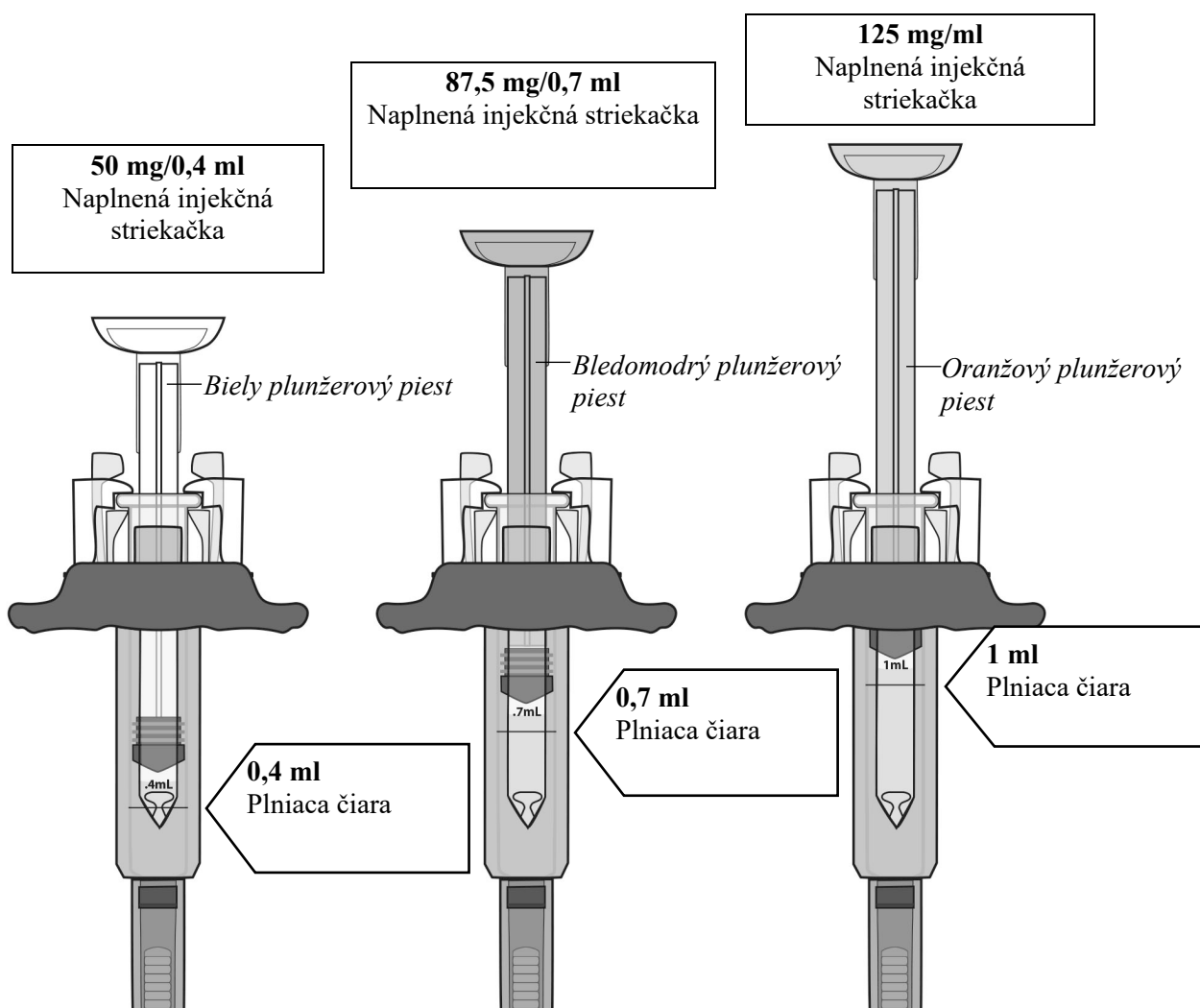


*Poznámka: na obrázku je zobrazená 50 mg naplnená injekčná striekačka

Vykonajte 3. krok

3. krok: Skontrolujte dávku v naplnenej injekčnej striekačke

Podržte injekčnú striekačku na úrovni očí. Dôkladne sa pozrite, aby ste sa uistili, že množstvo roztoku v naplnenej injekčnej striekačke je **na alebo tesne nad plniacou čiarou** vašej predpísanej dávky:



Ak vaša naplnená injekčná striekačka neobsahuje správne množstvo roztoku, **nepoužite** ju. Ohľadom ďalších pokynov kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Vykonajte 4. krok

4. krok: Vyberte a pripravte si miesto na podanie injekcie

Vyberte si miesto na podanie injekcie, buď na **bruchu**, na prednej strane **stehien** alebo na vonkajšej strane **ramena** (iba ak injekciu podáva opatrovateľ).

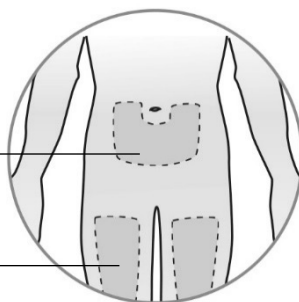
Zmena miesta podania injekcie

- Každý týždeň môžete použiť tú istú oblasť tela, no na tejto oblasti použijete odlišné miesto na podanie injekcie.
- **Nepodávajte si** injekciu na oblasti, kde je koža precitlivená, poranená, červená, chrastavá alebo tvrdá.
Injekciu si **nepodávajte** na oblasti jaziev alebo strií.
- Zaznamenajte si dátum, čas a miesto, kde bola injekcia podaná.

Oblasti na injekciu samopodaním a opatrovateľom

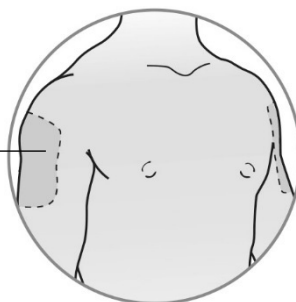
Brucho, vyhnite sa 5 cm okolo pupka

Predné strany stehien



IBA opatrovateľ

Vonkajšia strana ramena



Jemne očistite miesto na podanie injekcie

- Očistite miesto na podanie injekcie alkoholovým tampónom a kožu nechajte vysušiť.
- **Nedotýkajte sa** opäťovne miesta na podanie injekcie pred podaním injekcie.
- **Nefúkajte a nedýchajte** na čistú plochu.

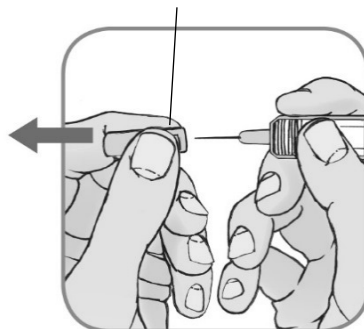
Odstráňte kryt ihly pri uchopení tela naplnenej injekčnej striekačky v jednej ruke a druhou rukou priamo vytiahnite kryt.

Kryt ihly nenasadzujte späť na ihlu po jeho odstránení. Po podaní injekcie môžete viečko vyhodiť s vašim domácim odpadom.

- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak vám spadla na zem po odstránení krytu ihly.
- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak je ihla poškodená alebo ohnutá.

Poznámka: Je normálne vidieť kvapku roztoku udržiavajúcu sa na ihle.

Kryt ihly



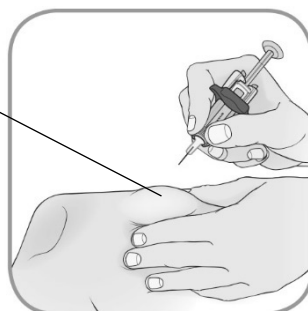
NEZAKRÝVAJTE opätovne naplnenú injekčnú striekačku, pretože to môže poškodiť ihlu.

Vykonajte 5. krok

5. krok: Podanie dávky ORENCIE

Rukou pomocou palca a ukazováka **uchopte telo** naplnenej injekčnej striekačky. Vašou druhou rukou jemne **nariaste vyčistenú kožu**.

Nariaste kožu

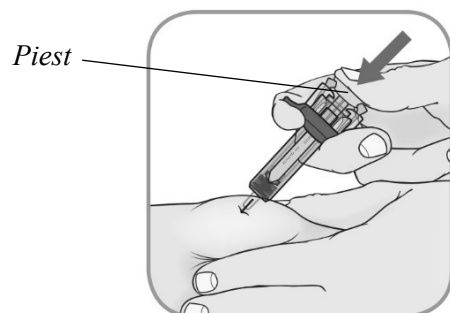


Zasunutie ihly

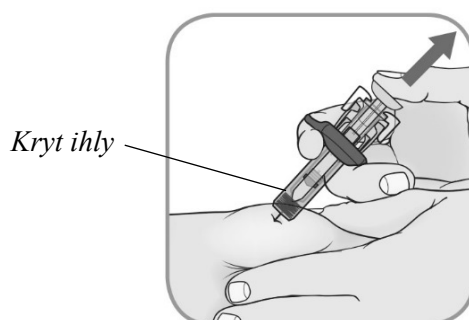
Jemne zasuňte ihlu do nariasenej kože pod 45° uhlom



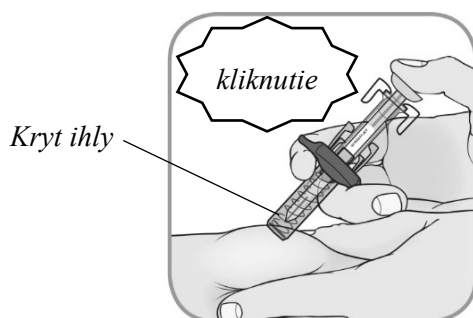
Ukončíte VŠETKY kroky na podanie celej dávky lieku



Podanie injekcie: zatlačte plunžerový piest palcom najrýchlejšie ako sa to bude dať.



Uvoľnenie krytu ihly: pomaly odsúvajte palec z plunžerového piestu, aby sa tým aktivoval kryt ihly.



Potvrdenie: po dokončení podania injekcie, kryt ihly pokryje ihlu a vy môžete počuť kliknutie.

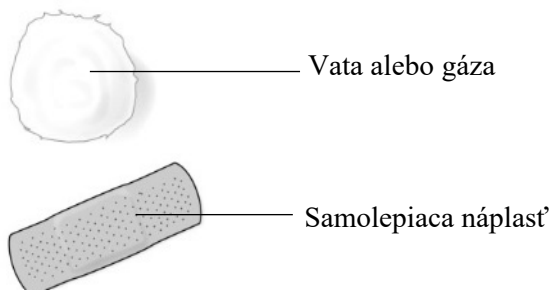
Odstráňte **naplnenú injekčnú striekačku** z miesta podania injekcie a uvoľnite nariasenú kožu.

Vykonajte 6. krok

6. krok: Po podaní injekcie

Ošetríte miesto podania injekcie:

- V mieste podanie injekcie môže byť slabé krvácanie. Ponad miesto podania injekcie môžete pritlačiť vatú alebo gázu.
- Miesto podania injekcie **nepotierajte**.
- Ak je to potrebné, môžete miesto podania injekcie zakryť samolepiacou náplast'ou.



Okamžite po použití **zahod'te použitú naplnenú injekčnú striekačku** do Sharpovho kontajnera na odstránenie odpadu. Ak máte nejaké otázky, spýtajte sa svojho lekárnika.

Ďalšie informácie o odstraňovaní odpadu si pozrite v **Písomnej informácii**.

Ak vám injekciu podáva opatrovatel', táto osoba musí tiež manipulovať s injekčnou striekačkou opatrne, aby sa zabránilo náhodnému poraneniu pichnutím ihlou a možnému rozširovaniu infekcie.

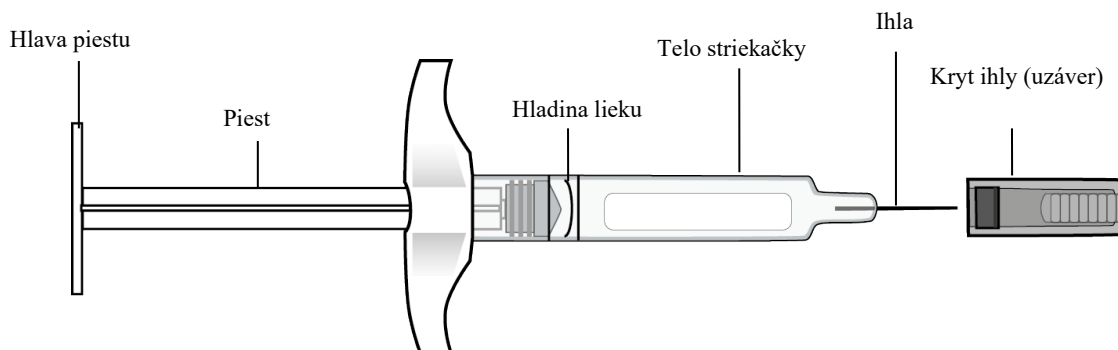
Tento liek a kontajner na odstránenie odpadu uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Dôležité pokyny na použitie

Prečítajte si, prosím, dôkladne tieto pokyny krok za krokom.

Lekár alebo zdravotná sestra vás zaškolia ako si máte sami podať injekciu ORENCIE s použitím naplnenej injekčnej striekačky.

Neskúšajte si sami podať injekciu bez toho, aby ste sa uistili, že rozumiete ako treba pripraviť a podať injekciu. Po riadnom zaškolení si môžete podať injekciu sami alebo vám ju môže podať iná osoba, napríklad člen vašej rodiny alebo priateľ.



Obrázok č. 1

Skôr než začnete – čo máte a čo nemáte urobiť

Čo máte robiť

- ✓ vždy manipulujte s injekčnou striekačkou ORENCIE opatrne, najmä ak sa okolo vás nachádzajú iní ľudia a deti.
- ✓ vždy držte injekčnú striekačku za telo striekačky.
- ✓ Nepoužívané injekčné striekačky uchovávajte v chladničke v pôvodnom obale (škatuľke).
- ✓ Pred podaním injekcie si pripravte ďalšie pomôcky na podanie injekcie.
 - Zoznam pomôcok:** alkoholové tampóny, vata alebo gáza, samolepiaca náplasť, Sharpov kontajner.Sharpov kontajner je špeciálna nádoba odolná voči prepichnutiu, ktorá slúži ako schránka na odpad a ktorú je možné zakúpiť v mnohých predajniach.

Čo nemáte robiť

- ✗ **Neodstraňujte** kryt ihly (uzáver), kým nie ste pripravený podať injekciu.
- ✗ **Nikdy nevytáhuje** naspäť piest injekčnej striekačky.
- ✗ **Nepretrepávajte** injekčnú striekačku, pretože to môže poškodiť liek ORENCIU.
- ✗ **Nezakrývajte** opätovne ihlu.

KROK 1: Pripravte si injekčnú striekačku

A. Skontrolujte dátum expirácie a číslo šarže na škatuľke

- Dátum expirácie môžete nájsť na škatuľke alebo každej injekčnej striekačke ORENCIE.
- Ak je liek po dátume expirácie, nepoužívajte injekčnú striekačku. Požiadajte lekára alebo lekárniko o pomoc.

B. Nechajte injekčnú striekačku zohriať

- Nájdite si pohodlné miesto s čistým, rovným pracovným povrchom.
- Vyberte injekčnú striekačku z chladničky. Ostatné nepoužívané injekčné striekačky uchovávajte v chladničke v pôvodnom obale.
- Skontrolujte dátum expirácie a číslo šarže uvedené na škatuľke.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je zreteľne porušená, ale **neodstraňujte** kryt ihly.

- Ponechajte injekčnú striekačku pri izbovej teplote 30 až 60 minút pred podaním injekcie.
- ✗ **Neurýchľujte** nijakým spôsobom proces otepľovania, ako je zohrievanie v mikrovlnnej rúre alebo umiestnením injekčnej striekačky do horúcej vody.

C. Skontrolujte tekutinu v injekčnej striekačke

- Uchopte injekčnú striekačku za telo injekčnej striekačky, ihlou smerou nadol.



Obrázok č. 2

- Prezrite si tekutinu v injekčnej striekačke (obrázok č. 2). Tekutina má byť číra až svetložltá.
- ✗ **Neaplikujte** injekciu, ak je tekutina zakalená alebo má zmenenú farbu alebo ak obsahuje viditeľné častice.
- Výskyt vzduchových bublín je normálny a nie je dôvod odstraňovať ich. Má sa podať celý obsah injekčnej striekačky.

D. Pripravte si ďalšie pomôcky na podanie injekcie, aby boli na dosah ruky.

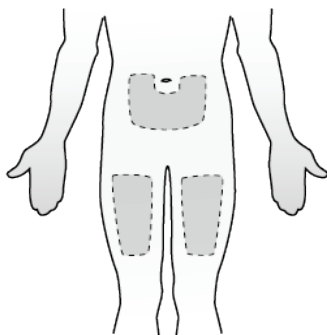
E. Umyte si ruky s mydlom a teplou vodou.

KROK 2: Vyberte a pripravte si miesto vpichu injekcie

Majte pripravenú injekčnú striekačku na okamžité použitie hneď, ako si pripravíte miesto na podanie injekcie.

A. Vyberte si miesto na tele na podanie injekcie (miesto podania)

- Môžete použiť:
 - prednú stranu stehna
 - brucho, s výnimkou 5 cm plochy okolo pupka (obrázok č. 3).



Obrázok č. 3

- Striedajte miesto vpichu každej ďalšej injekcie. Môžete použiť to isté stehno pre týždenné injekcie, miesto vpichu injekcie má byť vzdialené približne 2,5 cm od miesta poslednej injekcie.
- ✗ **Nepodávajújte** injekciu na miesta, kde je koža precitlivená, poranená, červená, chrastavá alebo tvrdá. Vyhnite sa oblasti jaziev alebo strií.

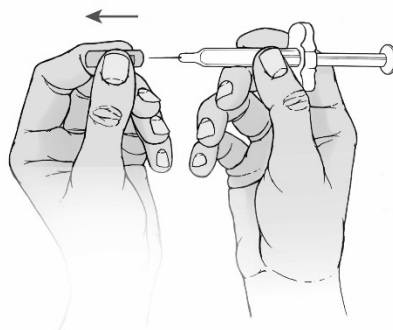
B. Pripravte si miesto vpichu

- Potrite miesto vpichu tampónom s obsahom alkoholu krúživým pohybom.
- Nechajte miesto podania pred podaním injekcie uschnúť.
 - ✗ **Nedotýkajte sa** opätovne miesta vpichu pred podaním injekcie.
 - ✗ **Nefúkajte** na čistú plochu.

KROK 3: Podajte ORENCIU

A. Odstráňte kryt ihly (uzáver) len, keď ste pripravený na podanie injekcie.

- Uchopte injekčnú striekačku za telo striekačky jednou rukou a druhou rukou stiahnite kryt ihly (obrázok 4).



Obrázok č. 4

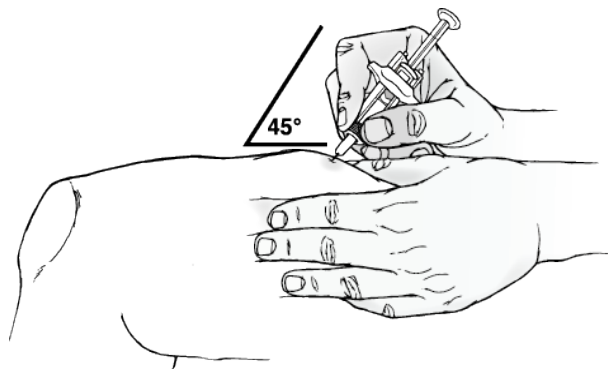
V kvapaline v injekčnej striekačke sa môžu nachádzať vzduchové bublinky. Nie je potrebné odstraňovať ich.

Môžete si všimnúť, že kvapka tekutiny vyteká z ihly. Je to normálne a nemá to vplyv na dávku.

- ✗ **Nedotýkajte sa** piesta pri odstraňovaní krytu z ihly.
- ✗ **Neodstraňujte kryt ihly, kým nie ste pripravený podať injekciu ORENCIE.**
- ✗ **Nedotýkajte sa** ihly alebo iných plôch.
- ✗ **Nepoužívajte** injekčnú striekačku ak vám spadla bez krytu ihly na zem.
- ✗ **Nenasádzajte** kryt ihly späť na ihlu po jeho odstránení.
- ✗ **Nepoužívajte** injekčnú striekačku, ak sú viditeľné znaky poškodenia ihly alebo je ohnutá.

B. Umiestnenie injekčnej striekačky a podanie ORENCIE

- Uchopte injekčnú striekačku za telo striekačky do jednej ruky medzi palec a ukazovák (obrázok č. 5).
 - × **Netlačte** na hlavu piestu, kým nezačnete podávať injekciu.
 - × Nikdy **neťahajte** piest naspäť.
- Pomocou druhej ruky jemne stlačte vyčistenú časť kože. Držte ju pevne.
- Rýchlym pohybom zasuňte ihlu pod kožu pod 45 ° uhlom (obrázok č. 5).



Obrázok č. 5



Obrázok č. 6

- Palcom tlačte na piest smerom nadol, tlačte pevne až kým piest nejde ďalej, aby bol všetok liek podaný (obrázok č. 6).
- Vytiahnite ihlu z kože a uvoľnite kožu.
 - × Opätovne ihlu **nezakrývajte**.
- Prítlačte vatú na miesto vpichu injekcie a držte 10 sekúnd.
 - × **Nemasírujte** miesto vpichu injekcie. Slabé krvácanie je normálne.
- Ak je to potrebné, môžete použiť malú samolepiacu náplast' na miesto vpichu.

KROK 4: Zlikvidujte injekčnú striekačku a ved'te si záznamy

A. Zahod'te použitú injekčnú striekačku do Sharpovho kontajnera.

- Opýtajte sa vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnik na to, ako sa majú správne likvidovať lieky obsahujúce ihly.
- ✓ **Vždy** uchovávajte Sharpov kontajner mimo dohľadu a dosahu detí a zvierat.
- × **Nevyhadzujte** použité injekčné striekačky do domového odpadu alebo recyklačných nádob.

B. Ved'te si záznamy o injekciách, ktoré užívate

- Zaznamenajte si dátum, čas podania a miesto na tele, kde ste si podali injekciu. Môže byť pre vás užitočné, ak si zaznamenáte aj akékoľvek otázky alebo pripomienky týkajúce sa podania injekcie, aby ste sa mohli opýtať vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnik.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Písomná informácia pre používateľa
ORENCIA 125 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
abatacept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ORENCIA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ORENCIU
3. Ako používať ORENCIU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ORENCIU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ORENCIA a na čo sa používa

ORENCIA obsahuje liečivo abatacept, bielkovinu vytvorenú v bunkových kultúrach. ORENCIA znižuje napadnutie normálnych tkanív imunitným systémom tým, že ovplyvňuje imunitné bunky (nazývané T-lymfocyty), ktoré prispievajú k vzniku reumatoidnej artritídy. ORENCIA selektívne upravuje aktiváciu T buniek (lymfocytov), ktoré sa v imunitnom systéme podieľajú na odozve na zápal.

ORENCIA sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy a psoriatickej artritídy u dospelých.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je dlhodobé progresívne (postupujúce) systémové ochorenie, ktoré v prípade, že sa nelieči, môže viesť k závažným následkom, ako je poškodenie kĺbov, zvýšená invalidita a narušená schopnosť vykonávať každodenné činnosti. U ľudí s reumatoidnou artritídou vlastný imunitný systém tela napáda normálne telesné tkanivá, čo vedie k bolesti a opuchu kĺbov. To môže spôsobiť poškodenie kĺbov. Reumatoidná artritída (RA) postihuje každého pacienta inak. U väčšiny ľudí sa pridružené príznaky vyvíjajú postupne v priebehu niekoľkých rokov. U niekoho však môže RA postupovať rýchlo a u iných ľudí môže RA trvať určitý čas a opakovane sa vracat'. RA je zvyčajne chronické (dlhotrvajúce), progresívne ochorenie. To znamená, že aj napriek tomu, že sa liečite, či máte príznaky alebo nie, reumatoidná artritída by mohla naďalej poškodzovať vaše kĺby. Nájdením správneho liečebného plánu sa dá spomaliť proces tohto ochorenia, čo môže prispieť k obmedzeniu dlhodobého poškodzovania kĺbov, bolesti a únavy a tiež zlepšeniu kvality vášho života.

ORENCIA sa zvyčajne používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej reumatoidnej artritídy, ak ste dostatočne dobre neodpovedali na iné lieky modifikujúce ochorenie alebo na inú skupinu liekov nazývaných „blokátory tumor nekrotizujúceho faktora (TNF). Používa sa v kombinácii s liekom nazývaným metotrexát.

ORENCIA sa môže používať s metotrexátom aj na liečbu stredne ťažkej až veľmi aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

ORENCIA sa používa:

- na spomalenie poškodenia kĺbov
- na zlepšenie fyzických funkcií

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, zvyčajne sprevádzané psoriázou, zápalovým ochorením kože. Ak máte aktívnu psoriatickú artritídu, budú vám najprv podávať iné lieky. Ak nebude na tieto lieky dostatočne dobre odpovedať, môžu vám podať ORENCIU na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia
- spomalenie poškodenia vašich kostí a kĺbov
- zlepšenie vašej fyzickej funkcie a na vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti.

ORENCIA sa používa na liečbu psoriatickej artritídy samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ORENCIU

Neužívajte ORENCIU

- **ak ste alergický** na abatacept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- **ak máte ťažkú alebo neliečenú infekciu**, nezačínajte liečbu ORENCIU. Prítomnosť infekcie by vás mohla vystaviť riziku závažných vedľajších účinkov ORENCIE.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať ORENCIU, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- **ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie**, ako je pocit zovretia hrudníka, dýchavičnosť, silný závrat alebo točenie sa hlavy, opuch alebo kožná vyrážka, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.
- **ak máte nejaký druh infekcie**, vrátane dlhodobej alebo lokalizovanej infekcie, ak infekcie mávate často alebo **ak máte príznaky infekcie (napr. horúčku, malátnosť, problémy so zubami)**, je **dôležité, aby ste to povedali svojmu lekárovi**. ORENCIA môže znížiť schopnosť vášho tela bojovať voči infekcii a liečba týmto liekom vás môže robiť náchylnejším na infekcie alebo môže zhoršiť infekciu, ktorú máte.
- **ak ste mali tuberkulózu (TB)** alebo máte príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, apatickosť, miernu horúčku), **povedzte to svojmu lekárovi**. Skôr ako použijete ORENCIU, váš lekár vás vyšetří na tuberkulózu alebo vám urobí kožné vyšetrenie.
- **ak máte vírusovú hepatitídu**, povedzte to svojmu lekárovi. Skôr ako použijete ORENCIU, váš lekár vás môže vyšetriť na hepatitídu.
- **ak máte rakovinu**, váš lekár rozhodne, či napriek tomu môžete dostať ORENCIU.
- **ak ste v poslednom čase dostali očkovaciu látku** alebo ak očkovanie plánujete, **povedzte to svojmu lekárovi**. Niektoré očkovacie látky sa nemajú podať ak užívate ORENCIU. **Overte si to u svojho lekára pred očkovaním**. Určité očkovania môžu spôsobiť infekciu z očkovacej látky. Ak ste dostali ORENCIU počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať vyššie riziko, že takúto infekciu dostane v priebehu približne až 14 týždňov po podaní poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je preto dôležité, aby ste povedali detským lekárom a iným zdravotníckym pracovníkom o použití ORENCIE počas vášho tehotenstva, aby mohli rozhodnúť, kedy má vaše dieťa dostať akékoľvek očkovanie.

Váš lekár vám možno urobí vyšetrenia na zistenie krvných hodnôt.

Deti a dospelí

ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnom pere sa neskúmala u detí a dospievajúcich do 18 rokov. Preto sa ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnom pere neodporúča používať v tejto populácii pacientov.

Pre pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších je dostupná ORENCIA prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Pre pediatrických pacientov vo veku 2 rokov a starších je dostupná ORENCIA injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

Iné lieky a ORENCIA

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

ORENCIA sa nesmie používať s biologickými liekmi na reumatoidnú artritídu zahŕňajúcimi TNF-blokátory ako adalimumab, etanercept a infliximab; pre nedostatok skúseností sa súbežné podávanie s anakinrou a rituximabom neodporúča.

ORENCIA sa môže používať s inými liekmi často používanými na liečbu reumatoidnej artritídy, ako sú steroidy alebo lieky proti bolesti zahŕňajúce nesteroidné protizápalové liečivá, ako sú ibuprofén alebo diklofenak.

Skôr ako počas používania ORENCIE začnete užívať akýkoľvek iný liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Tehotenstvo a dojčenie

Účinky ORENCIE počas tehotenstva nie sú známe, preto nepoužívajte ORENCIU, ak ste tehotná, pokiaľ vám to váš lekár výslovne neodporučí.

- ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, musíte počas užívania ORENCIE a 14 týždňov od poslednej dávky tohto lieku používať účinnú antikoncepciu (na zabránenie otehotnenia). Lekár vám poradí vhodné metódy antikoncepcie.
- ak otehotníte počas používania ORENCIE, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak ste dostali ORENCIU počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať vyššie riziko, že dostane infekciu. Je dôležité, aby ste pred podaním akejkoľvek očkovacej látky vášmu dieťaťu povedali detským lekárom a iným zdravotníckym pracovníkom o použití ORENCIE počas vášho tehotenstva (viac informácií si pozrite v časti o očkovaní).

Nie je známe, či ORENCIA prechádza do materského mlieka. **Musíte prestať dojčiť** počas liečby ORENCIOM a počas až 14 týždňov po poslednej dávke.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že použitie ORENCIE má vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak však po podaní ORENCIE budete pociťovať únavu alebo ak sa nebudete cítiť dobre, nesmiete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

ORENCIA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať ORENCIU

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

ORENCIA injekčný roztok sa aplikuje pod kožu (subkutánne použitie).

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka ORENCIE pre dospelých s reumatoidnou artritídou alebo psoriatickou artritídou je 125 mg abataceptu podávaných každý týždeň bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Lekár môže začať vašu liečbu ORENCIOU jednorazovou dávkou infúzneho roztoku (ktorá sa podáva do žily zvyčajne do hornej končatiny, počas 30 minút) alebo bez nej. Ak sa na začiatku liečby podá jednorazová vnútrožilová dávka, prvé podkožné podanie injekcie ORENCIE sa má podať v priebehu jedného dňa po vnútrožilovej infúzii, potom budú nasledovať 125 mg podkožné injekcie jedenkrát týždenne.

ORENCIU môžu používať dospelí starší ako 65 rokov bez zmeny dávky.

Ak sa už liečite vnútrožilovo podávanou ORENCIOU a chcete radšej užívať podkožné injekcie, mali by ste dostať podkožnú injekciu namiesto ďalšej vnútrožilovej infúzie, po ktorej budú nasledovať týždenné podkožné injekcie ORENCIE.

Váš lekár vám odporučí, ako dlho má liečba trvať a aké ďalšie lieky vrátane iných liekov modifikujúcich ochorenie, ak nejaké, môžete naďalej užívať počas liečby ORENCIOU.

Na začiatku vám môže aplikovať injekciu ORENCIE lekár alebo zdravotná sestra. Spolu s lekárom sa však môžete rozhodnúť, že si budete injekciu ORENCIE podávať sami. V takom prípade sa musíte naučiť ako si sám podáte injekciu ORENCIE.

Opýtajte sa svojho lekára, ak máte akékoľvek otázky o samostatnom podávaní injekcie. Podrobné pokyny na prípravu a podávanie ORENCIE nájdete na konci tejto písomnej informácie (pozri „**Dôležité pokyny na používanie**“).

Ak použijete viac ORENCIE, ako máte

Ak sa to stane, okamžite vyhľadajte lekára, ktorý vás bude sledovať kvôli akýmkoľvek znakom a príznakom vedľajších účinkov a v prípade potreby bude tieto príznaky liečiť.

Ak zabudnete použiť ORENCIU

Snažte sa sledovať svoju ďalšiu dávku. Je veľmi dôležité používať ORENCIU presne tak, ako to predpísal váš lekár. Ak vynecháte dávku do troch dní v období kedy ste ju mali vziať, vezmite ju hneď ako si spomeniete, a potom pokračujte v používaní podľa pôvodného plánu dávkovania vo vami zvolený deň. Ak vynecháte dávku viac ako tri dni, opýtajte sa lekára, kedy máte užiť ďalšiu dávku.

Ak prestanete používať ORENCIU

Ak sa rozhodnete prestať používať ORENCIU, musíte sa o tom porozprávať so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, **opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.**

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Najčastejšie vedľajšie účinky ORENCIE sú infekcie horných dýchacích ciest (vrátane infekcií nosa a hrdla), bolesť hlavy a pocit na vracanie (nevoľnosť), ako je uvedené nižšie. ORENCIA môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať liečbu.

Možné závažné vedľajšie účinky zahŕňajú závažné infekcie, zhubné nádory (rakovinu) a alergické reakcie, ako je uvedené nižšie.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:

- závažná vyrážka, žihľavka alebo iné znaky alergickej infekcie
- opuchnutá tvár, ruky alebo nohy

- ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním
- horúčka, pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, ľahostajnosť

Povedzte svojmu lekárovi čo najskôr, ako je to možné, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:

- celkový pocit choroby, problémy so zubami, pocit pálenia počas močenia, bolestivá kožná vyrážka, bolestivé kožné pľuzgier, kašeľ

Vyššie uvedené príznaky môžu byť príznakmi aj nižšie uvedených vedľajších účinkov, všetky boli pozorované pri liečbe ORENCIOU u dospelých v klinických štúdiách:

Zoznam vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať menej ako viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie horných dýchacích ciest (vrátane infekcií nosa, hrdla a dutín).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie pľúc, infekcie močových ciest, bolestivé kožné pľuzgier (herpes), chrípka
- bolesť hlavy, závrat
- vysoký krvný tlak
- kašeľ
- bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť, žalúdočné ťažkosti, vredy v ústnej dutine, vracanie
- vyrážka
- únava, slabosť, reakcie v mieste podania,
- abnormálne výsledky testov funkcie pečene.

Menej časté (môžu postihovať menej ako u 1 zo 100 osôb):

- infekcia zuba, plesňová infekcia nechtov, infekcia vo svaloch, infekcia krvného riečiska, zhromažďovanie hnisu pod kožou, infekcia obličiek, ušná infekcia
- znížený počet bielych krviniek
- rakovina kože, kožné bradavice
- nízky počet krvných doštičiek
- alergické reakcie
- depresia, úzkosť, poruchy spánku
- migréna
- znížená citlivosť
- suché oko, znížené videnie
- zápal oka
- búšenie srdca, rýchly srdcový pulz, pomalý srdcový pulz
- nízky krvný tlak, návaly horúčavy, zápal krvných ciev, sčervenenie
- ťažkosti pri dýchaní, sipot, dýchavičnosť, akútne zhoršenie ochorenia pľúc nazývaného chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)
- pocit zovretia hrdla
- nádcha
- zvýšená náchylnosť ku tvorbe podliatin, suchá koža, psoriáza, sčervenenie kože, nadmerné potenie, akné
- vypadávanie vlasov, svrbenie, žihľavka
- bolestivé kĺby
- bolesť v končatinách
- vynechanie menštruácie, silná menštruácia
- choroba podobná chrípke, zvýšenie telesnej hmotnosti

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- tuberkulóza
- zápal maternice, vajcovodov a/alebo vaječníkov
- infekcia tráviacej sústavy
- rakovina bielych krviniek, rakovina pľúc.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ORENCIU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2 °C až 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek ak je roztok zakalený alebo zafarbený, alebo ak má veľké čiastočky. Roztok má byť číry až bledožltý.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ORENCIA obsahuje

- Liečivo je abatacept.
- Každé naplnené injekčné pero obsahuje 125 mg abataceptu v jednom ml.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, poloxamér 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný bezvodý a voda na injekciu (pozri časť 2 „ORENCIA obsahuje sodík“).

Ako vyzerá ORENCIA a obsah balenia

ORENCIA injekčný roztok (injekcia) je číry, bezfarebný až svetložltý roztok dodávaný v naplnenom injekčnom pere nazývanom ClickJect.

ORENCIA je dostupná v nasledujúcich baleniach:

- - balenie so 4 naplnenými injekčnými perami a v multibalení obsahujúcom 12 naplnených injekčných pier (3 balenia po 4).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Dôležité pokyny na použitie. Dôkladne prečítajte.

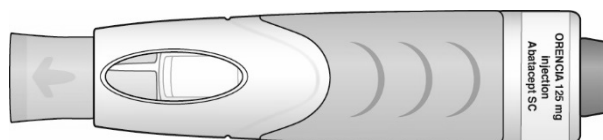
AKO POUŽÍVAŤ

ORENCIU (abatacept)

naplnené injekčné pero ClickJect

125 mg, injekčný roztok

podkožné použitie



Pred použitím naplneného injekčného pera ClickJect si prečítajte tieto pokyny.

Pred tým, ako použijete naplnené injekčné pero ClickJect po prvýkrát sa ubezpečte, že vám váš lekár ukázal správny spôsob jeho používania.

Pero uchovávajte v chladničke, pokiaľ nie je pripravené na použitie. **NEUCHOVÁVAJTE V MRAZNIČKE.**

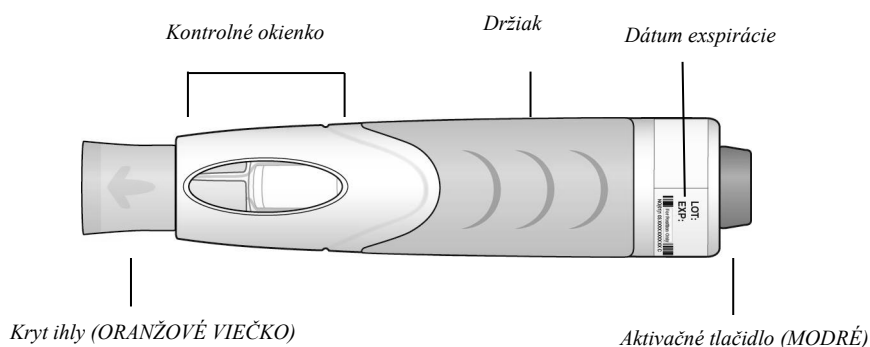
Ak máte otázky o tomto lieku, prečítajte si Písomnú informáciu.

PREDTÝM, AKO ZAČNETE

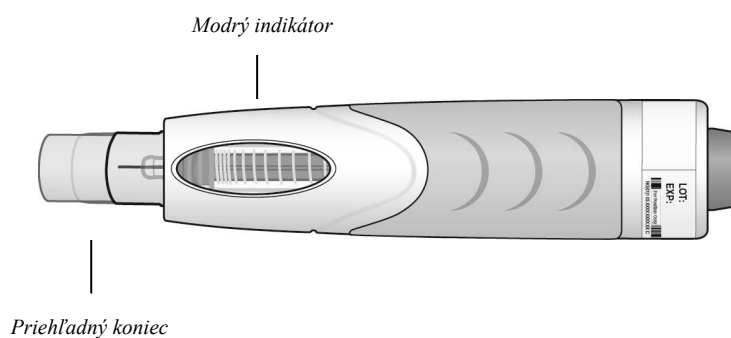
Oboznámte sa s naplneným injekčným perom ClickJect

- Pero automaticky podáva liek. Priehľadný koniec sa po ukončení podania injekcie nad ihlou uzavrie a pero sa odstráni z kože.
- **NEODSTRAŇUJTE oranžový kryt ihly, pokiaľ nie ste pripravený na podanie injekcie.**

Pred použitím



Po použití



Zhromaždite pomôcky na vašu injekciu na čistý, rovný povrch

(balenie obsahuje iba naplnené injekčné pero ClickJect):

- Alkoholový tampón
- Samolepiacu náplast'

- Vatu alebo gázu
- Naplnené injekčné pero ClickJect
- Sharpov kontajner na odstránenie odpadu

Vykonajte 1. krok

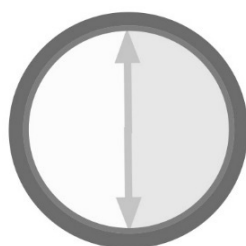
1. PRIPRAVTE SI VAŠE PERO CLICKJECT

Pero ClickJect nechajte zohriať.

Jedno pero vyberte z chladničky a ponechajte ho pri izbovej teplote (okolo 25 °C) počas **30 minút**.

Pokým ho držíte pri izbovej tepote, kryt ihly z pera **NEODSTRAŇUJTE**.

Čakanie

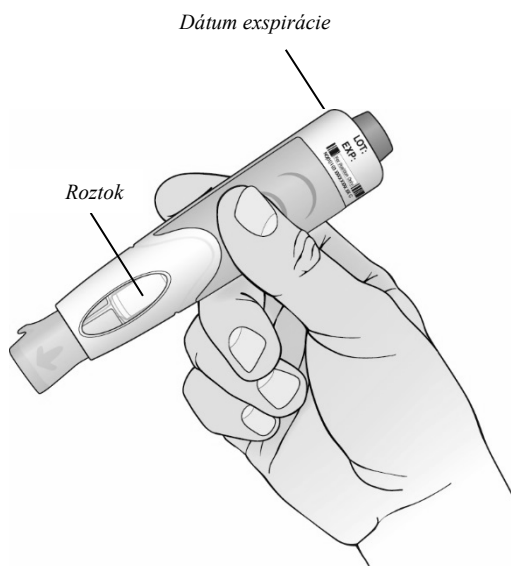


30 minút

Dobre si umyte ruky s mydlom a vodou, aby ste sa pripravili na podanie injekcie.

Prezrite si naplnené injekčné pero ClickJect:

- **Skontrolujte dátum expirácie** vytlačený na štítku.
Ak je po dátume expirácie, **NEPOUŽITE ho**.
- **Skontrolujte pero z dôvodu poškodenia.**
Ak je prasknuté alebo zlomené, **NEPOUŽITE ho**.
- Cez kontrolné okienko **skontrolujte roztok**. Má byť číry až bledožltý. Môžete vidieť malé vzduchové bublinky. Nie je potrebné, aby ste ich odstránili.
Ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje viditeľné častice, **NEPODAJTE ho**.



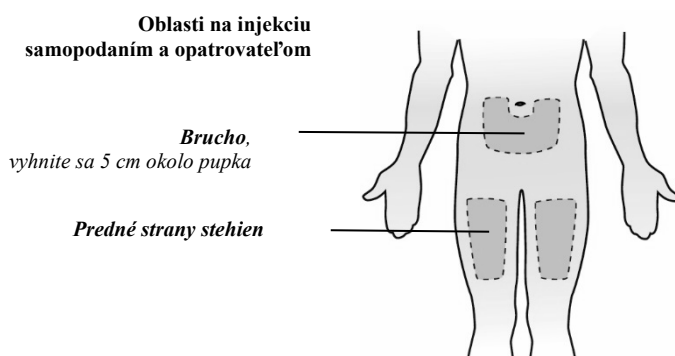
Vykonajte 2. krok

2. PRÍPRAVA INJEKCIE

Vyberte si miesto na podanie injekcie, buď na **bruchu** alebo na prednej strane **stehna**.

Každý týždeň môžete použiť tú istú oblasť tela, no na tejto oblasti použite odlišné miesto na podanie injekcie.

Nepodávajte si injekciu na oblasti, kde je koža precitlivená, poranená, červená, chrastavá alebo tvrdá. Vyhnite sa oblasti jaziev alebo strií.

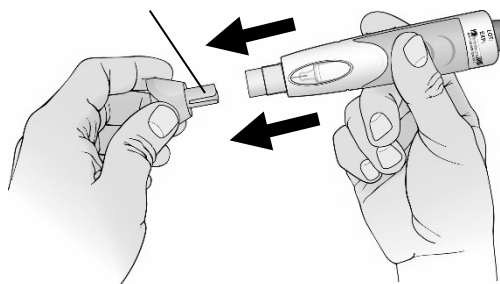


Jemne vyčistite miesto podanie injekcie tampónom s obsahom alkoholu a kožu nechajte vysušiť.

PRIAMO vytiahnite oranžový kryt ihly

- Kryt ihly **NEOTÁČAJTE**
- Viečko na pero **NENASADZUJTE SPÄŤ**.
Po podaní injekcie môžete viečko vyhodiť s vašim domácim odpadom.
- Pero **NEPOUŽÍTE**, ak vám po odstránení viečka vypadlo.
Je normálne vidieť kvapku roztoku udržiavajúcu sa na ihle.

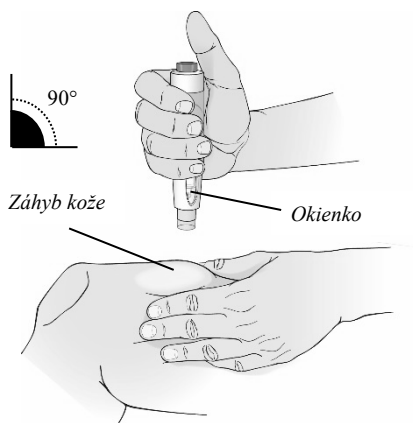
Priamo vytiahnite kryt ihly



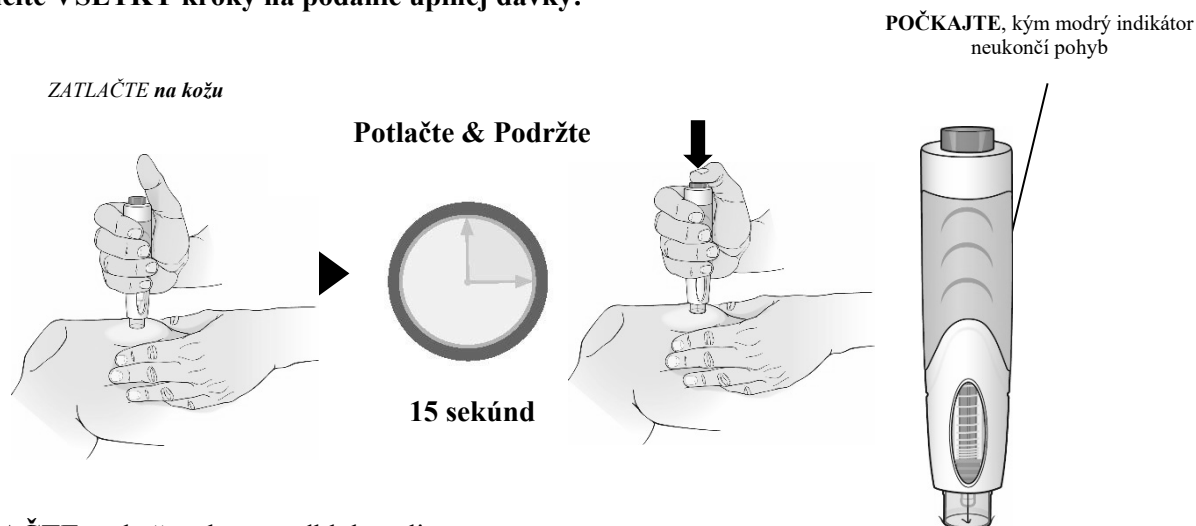
Vykonajte 3. krok

3. PODAJTE SI VAŠU DÁVKU

Umiestnite pero ClickJect tak, aby ste mohli vidieť **kontrolné okienko** a to je v 90° uhle voči miestu podania injekcie. Vašou druhou rukou jemne **nariaste vyčistenú kožu**.



Dokončite **VŠETKY** kroky na podanie úplnej dávky:



ZATLAČTE na kožu, aby ste odblokovali pero.

Stlačte tlačidlo, PODRŽTE ho 15 sekúnd A sledujte okienko.

- Budete počuť zacvaknutie, pretože sa začalo podanie injekcie.
- Na podanie úplnej dávky, podržte naplnené injekčné pero na mieste injekcie 15 sekúnd A počkajte, kým sa modrý indikátor neukončí pohyb.

Priamym odtiahnutím **odstráňte naplnené injekčné pero ClickJect** z miesta podania injekcie. Po jeho odstránení z vašej kože sa nad ihlou zablokuje priehľadný koniec. Uvoľnite záhyb kože.

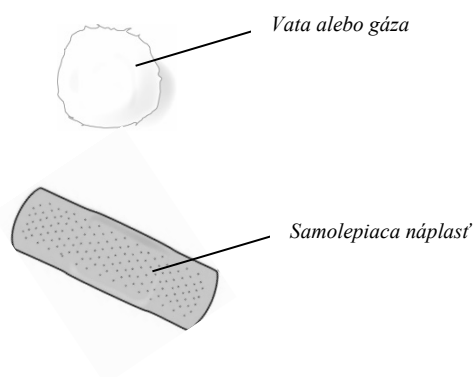
Vykonajte 4. krok

4. PO PODANÍ INJEKCIE

Ošetrte miesto podania injekcie:

- V mieste podanie injekcie môže byť slabé krvácanie. Ponad miesto podania injekcie môžete pritlačiť vatú alebo gázu.

- Miesto podanie injekcie **NEPOTIERAJTE**.
- Ak je to potrebné, môžete miesto podania injekcie zakryť malou samolepiacou náplastou.



Okamžite po použití **zahodte použité naplnené injekčné pero ClickJect** do Sharpovho kontajnera na odstránenie odpadu. Ak máte nejaké otázky, spýtajte sa svojho lekárnika.

- Viečko na použité pero **NENASADZUJTE SPÄŤ**.

Ďalšie informácie o odstraňovaní odpadu si pozrite v Písomnej informácii.

Ak vám injekciu podáva opatrovateľ, táto osoba musí tiež manipulovať s perom opatrne, aby sa zabránilo náhodnému poraneniu pichnutím ihlou a možnému rozšírovaniu infekcie.

Pero a kontajner na odstránenie odpadu uchovávajúajte mimo dosahu detí.

Zaznamenajte si dátum, čas a miesto, kde bola injekcia podaná.