ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 250 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 250 mg abataceptu.
Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 25 mg abataceptu.

Abatacept jest białkiem fuzyjnym, produkowanym w technologii rekombinacji DNA przez komórki jajnika chomika chińskiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

sód: 0,375 mmol (8,625 mg) w fiolce

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek występuje jako biała lub biaława bryłka, rozdrobniona bądź w całości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt ORENCIA, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w:
- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u pacjentów dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie, z zastosowaniem co najmniej jednego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksatu (MTX) lub inhibitora czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF).
- leczeniu wysoce czynnej i postępującej choroby u pacjentów dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem.

W trakcie leczenia abataceptem w skojarzeniu z metotreksatem wykazano zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów oraz poprawę sprawności fizycznej.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt ORENCIA, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniej zastosowany lek z grupy DMARD, w tym MTX oraz u których nie jest wymagane dodatkowe leczenie ogólnoustrojowe łuszczycowych zmian skórnych.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt ORENCIA, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wielostawowe

MIZS - ang. polyarticular Juvenile Idiopathic Arthrits, pJIA) u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz młodzieży, u których stwierdzono nieodpowiednią odpowiedź na wcześniejszą terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

Produkt ORENCIA może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji na metotreksat lub jeśli leczenie metotreksatem nie jest właściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy specjalistów, doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub wielostawowego MIZS.

Jeśli odpowiedź na abatacept nie występuje w ciągu 6 miesięcy leczenia, należy ponownie wziąć pod uwagę kontynuację leczenia (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Dorośli
Należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 30 minut, w dawce określonej w Tabeli 1. Po podaniu dawki początkowej, produkt ORENCIA należy podać po 2 i 4 tygodniach od pierwszego wlewu, a następnie co 4 tygodnie.

Tabela 1: Dawka produktu ORENCIA[a]

Masa ciała pacjenta	Dawka	Liczba fiolek[b]
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg do ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 000 mg	4

[a] Około 10 mg/kg mc.
[b] Każda fiolka zawiera 250 mg abataceptu do podania.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs - disease-modifying anti-rheumatics drugs), kortykosteroidami, salicylanami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub lekami przeciwbólowymi, nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Dorośli
Należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 30 minut, w dawce określonej w Tabeli 1. Po podaniu dawki początkowej, produkt ORENCIA należy podać po 2 i 4 tygodniach od pierwszego wlewu, a następnie co 4 tygodnie.

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

W przypadku pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała mniejszej niż 75 kg zalecana dawka produktu ORENCIA to 10 mg/kg w przeliczeniu na masę ciała pacjenta w trakcie każdego podania. Pacjenci pediatryczni o masie ciała 75 kg lub większej powinni przyjmować produkt ORENCIA wg schematu dawkowania ustalonego dla osób dorosłych, ale bez przekraczania maksymalnej dopuszczalnej dawki 1000 mg. Produkt ORENCIA powinien być podawany w postaci 30-minutowych wlewów dożylnych. Po

leczeniu początkowym produkt ORENCIA powinien być podany w okresie od 2 do 4 tygodni po pierwszym wlewie, a następne dawki w 4-tygodniowych odstępach.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu ORENCIA podawanego dożylnie u dzieci w wieku poniżej 6 lat, dlatego też nie zaleca się stosowania produktu ORENCIA podawanego dożylnie u pacjentów poniżej szóstego roku życia.

ORENCIA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce do podawania podskórnego jest dostępny dla dzieci w wieku 2 lat i starszych oraz młodzieży do leczenia wielostawowego MIZS (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego ORENCIA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie prowadzono badań produktu ORENCIA w tych populacjach pacjentów. Nie jest możliwe określenie zalecanych dawek.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.
Cały, dokładnie rozcieńczony roztwór produktu ORENCIA powinien być podawany przez 30 minut, koniecznie z zastosowaniem zestawu do infuzji oraz jałowego, niepirogennego filtru wiążącego niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 0,2 do 1,2 μm). Informacje dotyczące przygotowania i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie i niekontrolowane zakażenia, takie jak posocznica oraz zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF (TNF, ang. Tumour Necrosis Factor)

Doświadczenie dotyczące skojarzonego stosowania abataceptu z inhibitorami TNF (patrz punkt 5.1) jest ograniczone. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów leczonych inhibitorami TNF w skojarzeniu z abataceptem w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami TNF oraz placebo, obserwowano zwiększenie całkowitej ilości zakażeń oraz ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się kojarzenia abataceptu z inhibitorami TNF.

W czasie zmiany leczenia inhibitorami TNF na leczenie produktem ORENCIA, pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy zakażenia (patrz punkt 5.1, badanie VII).

Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych, w trakcie których nie wymagano zastosowania u pacjentów terapii wstępnej w celu zapobiegania wystąpieniu reakcji alergicznych, reakcje alergiczne po podaniu abataceptu były zgłaszane niezbyt często (patrz punkt 4.8). Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne mogą wystąpić po pierwszej infuzji i mogą zagrażać życiu. Z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że zgłoszono przypadek śmiertelnej anafilaksji po podaniu pierwszej infuzji produktu ORENCIA. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej lub anafilaktycznej, należy

natychmiast przerwać terapię produktem ORENCIA w postaci infuzji dożylnej lub wstrzyknięcia podskórnego oraz wdrożyć odpowiednie leczenie, a stosowanie produktu ORENCIA należy przerwać na stałe.

Wpływ na układ immunologiczny

Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym produkt ORENCIA, mogą wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym oraz mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie.

Jednoczesne podawanie produktu ORENCIA z biologicznymi środkami immunosupresyjnymi lub immunomodulacyjnymi może nasilać działania abataceptu na układ odpornościowy (patrz punkt 4.5).

Zakażenia
Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicę i zapalenie płuc, w czasie stosowania abataceptu (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zakażeń były zakończone zgonem. Liczne ciężkie zakażenia wystąpiły u pacjentów, u których stosowano jednocześnie leczenie immunosupresyjne, które, oprócz choroby podstawowej, mogło dodatkowo predysponować ich do zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem ORENCIA u pacjentów z czynnymi zakażeniami, do czasu uzyskania kontroli nad zakażeniem. Lekarze powinni zachować szczególną ostrożność w przypadku rozważania zastosowanie produktu ORENCIA u pacjentów z nawracającymi zakażeniami lub stanami mogącymi predysponować ich do zakażenia w wywiadzie. Pacjentów, u których podczas leczenia produktem ORENCIA wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać ścisłej obserwacji. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiego zakażenia, należy przerwać podawanie produktu ORENCIA.

W podstawowych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania gruźlicy; jednakże wszyscy pacjenci leczeni produktem ORENCIA mieli wykonane badania przesiewowe w kierunku gruźlicy. Bezpieczeństwo stosowania produktu ORENCIA u osób z gruźlicą utajoną jest nieznane. Obserwowano przypadki gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt ORENCIA (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia produktem ORENCIA, pacjentów należy poddać badaniom w kierunku występowania utajonej gruźlicy. Należy także brać pod uwagę dostępne wytyczne medyczne.

Leczenie przeciwreumatyczne wiąże się z uaktywnieniem wirusowego zapalenia wątroby typu B. Dlatego też, zgodnie z opublikowanymi wytycznymi, przed rozpoczęciem leczenia produktem ORENCIA, należy wykonać badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
Przypadki PML zgłaszano u pacjentów otrzymujących abatacept głównie w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia może prowadzić do zgonu i należy ją brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi, psychiatrycznymi i poznawczymi. Jeśli w trakcie leczenia produktem ORENCIA wystąpią objawy sugerujące PML, należy zaprzestać podawania leku i zastosować właściwe środki terapeutyczne.

Nowotwory złośliwe
W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych abataceptem oraz placebo wynosiła odpowiednio 1,2% oraz 0,9% (patrz punkt 4.8). Pacjentów z rozpoznanym nowotworem złośliwym nie włączano do tych badań klinicznych. W badaniach karcynogenności na myszach, stwierdzono zwiększenie częstości występowania chłoniaków i nowotworów piersi. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane (patrz punkt 5.3). Potencjalna rola abataceptu w rozwoju nowotworów złośliwych u ludzi, w tym chłoniaków, nie jest znana. Obserwowano przypadki nieczerniakowych nowotworów skóry u pacjentów otrzymujących produkt ORENCIA (patrz punkt 4.8). Okresowe badanie skóry jest zalecane u wszystkich pacjentów, a szczególnie u tych z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry.

Szczepienia
Pacjenci leczeni produktem ORENCIA mogą jednocześnie otrzymać szczepionki, za wyjątkiem tych, które zawierają żywe drobnoustroje. Nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje w czasie stosowania abataceptu lub w okresie 3 miesięcy od jego odstawienia. Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym abatacept, mogą osłabić skuteczność niektórych szczepień.

Przed zastosowaniem produktu ORENCIA zaleca się, aby pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapalaniem stawów odbyli wszystkie szczepienia zgodne z aktualnymi wytycznymi (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

404 pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w tym 67 pacjentów w wieku 75 lat i starszych, otrzymało abatacept w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Obserwowano podobną skuteczność działania u tych pacjentów jak u młodszych pacjentów. Częstości występowania ciężkich zakażeń oraz nowotworów złośliwych, w stosunku do placebo, wśród leczonych abataceptem pacjentów w wieku powyżej 65 lat były większe, niż u pacjentów poniżej 65 lat. Ze względu na ogólnie większą częstość występowania zakażeń i nowotworów złośliwych u ludzi w wieku podeszłym, należy zachować ostrożność w trakcie leczenia osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

Procesy autoimmunizacyjne

Teoretycznie istnieje możliwość, że leczenie abataceptem może zwiększać ryzyko występowania procesów autoimmunizacyjnych u dorosłych i dzieci, na przykład zaostrzenia stwardnienia rozsianego. W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, leczenie abataceptem nie prowadziło do zwiększonego wytwarzania autoprzeciwciał, takich jak przeciwciała przeciwjądrowe i anty-dsDNA, w porównaniu z placebo (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Badanie stężenia glukozy we krwi

Produkty lecznicze do stosowania parenteralnego, zawierające maltozę, mogą zakłócać odczyt stężenia glukozy we krwi przez urządzenia, w których stosuje się testy paskowe z enzymem dehydrogenazą glukozową pirolochinolinochinonu (GDH-PQQ). Oparte na GDH-PQQ systemy oznaczania stężenia glukozy mogą reagować na obecność maltozy w produkcie ORENCIA, powodując fałszywie zwiększony odczyt stężenia glukozy we krwi w dniu infuzji. Pacjentom wymagającym kontroli stężenia glukozy, u których stosowany jest produkt ORENCIA, należy poradzić, aby rozważyli zastosowanie metod niereagujących na obecność maltozy, takich jak metody wykorzystujące dehydrogenazę glukozową dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (GDH-NAD), oksydazę glukozową lub heksokinazę glukozową.

Pacjenci stosujący dietę ubogosodową

Produkt leczniczy zawiera 34,5 mg sodu w maksymalnej dawce, wynoszącej 4 fiolki (8,625 mg sodu na fiolkę), co odpowiada 1,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Doświadczenie stosowania abataceptu w skojarzeniu z inhibitorami TNF (patrz punkt 5.1) jest ograniczone. Chociaż inhibitory TNF nie wpływały na klirens abataceptu, w badaniach klinicznych

kontrolowanych placebo, u pacjentów otrzymujących w skojarzeniu inhibitory TNF i abatacept obserwowano większą ilość zakażeń oraz ciężkich zakażeń, niż u pacjentów leczonych tylko inhibitorami TNF. Z tego względu nie zaleca się leczenia skojarzonego abataceptem oraz inhibitorami TNF.

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi

Populacyjne analizy farmakokinetyczne nie wykazały wpływu metotreksatu, leków z grupy NLPZ i kortykosteroidów na klirens abateceptu (patrz punkt 5.2).

Nie stwierdzono poważnych problemów dotyczących bezpieczeństwa w czasie jednoczesnego stosowania abataceptu i sulfasalazyny, hydroksychlorochiny lub leflunomidu.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na układ odpornościowy oraz ze szczepieniami

Jednoczesne podawanie abataceptu z biologicznymi produktami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi może nasilać działanie abataceptu na układ odpornościowy. Brak wystarczających dowodów, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania i skuteczność abataceptu w skojarzeniu z anakinrą lub rytuksymabem (patrz punkt 4.4).

Szczepienia
Żywe szczepionki nie powinny być podawane jednocześnie z abataceptem lub w okresie 3 miesięcy po zakończeniu jego stosowania. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia zakażenia od osób otrzymujących żywe szczepionki, na pacjentów leczonych abataceptem. Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym abatacept, mogą osłabić skuteczność niektórych szczepień (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Badania eksploracyjne mające na celu ocenę wpływu abataceptu na odpowiedź ze strony przeciwciał na szczepienie w grupie zdrowych ochotników, a także na odpowiedź ze strony przeciwciał na szczepionki przeciw grypie oraz pneumokokową u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, sugerowały, że abatacept może osłabiać skuteczność odpowiedzi immunologicznej, jednak nie hamuje w sposób istotny statystycznie zdolności zdrowych pacjentów do rozwinięcia istotnej klinicznie lub korzystnej odpowiedzi immunologicznej.

Abatacept oceniano w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu obejmującym chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, którym podawano 23-walentną szczepionkę pneumokokową. Po szczepieniu chroniącym przed zakażeniami pneumokokowymi, 62 na 112 pacjentów leczonych abataceptem było w stanie rozwinąć wystarczającą odpowiedź immunologiczną w postaci co najmniej dwukrotnego zwiększenia miana przeciwciał w reakcji na podanie pneumokokowej szczepionki polisacharydowej.

Abatacept oceniano także w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu obejmującym chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, którym podawano triwalentną szczepionkę przeciw grypie sezonowej. Po szczepieniu chroniącym przed wirusem grypy, 73 ze 119 pacjentów leczonych abataceptem, którzy nie mieli ochronnego poziomu przeciwciał przy wartości wyjściowej, było w stanie rozwinąć wystarczającą odpowiedź immunologiczną w postaci co najmniej czterokrotnego zwiększenia miana przeciwciał w reakcji na podanie triwalentnej szczepionki przeciw grypie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i kobiety w wieku rozrodczym

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania abataceptu u kobiet w ciąży. W czasie nieklinicznych badań rozwoju zarodkowo-płodowego nie stwierdzono działań niepożądanych leku, podawanego w dawkach do 29 razy większych w porównaniu do stosowanej u ludzi dawki 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC. Ograniczone zmiany funkcji immunologicznych

obserwowano u szczurów w badaniach dotyczących rozwoju pre- i postnatalnego, w przypadku stosowania dawek 11-krotnie większych od stosowanej u ludzi dawki 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować produktu ORENCIA w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia abataceptem. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki abataceptu.

Abatacept może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt urodzonych przez kobiety leczone abataceptem w okresie ciąży. W związku z tym, u tych niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko infekcji. Nie jest znane bezpieczeństwo podawania żywych szczepionek niemowlętom, które były narażone na abatacept *in utero*. Nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom, które były narażone na abatacept *in utero,* przez 14 tygodni od ostatniej ekspozycji matki na abatacept w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Wykazano obecność abataceptu w mleku samic szczurów.

Nie wiadomo, czy abatacept jest wydzielany z mlekiem ludzkim.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Podczas leczenia produktem ORENCIA i do 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki abataceptu należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Nie prowadzono formalnych badań dotyczących potencjalnego wpływu abataceptu na płodność u ludzi.

Nie stwierdzono niepożądanych działań abataceptu na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W oparciu o mechanizm działania można oczekiwać, iż abatacept nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże u pacjentów leczonych produktem ORENCIA obserwowano wystąpienie zawrotów głowy oraz zmniejszenie ostrości widzenia, raportowanych odpowiednio jako częste i niezbyt częste działania niepożądane, zatem w przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Badania kliniczne abataceptu, kontrolowane placebo, przeprowadzono u chorych z czynnym, reumatoidalnym zapaleniem stawów (2 653 pacjentów stosujących abatacept, 1 485 stosujących placebo).

W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, z zastosowaniem abataceptu, działania niepożądane zgłaszano u 49,4% pacjentów leczonych abataceptem oraz 45,8% pacjentów, u których stosowano placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥ 5%), wśród pacjentów leczonych abataceptem, były bóle głowy, nudności i zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie zatok). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych wynosił 3,0% dla chorych leczonych abataceptem oraz 2,0% dla pacjentów stosujących placebo.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w łuszczycowym zapaleniu stawów

Przeprowadzono dwa badania kliniczne kontrolowane placebo, dotyczące stosowania abataceptu u pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów (341 pacjentów leczonych abataceptem, 253 otrzymujących placebo) (patrz punkt 5.1). Podczas 24-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo w większym badaniu PsA-II odsetek pacjentów, u których występowały działania niepożądane, był podobny w grupie abataceptu i w grupie placebo (odpowiednio 15,5% i 11,4%). Podczas tego 24-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo w żadnej grupie leczenia nie stwierdzono działań niepożądanych, które występowałyby z częstością wynoszącą ≥ 2%. Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniach PsA-I i PsA-II był porównywalny i zgodny z profilem bezpieczeństwa podczas stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów (Tabela 2).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, obserwowane w badaniach klinicznych oraz wynikające z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, wymienione w Tabeli 2. przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania, z zastosowaniem następujących kategorii: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000). W obrębie każdej grupy, o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie tchawicy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz zapalenie zatok)
	Często	Zakażenie dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie oskrzeli), zakażenie dróg moczowych, zakażenia wirusem opryszczki (w tym opryszczka, opryszczka wargowa oraz półpasiec), zapalenie płuc, grypa
	Niezbyt często	Zakażenie zębów, grzybica paznokci, posocznica, zakażenia mięśniowo-szkieletowe, ropień skóry, odmiedniczkowe zapalenie nerek, katar, zakażenie ucha
	Rzadko	Gruźlica, bakteriemia, zakażenia żołądka i jelit, zapalenie narządów miednicy mniejszej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Rak podstawnokomórkowy, brodawczak skóry
	Rzadko	Chłoniak, złośliwy nowotwór płuc, rak płaskonabłonkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja, lęk, zaburzenia snu (w tym bezsenność)

Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy
	Niezbyt często	Migreny, parestezje
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie spojówek, zespół suchego oka, zmniejszenie ostrości wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca, tachykardia, bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, podwyższenie ciśnienia tętniczego
	Niezbyt często	Niedociśnienie, nagłe uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry twarzy, zapalenie naczyń, obniżenie ciśnienia tętniczego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
	Niezbyt często	Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, duszność, ucisk w gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja, owrzodzenia jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wymioty
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Nieprawidłowy wynik badań czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka (w tym zapalenie skóry)
	Niezbyt często	Zwiększona skłonność do powstawania siniaków, suchość skóry, łysienie, świąd, pokrzywka, łuszczyca, trądzik, rumień, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle stawów, bóle kończyn
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Brak miesiączki, obfite krwawienia miesięczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, osłabienie
	Niezbyt często	Objawy grypopodobne, zwiększenie masy ciała

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia
W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących abataceptu, zakażenia o co najmniej prawdopodobnym związku z leczeniem zgłaszano u 22,7% pacjentów leczonych abataceptem, oraz 20,5% pacjentów, u których stosowano placebo.

U 1,5% pacjentów leczonych abataceptem i u 1,1% pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono ciężkie zakażenia o co najmniej prawdopodobnym związku z leczeniem. Rodzaj poważnych zakażeń był podobny w grupie leczonej abataceptem i w grupie placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych prowadzonych z podwójnie ślepą próbą częstość występowania (95% CI) poważnych zakażeń wynosiła 3,0 (2,3; 3,8) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów leczonych abataceptem i 2,3 (1,5; 3,3) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

W skumulowanym okresie w badaniach z udziałem 7 044 pacjentów leczonych abataceptem w okresie 20 510 pacjentolat, częstość występowania poważnych infekcji wynosiła 2,4 na okres 100 pacjentolat, a roczny wskaźnik zapadalności pozostawał na stałym poziomie.

Nowotwory złośliwe
W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, nowotwory złośliwe zgłaszano u 1,2% (31/2 653) pacjentów leczonych abataceptem oraz u 0,9% (14/1 485) pacjentów, u których stosowano placebo. Częstość występowania nowotworów złośliwych wynosiła 1,3 (0,9; 1,9) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów otrzymujących abatacept oraz 1,1 (0,6; 1,9) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

W skumulowanym okresie u 7 044 pacjentów leczonych abataceptem w okresie 21 011 pacjentolat (spośród których ponad 1 000 było leczonych abataceptem przez ponad 5 lat) częstość występowania nowotworów złośliwych wynosiła 1,2 (1,1; 1,4) na 100 pacjentolat, a w ujęciu rocznym wskaźniki zapadalności pozostawały na stałym poziomie.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo najczęściej zgłaszanym nowotworem złośliwym był rak skóry inny niż czerniak; 0,6 (0,3; 1,0) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów leczonych abataceptem i 0,4 (0,1; 0,9) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, a także 0,5 (0,4; 0,6) na 100 pacjentolat w skumulowanym okresie.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo najczęściej zgłaszanym rakiem narządów był rak płuc 0,17 (0,05; 0,43) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów leczonych abataceptem, 0 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, a także 0,12 (0,08; 0,17) na 100 pacjentolat w skumulowanym okresie. Najczęściej występującym nowotworem układu krwiotwórczego był chłoniak 0,04 (0; 0,24) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów leczonych abataceptem, 0 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, a także 0,06 (0,03; 0,1) na 100 pacjentolat w skumulowanym okresie.

Badania rejestrowe przeprowadzone w Danii i Szwecji wskazywały na większe ryzyko raka skóry innego niż czerniak u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych abataceptem w porównaniu z innymi lekami z grupy DMARD. W Danii standaryzowane wskaźniki zachorowalności (ang. *incidence rate*, IR) na raka podstawnokomórkowego (ang. *basal cell carcinoma*, BCC) i raka płaskonabłonkowego (ang. *squamous cell carcinoma,* SCC) u pacjentów leczonych abataceptem (n = 1 280) wynosiły 0,86 na 100 pacjentolat (95% CI 0,66–1,11) oraz 0,21 na 100 pacjentolat (95% CI 0,12–0,36), a skorygowane względem wieku, płci i wywiadu lekarskiego wskaźniki ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dla BCC i SCC u pacjentów leczonych abataceptem wynosiły 1,49 (95% CI 1,07–2,09) oraz 2,49 (1,26–4,91) w porównaniu z celowanymi lekami z grupy DMARD (n = 9 256). W danych ze Szwecji IR u pacjentów leczonych abataceptem (n = 5 052) wynosiły 1,13 na 100 pacjentolat (95% CI 1,01–1,26) oraz 0,38 na 100 pacjentolat (95% CI 0,32–0,46) dla BCC i SCC, a odpowiadające im skorygowane HR wynosiły 1,11 (95% CI 0,98–1,25) i 1,61 (95% CI 1,29–1,99) u pacjentów leczonych abataceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi biologicznymi/celowanymi lekami z grupy DMARD (n = 43 096). Pacjenci leczeni abataceptem zazwyczaj wykazywali cięższy przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów i większe obciążenie chorobami współistniejącymi na początku badania. W tych danych z rejestrów nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia innych nowotworów złośliwych.

Reakcje związane z infuzją
W siedmiu połączonych badaniach nad podaniem dożylnym (w przypadku badań II. III., IV. i V., patrz punkt 5.1) ostre odczyny związane z infuzją (działania niepożądane występujące w ciągu 1 godziny po rozpoczęciu infuzji) częściej występowały u pacjentów leczonych abataceptem, niż u pacjentów otrzymujących placebo (5,2% dla abataceptu; 3,7% dla placebo). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami w przypadku podawania abataceptu (1-2%) były zawroty głowy.

U > 0,1% i ≤ 1% pacjentów leczonych abataceptem, donoszono o ostrych zdarzeniach związanych z infuzją, do których należały objawy ze strony układu krążenia i układu oddechowego, takie jak: niedociśnienie, obniżone ciśnienie tętnicze, częstoskurcz, skurcz oskrzeli oraz duszność; inne objawy obejmowały bóle mięśni, nudności, rumień, nagłe zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, reakcje nadwrażliwości, świąd, ucisk w gardle, dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, wynaczynienie w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, reakcję związaną z infuzją i wysypkę. Większość wymienionych reakcji miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Występowanie anafilaksji było rzadkie podczas badań z podwójnie ślepą próbą i w skumulowanym okresie. Reakcje nadwrażliwości zgłaszano niezbyt często. Inne reakcje potencjalnie związane z nadwrażliwością na produkt leczniczy, takie jak: niedociśnienie, pokrzywka oraz duszność, które występowały w ciągu 24 godzin od infuzji produktu ORENCIA były niezbyt częste.

Odstawienie leczenia z powodu ostrej reakcji związanej z infuzją miało miejsce u 0,3% pacjentów otrzymujących abatacept oraz u 0,1% pacjentów, którym podawano placebo.

Działania niepożądane u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)
W badaniu IV 37 pacjentów z POChP było leczonych abataceptem podawanym dożylnie, a u 17 stosowano placebo. Działania niepożądane stwierdzano częściej u pacjentów z POChP leczonych abataceptem, niż u tych, u których stosowano placebo (odpowiednio 51,4% vs. 47,1%). Zaburzenia oddechowe występowały częściej u pacjentów leczonych abataceptem niż u przyjmujących placebo (odpowiednio 10,8% vs. 5,9%); obejmowały one zaostrzenie POChP oraz duszność. U pacjentów z POChP ciężkie działanie niepożądane stwierdzono u większego odsetka pacjentów leczonych abataceptem, niż otrzymujących placebo (5,4% vs. 0%), obejmowały one zaostrzenie przebiegu POChP (1 z 37 pacjentów [2,7%]) oraz zapalenie oskrzeli (1 z 37 pacjentów [2,7%]).

Procesy autoimmunizacyjne
W porównaniu z placebo, leczenie abataceptem nie prowadziło do zwiększonego powstawania autoprzeciwciał, tj. przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwciał anty-dsDNA.

Częstość występowania zaburzeń o podłożu autoimmunologicznym u pacjentów leczonych abataceptem w okresie podwójnie zaślepionego leczenia wynosiła 8,8 (7,6; 10,1) na 100 osobolat stosowania produktu, zaś w przypadku pacjentów otrzymujących placebo wynosiła 9,6 (7,9; 11,5) na 100 osobolat stosowania. Wskaźnik zapadalności u pacjentów leczonych abataceptem wynosił 3,8 na 100 osobolat w skumulowanym okresie. W skumulowanym okresie najczęściej obserwowanymi zaburzeniami o podłożu autoimmunologicznym, innymi niż wskazanie, w jakim prowadzone były badania, były łuszczyca, guzek reumatoidalny oraz zespół Sjögrena.

Immunogenność
Metodą ELISA oceniano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczce abataceptu u 3 985 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych abataceptem przez okres do 8 lat. Przeciwciała przeciwko abataceptowi wystąpiły u 187 spośród 3 877 (4,8%) pacjentów podczas leczenia. U pacjentów badanych na obecność przeciwciał przeciwko abataceptowi po ostatnim podaniu abataceptu (> 42 dni po ostatniej dawce), 103 z 1 888 (5,5%) było seropozytywnych.

Próbki o potwierdzonej zdolności wiązania z CTLA-4 oceniano pod kątem obecności przeciwciał neutralizujących. Znaczną aktywność neutralizującą stwierdzono u 22 spośród 48 pacjentów, u których można był przeprowadzić badania. Potencjalne znaczenie kliniczne powstawania przeciwciał neutralizujących nie jest znane.

Ogólnie, nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a kliniczną odpowiedzią na leczenie lub występowaniem zdarzeń niepożądanych. Jednakże liczba pacjentów, u których powstały przeciwciała, była za mała dla dokonania ostatecznej oceny. Ponieważ wyniki badań immunogenności są specyficzne dla danego produktu, porównanie poziomów przeciwciał z danymi dla innych produktów jest niewłaściwe.

Informacja dotycząca bezpieczeństwa w odniesieniu do klasy farmakologicznej
Abatacept jest pierwszym selektywnym modulatorem kostymulacji. Informacja dotycząca względnego bezpieczeństwa stosowania, w badaniach klinicznych, wobec infliksymabu jest przedstawiona w punkcie 5.1.

Dzieci i młodzież

Abatacept oceniano u pacjentów z wielostawowym MIZS w dwóch badaniach klinicznych (badanie pJIA sc. i badanie pJIA iv.). Badanie pJIA sc. obejmowało 46 pacjentów w wieku od 2 do 5 lat i 173 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. W badaniu pJIA iv. uczestniczyło 190 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. W ciągu pierwszego 4-miesięcznego okresu prowadzonego metodą otwartej próby profil bezpieczeństwa u 409 pacjentów z wielostawowym MIZS był podobny do profilu w populacji z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z następującymi wyjątkami u pacjentów z wielostawowym MIZS:

- Częste działania niepożądane: gorączka
- Niezbyt częste działania niepożądane: krwiomocz, zapalenie ucha (środkowego i zewnętrznego).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia
Zakażenia były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów z wielostawowym MIZS. Rodzaje zakażeń spotykane w tej grupie pacjentów były podobne do tych powszechnie obserwowanych w populacjach dzieci i młodzieży leczonych ambulatoryjnie. Podczas pierwszego 4-miesięcznego okresu leczenia z zastosowaniem abataceptu podawanego dożylnie i podskórnie u 409 pacjentów z wielostawowym MIZS najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (3,7% pacjentów) i zakażenie górnych dróg oddechowych (2,9% pacjentów). W trakcie 4-miesięcznego leczenia początkowego abataceptem odnotowano dwa poważne zakażenia (ospa wietrzna i posocznica).

Reakcje związane z infuzją
Wśród 190 pacjentów z wielostawowym MIZS leczonych produktem ORENCIA podawanym dożylnie, jeden pacjent (0,5%) przerwał leczenie z powodu nienastępujących po sobie reakcji związanych z infuzją jak skurcz oskrzeli i pokrzywka. W okresach A, B oraz C ostre reakcje związane z infuzją wystąpiły odpowiednio z częstością 4%, 2% i 4%. Opisywane reakcje były podobne do tych zgłaszanych u osób dorosłych.

Immunogenność
Metodą ELISA oceniano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczce abataceptu lub części CTLA-4 abataceptu u pacjentów z wielostawowym MIZS po podaniu powtarzanych dawek produktu ORENCIA stosowanego dożylnie. Odsetek seropozytywności u pacjentów przyjmujących leczenie abataceptem wyniósł 0,5% (1/189) w okresie A, 13,0% (7/54) w okresie B oraz 12,8% (19/148) w okresie C. W przypadku pacjentów z okresu B, którzy zostali zrandomizowani do przyjmowania placebo (dlatego też wycofani z leczenia przez okres do 6 miesięcy) odsetek obecności przeciwciał wyniósł 40,7% (22/54). Przeciwciała przeciwko abataceptowi utrzymywały się przez krótki okres czasu i miały niskie miano. Wydaje się, iż brak leczenia towarzyszącego metotreksatem (MTX) nie ma związku z występowaniem wyższego odsetka seropozytywności wśród osób przyjmujących placebo w okresie B. Obecność przeciwciał nie była związana z występowaniem działań niepożądanych lub reakcji podczas infuzji, bądź też ze zmianami w skuteczności lub wielkości stężeń abataceptu w surowicy. W grupie 54 pacjentów, u których zaprzestano leczenia produktem

ORENCIA w części badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby przez okres do 6 miesięcy nie zaobserwowano żadnego przypadku reakcji związanych z infuzją po ponownym włączeniu leczenia.

Okres stanowiący długoterminowe przedłużenie badania głównego
W okresie stanowiącym przedłużenie badań pJIA (20 miesięcy w przypadku badania pJIA sc. i 5 lat w przypadku badania pJIA iv.) profil bezpieczeństwa u pacjentów z wielostawowym MIZS w wieku od 6 do 17 lat był podobny do tego, który obserwowano u dorosłych. U jednego pacjenta rozpoznano stwardnienie rozsiane w przedłużeniu badania pJIA iv. W okresie 20-miesięcznego przedłużenia badania pJIA sc., w grupie wiekowej od 2 do 5 lat, zgłoszono jedno ciężkie działanie niepożądane, którym było zakażenie (ropień kończyny).

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa w grupie wiekowej od 2 do 5 lat z wielostawowym MIZS były ograniczone, jednak dostępne dane nie wskazują na żadne nowe zagrożenia w populacji młodszych pacjentów pediatrycznych. W 24-miesięcznym skumulowanym okresie badania pJIA sc. (4-miesięczny okres krótkoterminowy i 20-miesięczny okres przedłużenia) zaobserwowano większą częstość zakażeń w grupie wiekowej od 2 do 5 lat (87,0%) w porównaniu do obserwowanej w grupie wiekowej od 6 do 17 lat (68,2%). Było to w głównej mierze spowodowane nieciężkimi zakażeniami górnych dróg oddechowych w grupie wiekowej od 2 do 5 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Podanie dawek do 50 mg/kg mc. nie powodowało widocznego działania toksycznego. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta, czy nie występują subiektywne i obiektywne objawy działań niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, leki selektywnie hamujące układ odpornościowy, kod ATC: L04AA24

Abatacept jest białkiem fuzyjnym, składającym się z domeny pozakomórkowej ludzkiego antygenu CLTA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), połączonej ze zmodyfikowanym fragmentem Fc immunoglobuliny ludzkiej G1 (IgG1). Abatacept jest produkowany w technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Mechanizm działania

Abatacept wybiórczo moduluje kluczowy sygnał kostymulujący, konieczny dla pełnej aktywacji limfocytów T, wykazujących ekspresję CD28. Do pełnej aktywacji limfocytów T niezbędne są dwa sygnały płynące z komórek prezentujących antygen: rozpoznanie specyficznego antygenu przez receptor komórki T (sygnał 1) oraz drugiego sygnału kostymulującego. Główna droga kostymulacji obejmuje połączenie cząsteczek CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen z receptorem CD28 na limfocytach T (sygnał 2). Abatacept wybiórczo hamuje tę drogę kostymulacji, poprzez specyficzne wiązanie z CD80 i CD86. Wyniki badań wskazują, że abatacept wpływa silniej

na odpowiedź limfocytów T, niestykających się dotąd z żadnym bodźcem, niż na odpowiedź limfocytów T pamięci.

Badania *in vitro* wykonane na modelach zwierzęcych wykazały, że abatacept moduluje zależną od limfocytów T odpowiedź humoralną i zapalną. *In vitro,* abatacept osłabia aktywację ludzkich limfocytów T, określaną jako zmniejszenie szybkości proliferacji i wytwarzania cytokiny. Abatacept zmniejsza antygenowo-swoistą produkcję TNFα, interferonu-γ i interleukiny-2 przez limfocyty T.

Działanie farmakodynamiczne

Pod wpływem stosowania abataceptu obserwowano, zależne od dawki, zmniejszenie osoczowego stężenia rozpuszczalnego receptora interleukiny-2, będącego markerem aktywacji limfocytów T; osoczowej interleukiny-6, będącej produktem aktywowanych makrofagów błony maziowej oraz synowiocytów fibroblastycznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów; czynnika reumatoidalnego, autoprzeciwciała wytwarzanego przez komórki krwi; oraz białka C-reaktywnego, substratu ostrej fazy procesu zapalnego. Ponadto stwierdzono zmniejszenie zawartości metaloproteinazy-3 macierzy międzykomórkowej w surowicy, która wywołuje destrukcję chrząstki oraz przebudowę tkanek. Stwierdzono także zmniejszenie stężenia TNFα w surowicy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu podawanego dożylnie oceniano w randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo z podwójnie zaślepioną próbą, u pacjentów dorosłych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, rozpoznanym według kryteriów American College of Rheumatology (ACR). Do badań I., II., III., V. i VI. włączano pacjentów zgłaszających tkliwość co najmniej 12 stawów oraz obrzęk co najmniej 10 stawów w momencie randomizacji. W badaniu IV. nie określono konkretnej liczby tkliwych bądź obrzękniętych stawów.

W badaniach I., II. i V. oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu w porównaniu z placebo, u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem, którzy kontynuowali przyjmowanie metotreksatu w stałej dawce. Dodatkowo, w badaniu V. analizowano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność abataceptu lub infliksymabu w porównaniu z placebo. W badaniu III. skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu oceniano u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inhibitory TNF, u których inhibitory TNF zostały odstawione przed randomizacją; stosowanie innych leków z grupy DMARDs było dozwolone. W badaniu IV. oceniano głównie bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, wymagających dodatkowej interwencji, oprócz aktualnie stosowanej terapii z zastosowaniem niebiologicznych i (lub) biologicznych leków z grupy DMARDs; kontynuowano podawanie wszystkich leków z grupy DMARDs stosowanych w czasie włączenia do badania. W badaniu VI. oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu u pacjentów z wczesną nadżerkową postacią reumatoidalnego zapalenia stawów (czas trwania choroby ≤ 2 lat), którzy nie otrzymywali wcześniej metotreksatu i u których stwierdzono obecność czynnika reumatoidalnego (RF, ang. Rheumatoid Factor) i (lub) przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowemu peptydowi 2 (Anti-CCP2, ang. anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2), którzy zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej abatacept i metotreksat lub metotreksat i placebo. W badaniu SC-II oceniano względną skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu i adalimumabu, w obu przypadkach podawanych podskórnie bez dożylnej dawki początkowej i w połączeniu z podstawowym leczeniem MTX, u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią aktywnego RZS i niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie MTX. W badaniu SC-III abatacept podawany podskórnie oceniono w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii i porównano z monoterapią metotreksatem w indukowaniu remisji po 12 miesiącach leczenia oraz możliwym podtrzymywaniu remisji bez stosowania leków po całkowitym odstawieniu leków u pacjentów dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem, z wysoce czynnym, wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni wynik w skali DAS28-CRP wynosił 5,4; średni czas trwania objawów mniej niż 6,7 miesiąca) ze złymi czynnikami rokowniczymi dla szybko postępującej choroby (np. przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu

peptydowi [anty-CCP dodatnie] mierzone testem anty-CCP2 i (lub) czynnik reumatoidalny dodatni [RF+], wyjściowe nadżerki stawowe).

W badaniu I. pacjenci podlegali randomizacji do grupy otrzymującej abatacept w dawce 2 lub 10 mg/kg mc. bądź placebo, przez okres 12 miesięcy. W badaniach II., III., IV. i VI. pacjenci podlegali randomizacji do grupy stosującej stałą dawkę około 10 mg/kg mc. abataceptu lub placebo przez okres 12 (badania II., IV. i VI.) lub 6 miesięcy (badanie III.). Dawka abataceptu wynosiła 500 mg dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 60 kg, 750 mg dla pacjentów o masie ciała od 60 do 100 kg, oraz 1 000 mg dla pacjentów z masą ciała większą niż 100 kg. W badaniu V. pacjenci podlegali randomizacji do grupy otrzymującej tę samą, stałą dawkę abataceptu lub 3 mg/kg mc. infliksymabu bądź placebo przez 6 miesięcy. Badanie V. kontynuowano przez dodatkowe 6 miesięcy, wyłącznie w grupach stosujących abatacept lub infliksymab.

W badaniach I., II., III., IV., V., VI, SC-II i SC-III oceniono odpowiednio 339, 638, 389, 1 441, 431, 509, 646 i 351 dorosłych pacjentów.

Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź wg ACR
Odsetek pacjentów leczonych abataceptem, spełniających kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20, 50, i 70 w badaniu II. (pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem), badaniu III. (pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF), i badaniu VI. (pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej metotreksatu) przedstawiono w Tabeli 3.

U pacjentów leczonych abataceptem w badaniach II. i III. istotną statystycznie poprawę odpowiedzi ACR 20, wobec placebo obserwowano po podaniu pierwszej dawki (dzień 15.), poprawa ta utrzymywała się na istotnym poziomie przez cały okres prowadzenia badań. W badaniu VI. zaobserwowano w 29. dniu badania statystycznie istotną poprawę odpowiedzi ACR 20 u pacjentów otrzymujących abatacept plus metotreksat w porównaniu do pacjentów otrzymujących metotreksat plus placebo, która utrzymywała się przez cały czas trwania badania. W badaniu II., u 43% pacjentów, u których nie osiągnięto odpowiedzi ACR 20 po 6 miesiącach, stwierdzono odpowiedź ACR 20 po okresie 12 miesięcy.

Tabela 3: Odpowiedzi kliniczne w badaniach kontrolowanych

	Odsetek pacjentów					
	Pacjenci nieotrzymujący wcześniej metotreksatu		**Niewystarczająca odpowiedź na metotreksat (MTX)**		**Niewystarczająca odpowiedź na inhibitora TNF**	
	Badanie VI		**Badanie II**		**Badanie III**	
Współczynnik odpowiedzi	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Placebo +DMARDs[b] n = 133
ACR 20						
Dzień 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%
Miesiąc 3	64%[†††]	53%	62%***	37%	46%***	18%
Miesiąc 6	75%[†]	62%	68%***	40%	50%***	20%
Miesiąc 12	76%[‡]	62%	73%***	40%	nie dotyczy[d]	nie dotyczy[d]

	Odsetek pacjentów					
	Pacjenci nieotrzymujący wcześniej metotreksatu		**Niewystarczająca odpowiedź na metotreksat (MTX)**		**Niewystarczająca odpowiedź na inhibitora TNF**	
	Badanie VI		**Badanie II**		**Badanie III**	
Współczynnik odpowiedzi	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Placebo +DMARDs[b] n = 133
ACR 50						
Miesiąc 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%
Miesiąc 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%***	4%
Miesiąc 12	57%‡	42%	48%***	18%	nie dotyczy[d]	nie dotyczy[d]
ACR 70						
Miesiąc 3	19%†	10%	13%***	3%	6%††	1%
Miesiąc 6	32%†	20%	20%***	7%	10%**	2%
Miesiąc 12	43%‡	27%	29%***	6%	nie dotyczy[d]	nie dotyczy[d]
Znacząca odpowiedź kliniczna[c]	27%‡	12%	14%***	2%	nie dotyczy[d]	nie dotyczy[d]
DAS28-CRP remisja[e]						
Miesiąc 6	28%‡	15%	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Miesiąc 12	41%‡	23%	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

* $p < 0,05$; abatacept vs. placebo.
** $p < 0,01$; abatacept vs. placebo.
*** $p < 0,001$; abatacept vs. placebo.
† $p < 0,01$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
‡ $p < 0,001$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
†† $p < 0,05$; abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
[a] Stała dawka wynosząca około 10 mg/kg mc. (patrz punkt 4.2).
[b] Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej spośród następujących leków z grupy DMARDs: metotreksat, chlorochina/hydroksychlorochina, sulfasalazyna, leflunomid, azatiopryna, sole złota i anakinra.
[c] Znacząca odpowiedź kliniczna jest definiowana jako osiągnięcie odpowiedzi ACR 70 przez okres kolejnych 6 miesięcy.
[d] Po 6 miesiącach pacjenci otrzymywali możliwość uczestnictwa w badaniu otwartym.
[e] DAS28-CRP remisja zdefiniowana jako wynik DAS28-CRP < 2,6

W badaniach otwartych, będących przedłużeniem badań I., II., III. i VI. trwałą i nieprzerwaną odpowiedź ACR 20, 50, i 70 obserwowano przez okres odpowiednio 7 lat, 5 lat, 5 lat i 2 lat leczenia abataceptem. W badaniu I. odpowiedzi ACR oceniano przez okres 7 lat u 43 pacjentów, obserwowano 72% odpowiedzi ACR 20, 58% odpowiedzi ACR 50 i 44% odpowiedzi ACR 70. W badaniu II. odpowiedzi ACR oceniano przez okres 5 lat u 270 pacjentów, obserwowano 84% odpowiedzi ACR 20, 61% odpowiedzi ACR 50 i 40% odpowiedzi ACR 70. W badaniu III. odpowiedzi ACR oceniano przez okres 5 lat u 91 pacjentów, obserwowano 74% odpowiedzi ACR 20, 51% odpowiedzi ACR 50 i 23% odpowiedzi ACR 70. W badaniu VI, odpowiedzi ACR oceniano przez okres 2 lat u 232, obserwowano 85% odpowiedzi ACR 20, 74% odpowiedzi ACR 50 i 54% odpowiedzi ACR 70.

U chorych leczonych abataceptem, obserwowano większą poprawę niż u stosujących placebo, w zakresie innych wskaźników aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nie ujętych w kryteriach odpowiedzi ACR, takich jak sztywność poranna.

Odpowiedź wg DAS28
Aktywność procesu chorobowego była również oceniana przy użyciu wskaźnika aktywności choroby (ang. Disease Activity Score 28 - DAS28). Stwierdzono istotną poprawę wskaźnika DAS w badaniach II., III., V i VI. w porównaniu do placebo lub komparatora.

W badaniu VI., które obejmowało tylko pacjentów dorosłych, znacząco wyższy odsetek pacjentów otrzymujących abatacept plus metotreksat (41%) osiągnął remisję wyrażoną spadkiem wskaźnika aktywności choroby DAS28 (CRP) (wynik < 2,6 punktu) w porównaniu do grupy otrzymującej metotreksat plus placebo (23%) w 1. roku trwania badania. Odpowiedź po upływie 1. roku w grupie otrzymującej abatacept utrzymywała się w 2. roku badania.

W badaniu dodatkowym do badania VI., pacjenci, którzy osiągnęli remisję w ciągu 2 lat (DAS28 ESR < 2,6) oraz po co najmniej jednym roku leczenia abataceptem w badaniu VI. zostali włączeni do badania dodatkowego. W tym dodatkowym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 108 pacjentów randomizowano 1:1, aby otrzymywać abatacept w dawkach około 10 mg/kg (ABA 10) lub 5 mg/kg (ABA 5). Po 1. roku leczenia, utrzymanie remisji zostało ocenione wobec nawrotu choroby. Czas wystąpienia oraz proporcja pacjentów, u których obserwowano nawrót choroby w dwóch grupach był podobny.

Badanie V.: abatacept lub infliksymab wobec placebo
Przeprowadzono randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności abataceptu lub infliksymabu w porównaniu do placebo u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem (badanie V.). Podstawowym punktem końcowym była średnia zmiana aktywności procesu chorobowego u pacjentów leczonych abataceptem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, po 6 miesiącach, a następnie ocena bezpieczeństwa stosowania i skuteczności abataceptu i infliksymabu po 12 miesiącach w warunkach podwójnie ślepej próby. Po 6 miesiącach obserwowano większą poprawę (p > 0,001) wg wskaźnika DAS28 po podaniu abataceptu lub infliksimabu niż placebo w części badania kontrolowanej placebo; wyniki w grupach stosujących abatacept i infliksymab były podobne. Odpowiedzi na leczenie oceniane wg ACR w badaniu V., były zgodne z wynikami wg DAS28. Dalszą poprawę obserwowano po 12 miesiącach stosowania abataceptu. Po 6 miesiącach częstość występowania infekcji jako zdarzeń niepożądanych wynosiła 48,1% (75), 52,1% (86) i 51,8% (57), a częstość występowania poważnych infekcji jako zdarzeń niepożądanych 1,3% (2), 4,2% (7) i 2,7% (3), odpowiednio w grupie otrzymującej abatacept, infliksymab i placebo. Po 12 miesiącach częstość występowania infekcji jako zdarzeń niepożądanych wynosiła 59,6% (93) i 68,5% (113), a częstość występowania poważnych infekcji jako zdarzeń niepożądanych wynosiła 1,9% (3) i 8,5% (14), odpowiednio w grupie otrzymującej abatacept i infliksymab. W fazie otwartej badania przeprowadzono ocenę skuteczności stosowania abataceptu u uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej abatacept oraz skuteczności odpowiedzi u uczestników otrzymujących uprzednio infliksymab. Zmniejszenie wyniku wg DAS28 w dniu 365 (-3,06) w porównaniu do wartości wyjściowej utrzymywało się do dnia 729 (-3,34) u pacjentów otrzymujących abatacept. Zmniejszenie średniej wartości DAS28 w porównaniu do wartości wyjściowej u pacjentów, którzy przed abataceptem otrzymywali infliksymab wynosiło 3,29 w dniu 729 oraz 2,48 w dniu 365.

Badanie SC-II: abatacept wobec adalimumab
Przeprowadzono randomizowane, pojedynczo zaślepione (zaślepienie badacza) badanie mające na celu potwierdzenie co najmniej równoważności metod leczenia, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność abataceptu podawanego raz w tygodniu, podskórnie bez dożylnej dawki początkowej abataceptu w porównaniu z adalimumabem podawanym co drugi tydzień, podskórnie, w obu przypadkach w połączeniu z podstawowym leczeniem MTX u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat (badanie SC-II). Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu wykazał co najmniej równoważność (przy określonym z góry marginesie 12%) odpowiedzi ACR 20 po 12 miesiącach leczenia, przy wyniku 64,8% (206/318) w grupie abataceptu podawanego podskórnie oraz 63,4% (208/328) w grupie adalimumabu podawanego podskórnie; różnica między metodami leczenia wyniosła 1,8% [95% przedział ufności (CI): -5,6, 9,2], przy porównywalnych odpowiedziach w okresie 24 miesięcy. Odpowiednie wartości ACR 20 po 24 miesiącach wynosiły 59,7% (190/318) w grupie abataceptu podawanego podskórnie oraz 60,1% (197/328) w grupie adalimumabu

podawanego podskórnie. Odpowiednie wartości ACR 50 i ACR 70 po 12 miesiącach i 24 miesiącach były spójne i podobne dla abataceptu i adalimumabu. Skorygowane średnie zmiany wyniku oceny DAS28-CRP (błąd standardowy; SE ang. Standard Error) w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiły -2,35 (SE 0,08) [95% CI: -2,51, -2,19] i -2,33 (SE 0,08) [95% CI: -2,50, -2,17] odpowiednio w grupie abataceptu podawanego podskórnie i grupie adalimumabu po 24 miesiącach, z podobnymi zmianami zachodzącymi w czasie.

Po 24 miesiącach wynik DAS 28 < 2,6 osiągnięto u 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] pacjentów w grupie abataceptu oraz u 53,3% (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] pacjentów w grupie adalimumabu. Poprawa w stosunku do wartości wyjściowej mierzona na podstawie wskaźnika HAQ-DI po 24 miesiącach i później także były podobne w grupach abataceptu podawanego podskórnie i adalimumabu podawanego podskórnie.

Po jednym roku i dwóch latach przeprowadzono oceny bezpieczeństwa oraz uszkodzeń strukturalnych. Ogólny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych był podobny w obu grupach w okresie 24 miesięcy. Po 24 miesiącach działania niepożądane zaobserwowano u 41,5% (132/318) pacjentów leczonych abataceptem oraz u 50% (164/328) pacjentów leczonych adalimumabem. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 3,5% (11/318) oraz u 6,1% (20/328) pacjentów z odpowiednich grup. Po 24 miesiącach leczenie przerwało 20,8% (66/318) pacjentów w grupie abataceptu oraz 25,3% (83/328) pacjentów w grupie adalimumabu.

W badaniu SC-II ciężkie zakażenia zaobserwowano u 3,8% (12/318) pacjentów leczonych abataceptem podawanym podskórnie raz na tydzień (choć żadne z niech nie doprowadziło do przerwania leczenia) oraz u 5,8% (19/328) pacjentów otrzymujących adalimumab podawany podskórnie co drugi tydzień, co doprowadziło do przerwania leczenia w 9 przypadkach w okresie 24 miesięcy.

Częstość występowania miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 3,8% (12/318) i 9,1% (30/328) po 12 miesiącach (p = 0,006) oraz 4,1% (13/318) i 10,4% (34/328) po 24 miesiącach odpowiednio w grupach abataceptu podawanego podskórnie i adalimumabu podawanego podskórnie. W ponad 2-letnim okresie badania zaburzenia autoimmunologiczne o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (np. łuszczyca, zespół Raynauda, rumień guzowaty) wystąpiły u 3,8% (12/318) pacjentów leczonych abataceptem podawanym podskórnie oraz u 1,5% (5/328) pacjentów leczonych adalimumabem podawanym podskórnie.

Badanie SC-III: Indukcja remisji u pacjentów z RZS nieleczonych wcześniej metotreksatem
W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniono abatacept podawany podskórnie w skojarzeniu z metotreksatem (abatacept + MTX), monoterapię abataceptem podawanym podskórnie lub monoterapię metotreksatem (grupa MTX) w indukowaniu remisji po 12 miesiącach leczenia oraz podtrzymywaniu remisji bez stosowania leków po całkowitym odstawieniu leków u pacjentów dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem, z wysoce czynnym, wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów i złymi czynnikami rokowniczymi. Całkowite odstawienie leku prowadziło do utraty remisji (nawrót czynnej choroby) we wszystkich trzech badanych grupach (abatacept z metotreksatem, abatacept lub metotreksat w monoterapii) u większości pacjentów (Tabela 4).

Tabela 4: Współczynnik remisji na zakończenie etapu leczenia oraz po odstawieniu leku w badaniu SC-III

Liczba pacjentów	Abatacept podskórnie + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept podskórnie n = 116
Odsetek zrandomizowanych pacjentów z indukcją remisji po 12 miesiącach leczenia			
DAS28-Remisja[a]	60,9%	45,2%	42,5%
Iloraz szans (95% CI) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	nie dotyczy	0,92 (0,55; 1,57)
Wartość P	0,010	nie dotyczy	nie dotyczy
SDAI Remisja kliniczna[b]	42,0%	25,0%	29,3%
Szacunek różnicy (95% CI) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	nie dotyczy	4,31 (-7,98; 16,61)
Remisja kliniczna Boole'a	37,0%	22,4%	26,7%
Szacunek różnicy (95% CI) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	nie dotyczy	4,31 (-7,62; 16,24)
Odsetek zrandomizowanych pacjentów w remisji w 12 miesiącu i w 18 miesiącu (6 miesięcy całkowitego odstawienia leków)			
DAS28-Remisja [a]	14,8%	7,8%	12,4%
Iloraz szans (95% CI) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	nie dotyczy	2,04 (0,81; 5,14)
Wartość P	0,045	nie dotyczy	nie dotyczy

[a] Remisja wg skali DAS28 (DAS28-CRP < 2,6)
[b] Kryterium SDAI (SDAI ≤ 3,3)

W badaniu SC-III profile bezpieczeństwa trzech badanych grup (abatacept + MTX, monoterapia abataceptem, MTX) były generalnie podobne. W ciągu 12-miesięcznego leczenia działania niepożądane zgłaszano odpowiednio u 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) i 44,0% (51/116), zaś ciężkie działania niepożądane u 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) i 0,9% (1/116) pacjentów leczonych w tych trzech grupach. Ciężkie infekcje zgłaszano u 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) i 0% (0/116) pacjentów.

Odpowiedź na leczenie na podstawie badań radiograficznych

W badaniach II. i VI. oceniano radiologicznie cechy uszkodzenia struktury stawów przez okres dwóch lat. Wyniki były mierzone za pomocą TSS (ang. Total Sharp Score) w modyfikacji Genanta oraz jego składowych: ocena nadżerek chrząstki stawowej i stopnia zwężenia szpary stawowej (JSN).

W badaniu II. mediana wyjściowego wyniku w skali TSS wynosiła 31,7 u pacjentów leczonych abataceptem oraz 33,4 u pacjentów przyjmujących placebo. Abatacept/metotreksat powodowały zmniejszenie stopnia postępu strukturalnego uszkodzenia stawów w porównaniu do działania placebo/metotreksatu po 12 miesiącach leczenia, jak przedstawiono w Tabeli 5. Stopień postępu strukturalnego uszkodzenia stawów po 2 latach był istotnie mniejszy niż obserwowany po 1. roku u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej abatacept ($p < 0,0001$). Wszyscy uczestnicy badania z podwójnie ślepą próbą, którzy po upływie 1. roku kontynuowali udział otwartym rozszerzeniu badania, otrzymywali abatacept, a przez 5 lat prowadzono radiologiczną ocenę progresji choroby. Otrzymane dane analizowano w oparciu o średnią zmianę wyniku całkowitego w stosunku do wyniku uzyskanego podczas poprzedniej wizyty rocznej. Średnia zmiana wynosiła odpowiednio 0,41 oraz 0,74 od roku 1 do roku 2 (n = 290, 130), 0,37 oraz 0,68 od roku 2 do roku 3 (n = 293, 130), 0,34 oraz 0,43 od roku 3 do roku 4 (n = 290, 128). W przypadku pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy otrzymującej abatacept plus MTX oraz placebo plus MTX, średnia zmiana wynosiła odpowiednio 0,26 oraz 0,29 (n = 233, 114) od roku 4 do roku 5.

Tabela 5: Średnie zmiany radiograficzne po 12 miesiącach w badaniu II.

Parametr	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	Wartość P[a]
Całkowity wskaźnik Sharp (TSS)	1,21	2,32	0,012
Ocena nadżerek chrząstki stawowej	0,63	1,14	0,029
Wynik w skali JSN	0,58	1,18	0,009

[a] Na podstawie analizy nieparametrycznej.

W badaniu VI. średnia zmiana wyniku według skali TSS po upływie 12 miesięcy była znacząco mniejsza u pacjentów otrzymujących abatacept plus metotreksat w porównaniu do pacjentów otrzymujących metotreksat plus placebo. W 12. miesiącu badania u 61% (148/242) pacjentów otrzymujących abatacept plus metotreksat oraz u 53% (128/242) pacjentów otrzymujących metotreksat plus placebo nie zaobserwowano progresji choroby (TSS ≤ 0). Nasilenie zmian strukturalnych było słabiej wyrażone u pacjentów otrzymujących nieprzerwanie abatacept plus metotreksat (przez 24 miesiące) w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali początkowo metotreksat plus placebo (przez 12 miesięcy), a następnie przyjmowali abatacept plus metotreksat przez kolejne 12 miesięcy. Wśród pacjentów, którzy kontynuowali udział w 12-miesięcznym otwartym rozszerzeniu badania nie obserwowano progresji choroby u 59% (125/213) pacjentów otrzymujących nieprzerwanie abatacept plus metotreksat oraz u 48% (92/192) pacjentów, którzy otrzymywali początkowo metotreksat, a następnie zostali przydzieleni do grupy otrzymującej terapię skojarzoną z abataceptem.

W badaniu SC-III strukturalne uszkodzenia stawów oceniano przy użyciu MRI. W grupie leczonej abataceptem + MTX stwierdzono mniejszą progresję uszkodzeń strukturalnych niż w grupie leczonej MTX, co odzwierciedlała średnia różnica w leczeniu między grupami abatacept + MTX vs MTX (Tabela 6).

Tabela 6: Ocena strukturalna i zapalna MRI w badaniu SC-III

Średnia różnica w leczeniu między abataceptem podawanym podskórnie + MTX vs. MTX w 12 miesiącu (95% CI)*	
Punktacja nadżerek MRI	-1,22 (-2,20; -0,25)
Punktacja zapalenia kości/obrzęku tkanki kostnej MRI	-1,43 (-2,68; -0,18)
Punktacja zapalenia błony maziowej MRI	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 dla abataceptu podawanego podskórnie + MTX; n = 116 dla MTX

Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny sprawności fizycznej

Poprawa sprawności fizycznej była oceniana na podstawie Wskaźnika Niepełnosprawności Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia HAQ-DI (ang. Health Assessment Questionnaire Disability Index) w badaniach II., III., IV., V. i VI., oraz zmodyfikowanego wskaźnika HAQ-DI w badaniu I. Wyniki Badań II., III. i VI. zostały przedstawione w Tabeli 7.

Tabela 7: Poprawa sprawności fizycznej w badaniach kontrolowanych

	Pacjenci nieotrzymujący wcześniej metotreksatu		**Niewystarczająca odpowiedź na metotreksat**		**Niewystarczająca odpowiedź na inhibitor TNF**	
	Badanie VI		**Badanie II**		**Badanie III**	
Wskaźnik niepełnosprawności HAQ[c]	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +DMARDs[b]	Placebo +DMARDs[b]
Wartość wyjściowa (Średnia)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Średnia poprawa w odniesieniu do wartości wyjściowej						
Miesiąc 6	0,85 (n = 250)	0,68 (n = 249)	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
Miesiąc 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	nie dotyczy[e]	nie dotyczy[e]
Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą[d]						
Miesiąc 6	72%[†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Miesiąc 12	72%[†]	62%	64%***	39%	nie dotyczy[e]	nie dotyczy[e]

*** $p < 0,001$, abatacept vs. placebo.
[†] $p < 0,05$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
[a] Stała dawka wynosząca około 10 mg/kg mc. (patrz punkt 4.2).
[b] Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej spośród następujących leków z grupy DMARDs: metotreksat, chlorochina/hydroksychlorochina, sulfasalazyna, leflunomid, azatiopryna, sole złota i anakinra.
[c] Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia; 0 = najlepsze, 3 = najgorsze; 20 pytań; 8 kategorii: ubieranie się i dbałość o wygląd, wstawanie, spożywanie posiłków, chodzenie, higiena, podnoszenie, chwytanie i zajęcia codzienne.
[d] Redukcja punktacji HAQ-DI o ≥ 0,3 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej.
[e] Po 6 miesiącach pacjenci otrzymywali możliwość uczestnictwa w badaniu otwartym.

W badaniu II., wśród pacjentów z istotną klinicznie poprawą, stwierdzaną po 12 miesiącach, u 88% obserwowano utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie po 18 miesiącach, a u 85% po 24 miesiącach. Podczas okresów badań I., II. i III. i VI prowadzonych metodą otwartą, poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się odpowiednio przez 7 lat, 5 lat, 5 lat i 2 lata.

W badaniu SC-III odsetek uczestników z odpowiedzią w kwestionariuszu HAQ jako miarą klinicznie znaczącej poprawy sprawności fizycznej (obniżenie względem wartości wyjściowych w punktacji HAQ-D1 o > 0,3) był wyższy w grupie z abataceptem + MTX niż w grupie z MTX w 12 miesiącu (odpowiednio 65,5% vs. 44,0%; różnica w leczeniu w porównaniu z grupą MTX wyniosła 21,6% [95% CI: 8,3; 34,9]).

Wyniki związane z oceną ogólnego stanu zdrowia oraz jakości życia

Jakość życia związana ze stanem zdrowia była oceniana przy użyciu kwestionariusza SF-36, po okresie 6 miesięcy w badaniach I., II. i III. oraz po 12 miesiącach w badaniach I. i II. W tych badaniach, klinicznie i statystycznie istotną poprawę obserwowano w grupie stosującej abatacept, w porównaniu z grupą placebo, w zakresie wszystkich 8 komponentów kwestionariusza SF-36

(4 komponenty fizyczne: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia związane ze zdrowiem fizycznym, odczuwanie bólu, ogólny stan zdrowia; oraz 4 komponenty psychiczne: życiowy potencjał energetyczny, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia związane z funkcjonowaniem emocjonalnym, samopoczucie emocjonalne), jak również w Podsumowaniu Komponentów Fizycznych (PCS, ang. Physical Component Summary) oraz Podsumowaniu Komponentów Psychicznych (MCS, ang. Mental Component Summary). W badaniu VI, po upływie 12 miesięcy obserwowano poprawę kliniczną w grupie otrzymującej abatacept plus metotreksat w porównaniu z grupą otrzymującą metotreksat plus placebo, w oparciu o wynik kwestionariuszy PCS i MCS, a poprawa ta utrzymywała się przez 2 lata.

Badanie VII: Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu abatacept u pacjentów, którzy otrzymali terapię abataceptem po okresie wypłukiwania uprzednio stosowanego inhibitora TNF, lub którzy otrzymali terapię abataceptem bez okresu wypłukiwania

Badanie otwarte oceniające bezpieczeństwo abataceptu (z jednoczesnym stosowaniem niebiologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby - DMARDs) zostało przeprowadzone z udziałem pacjentów z aktywną postacią RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF (okres wypłukiwania przez co najmniej 2 miesiące; n = 449) lub trwające do momentu włączenia do badania leczenie inhibitorem TNF (bez okresu wypłukiwania w leczeniu; n = 597) (badanie VII). Pierwszorzędowe punkty końcowe - częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs), poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs), rezygnacja z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ciągu 6 miesięcy trwania badania, jak również częstość występowania poważnych infekcji były porównywalne u pacjentów z grupy, w której zastosowano okres wypłukiwania oraz u pacjentów, którzy otrzymali terapię abataceptem bez okresu wypłukiwania uprzednio stosowanego inhibitora TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo u dorosłych z łuszczycowym zapaleniem stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo z podwójnie zaślepioną próbą (badania PsA-I i PsA-II), u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i starszych. U pacjentów występowało czynne ŁZS (≥ 3 obrzękniętych stawów oraz ≥ 3 tkliwych stawów) pomimo wcześniejszego stosowania leków z grupy DMARD oraz jedna kwalifikująca łuszczycowa zmiana skórna o średnicy co najmniej 2 cm.

W badaniu PsA-I 170 pacjentów otrzymywało placebo lub abatacept dożylnie w 1., 15. i 29. dniu, a następnie co 28 dni przez okres 24 tygodni z zachowaniem podwójnego zaślepienia, po czym podawano im abatacept dożylnie bez zaślepienia w dawce 10 mg/kg mc. co 28 dni. Pacjentów poddano randomizacji do grupy otrzymującej placebo lub abatacept w dawce 3 mg/kg mc., 10 mg/kg mc. lub w dwóch dawkach 30 mg/kg mc., a następnie w dawce 10 mg/kg mc., przez okres 24 tygodni bez zmiany leczenia, po czym abatacept stosowano bez zaślepienia w dawce 10 mg/kg mc. dożylnie co miesiąc. W czasie badania pacjenci mogli jednocześnie stosować ustalone dawki metotreksatu, małe dawki kortykosteroidów (równoważne ≤ 10 mg prednizonu) i (lub) leki z grupy NLPZ.

W badaniu PsA-II 424 pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do grupy placebo lub grupy abataceptu stosowanego w dawce 125 mg podskórnie co tydzień z zachowaniem podwójnego zaślepienia, bez dawki nasycającej, przez 24 tygodnie, a następnie podawano im abatacept bez zaślepienia w dawce 125 mg podskórnie co tydzień. W czasie badania pacjenci mogli jednocześnie stosować ustalone dawki metotreksatu, sulfasalazyny, leflunomidu, hydroksychlorochiny, małe dawki kortykosteroidów (równoważne ≤ 10 mg prednizonu) i (lub) leki z grupy NLPZ. U pacjentów, u których do 16. tygodnia nie osiągnięto przynajmniej 20-procentowej poprawy pod względem liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w porównaniu ze stanem wyjściowym, rozpoczęto leczenie abataceptem bez zaślepienia w dawce 125 mg podskórnie co tydzień.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu PsA-I i PsA-II był odsetek pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź ACR 20 w 24. tygodniu (169. dzień).

Odpowiedź kliniczna

Objawy podmiotowe i przedmiotowe
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 20, 50 lub 70 w zalecanej dawce abataceptu w badaniu PsA-I (10 mg/kg mc. dożylnie) i PsA-II (125 mg podskórnie) przedstawiono poniżej w Tabeli 8.

Tabela 8: Odsetek pacjentów z odpowiedziami ACR w 24. tygodniu w badaniach PsA-I i PsA-II

	PsA-I[a]			**PsA-II[b,c]**		
	Abatacept 10 mg/kg mc. IV N = 40	**Placebo N = 42**	**Szacunkowa różnica (95% CI)**	**Abatacept 125 mg SC N = 213**	**Placebo N = 211**	**Szacunkowa różnica (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)

* $p < 0,05$ vs placebo, wartości p nie były oceniane dla ACR 50 i ACR 70.
[a] 37% pacjentów leczono wcześniej inhibitorem TNF.
[b] 61% pacjentów leczono wcześniej inhibitorem TNF.
[c] Pacjenci, u których poprawa pod względem liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w 16. tygodniu wynosiła mniej niż 20%, spełniali kryteria zmiany leczenia i uznawano, że nie wystąpiła u nich odpowiedź na leczenie.

Biorąc pod uwagę całą populację badaną, w 24. tygodniu odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na poziomie ACR 20 był znacznie większy po leczeniu abataceptem w dawce 10 mg/kg mc. dożylnie w badaniu PsA-I lub w dawce 125 mg podawanej podskórnie w badaniu PsA-II w porównaniu do placebo. W obu badaniach więcej przypadków z odpowiedzią ACR 20 obserwowano w grupie abataceptu w porównaniu do placebo, niezależnie od wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF. W mniejszym badaniu PsA-I u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem TNF odpowiedź ACR 20 zaobserwowano u 55,6% otrzymujących abatacept w dawce 10 mg/kg mc. dożylnie i u 20,0% pacjentów otrzymujących placebo a u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem TNF wartości te wynosiły odpowiednio 30,8% i 16,7%. W badaniu PsA-II u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem TNF odpowiedź ACR 20 zaobserwowano u 44,0% pacjentów otrzymujących abatacept w dawce 125 mg podskórnie i u 22,2% pacjentów otrzymujących placebo (21,9 [8,3; 35,6], szacunkowa różnica [95% CI]) a u pacjentów leczonych wczesniej inhibitorem TNF wartości te wynosiły odpowiednio 36,4% i 22,3% (14,0 [3,3; 24,8], szacunkowa różnica [95% CI]).

W badaniu PsA-II większy odsetek odpowiedzi ACR 20 obserwowano w przypadku abataceptu stosowanego w dawce 125 mg podskórnie niż w przypadku placebo, niezależnie od jednoczesnego leczenia niebiologicznymi lekami z grupy DMARD. U pacjentów, którzy nie stosowali niebiologicznych DMARD, odpowiedź ACR 20 zaobserwowano u 27,3% osób otrzymujących abatacept w dawce 125 mg podskórnie i u 12,1% pacjentów otrzymujących placebo (15,15 [1,83; 28,47], szacunkowa różnica [95% CI]) a u pacjentów leczonych wcześniej niebiologicznymi lekami z grupy DMARD wartości te wynosiły odpowiednio 44,9% i 26,9% (18,00 [7,20; 28,81], szacunkowa różnica [95% CI]). W badaniach PsA-I i PsA-II odpowiedzi kliniczne utrzymywały się lub obserwowano dalszą poprawę w okresie do jednego roku.

Odpowiedź strukturalna

W badaniu PsA-II odsetek pacjentów bez progresji w ocenie radiograficznej (zmiana w stosunku do poziomu wyjściowego ≤ 0) według całkowitego wyniku w skali Sharpa w modyfikacji van der Heijde dla ŁZS w badaniu Rtg w 24. tygodniu był większy w przypadku stosowania abataceptu w dawce 125 mg podskórnie (42,7%) niż w przypadku placebo (32,7%) (10,0 [1,0; 19,1] szacunkowa różnica [95% CI]).

Odpowiedź w zakresie sprawności fizycznej

W badaniu PsA-I odsetek pacjentów ze zmniejszeniem względem wartości wyjściowych w punktacji HAQ-D1 o ≥ 0,30 wynosił 45,0% w przypadku abataceptu stosowanego dożylnie i 19,0% w przypadku placebo (26,1 [6,8; 45,5], szacunkowa różnica [95% CI]) w 24. tygodniu. W badaniu PsA-II odsetek pacjentów ze zmniejszeniem względem wartości wyjściowych w punktacji HAQ-D1 przynajmniej o ≥ 0,35 wynosił 31,0% w przypadku abataceptu i 23,7% w przypadku placebo (7,2 [-1,1; 15,6], szacunkowa różnica [95% CI]). Poprawa wskaźnika HAQ-DI utrzymywała się lub wzrastała w okresie do 1 roku podczas kontynuacji leczenia abataceptem w obu badaniach (PsA-I i PsA-II).

Nie zaobserwowano istotnych zmian w skali PASI w 24-tygodniowym okresie leczenia abataceptem z zachowaniem podwójnie ślepej próby. Pacjenci włączani do tych dwóch badań dotyczących ŁZS cierpieli na łuszczycę o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, a mediana wyniku w skali PASI wynosiła u nich 8,6 w badaniu PsA-I oraz 4,5 w badaniu PsA-II. W badaniu PsA-I odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na poziomie PASI 50 wynosił 28,6% w przypadku abataceptu i 14,3% w przypadku placebo (14,3 [-15,3; 43,9], szacunkowa różnica [95% CI]) a odsetek pacjentów osiągających wynik PASI 75 wynosił 14,3% w grupie abataceptu i 4,8% w grupie placebo (9,5 [-13,0; 32,0], szacunkowa różnica [95% CI]). W badaniu PsA-II odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na poziomie PASI 50 wynosił 26,7% w przypadku abataceptu i 19,6% w przypadku placebo (7,3 [-2,2; 16,7], szacunkowa różnica [95% CI]) a odsetek pacjentów osiągających wynik PASI 75 wynosił 16,4% w grupie abataceptu i 10,1% w grupie placebo (6,4 [-1,3; 14,1], szacunkowa różnica [95% CI]).

Populacja dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Do badania włączono dzieci oraz młodzież z umiarkowaną do ciężkiej postacią aktywnego wielostawowego MIZS w wieku od 6 do 17 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję innych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARDs). Bezpieczeństwo i skuteczność abataceptu stosowanego dożylnie została oceniona w badaniu złożonym z trzech części. Okres A stanowił 4-miesięczną część doprowadzającą do badania głównego prowadzoną metodą próby otwartej zaprojektowaną w taki sposób, aby wywołać odpowiedź ACR Pedi 30. Pacjenci, którzy pod koniec okresu A osiągnęli co najmniej odpowiedź ACR Pedi 30 zostali zrandomizowani do fazy wycofania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby (okres B) i otrzymali abatacept lub placebo przez okres 6 miesięcy lub do nasilenia wielostawowego MIZS zdefiniowanego dla celów badania. Z wyjątkiem osób, które zaprzestały udziału z powodów bezpieczeństwa wszystkim pacjentom po ukończeniu tej części badania, bądź też z nasileniem choroby w okresie B, lub też stanowiącym grupę osób nie odpowiadających na leczenie w okresie A zaproponowano udział w okresie C badania, części stanowiącej przedłużenie badania głównego prowadzonej metodą próby otwartej i służącej do oceny długotrwałego bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności leku.

W okresie A wszyscy pacjenci otrzymali abatacept w dawce 10 mg/kg masy ciała w 1, 15, 29, 57 i 85 dniu, a ocenę przeprowadzono w 113 dniu. W okresie A 74% pacjentów przyjmowało metotreksat (średnia dawka na początku badania wynosiła 13,2 mg/m^2/tydzień), tak więc 26% pacjentów otrzymywało w tym okresie abatacept w monoterapii. Spośród 190 pacjentów włączonych do badania 57 (30%) było wcześniej leczonych produktem zawierającym inhibitor TNF.

Osoby, które uzyskały odpowiedź ACR Pedi 30 pod koniec okresu A zostały zrandomizowane do okresu B stanowiącego fazę wycofania prowadzoną metodą podwójnie ślepej próby. W tym okresie otrzymywały abatacept lub placebo przez 6 miesięcy lub do wystąpienia nasilenia MIZS.

Nasilenie choroby zostało określone jako:
- ≥ 30% pogorszenie w zakresie 3 z 6 podstawowych zmiennych postaci wielostawowej MIZS
- ≥ 30% poprawa w zakresie nie więcej niż 1 z 6 podstawowych zmiennych postaci wielostawowej MIZS

- obecność ≥ 2 cm (z możliwością do 10 cm) pogorszenia w skali Physician lub Parent Global Assessment (Ogólna ocena lekarza/ Ogólna ocena rodzica), jeśli zostały one wykorzystane do zdefiniowania nasilenia choroby
- pogorszenie obecne w ≥ 2 stawach, jeśli do zdefiniowania nasilenia choroby wykorzystano liczbę zajętych stawów lub stawów z ograniczoną ruchomością

Pacjenci włączeni do badania charakteryzowali się średnią wieku 12,4 lat oraz średnią czasu trwania choroby na poziomie 4,4 lata. Mieli aktywną postać choroby ze średnią wyjściową liczbą 16 zajętych stawów oraz średnią liczbą 16 stawów z ograniczeniem ruchomości. Posiadali podwyższone poziomy białka C-reaktywnego (CRP) (średnia 3,2 mg/dl) oraz OB (średnia 32 mm/h). Na początku choroby występowały u nich następujące podtypy wielostawowego MIZS: postać kilkustawowa (16%); wielostawowa (64%; u 20% wszystkich przypadków stwierdzono obecność czynnika reumatoidalnego) oraz układowa (20%).

Spośród 190 włączonych do badania pacjentów 170 ukończyło okres A, 65% (123/190) osiągnęło odpowiedź ACR Pedi 30, a 122 chorych zrandomizowano do okresu B. Odpowiedzi były podobne we wszystkich badanych podtypach wielostawowego MIZS oraz w grupie chorych stosujących lub też nie metotreksat. Spośród 133 (70%) pacjentów bez wcześniejszego leczenia inhibitorem TNF 101 (76%) osiągnęło przynajmniej odpowiedź ACR Pedi 30; w grupie 57 pacjentów przyjmujących wcześniej leczenie inhibitorem TNF 22 (39%) osiągnęło co najmniej odpowiedź ACR Pedi 30.

W okresie B czas mierzony do nasilenia się choroby u pacjentów zrandomizowanych i przyjmujących placebo był znacznie krótszy niż w przypadku chorych, którzy po randomizacji otrzymywali abatacept (pierwszorzędowy punkt końcowy, p = 0,0002; long-rank test). Znacznie więcej osób przyjmujących placebo miało nasilenie objawów choroby w okresie B badania (33/62; 53%) w porównaniu z pacjentami, u których utrzymano leczenie abataceptem (12/60; 20%; test chi-kwadrat p < 0,001). Ryzyko nasilenia objawów choroby w przypadku pacjentów kontynuujących przyjmowanie abataceptu było niższe o jedną trzecią niż w grupie osób otrzymujących placebo (szacowany wskaźnik ryzyka (HR) = 0,31; 95% CI 0,16, 0,59).

Większość pacjentów zrandomizowanych w okresie B zostało włączonych do okresu C badania (58/60 osób przyjmujących w okresie B abatacept; 59/62 osoby otrzymujące w okresie B placebo), jak i 36 z 47 pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w okresie A (n = całkowita liczba 153 pacjentów).

Wskaźniki odpowiedzi na zakończenie okresu A, okresu B oraz po 5 latach ekspozycji w okresie C zostały podsumowane w Tabeli 9:

Tabela 9: Odsetek (%) pacjentów z wielostawowym MIZS z odpowiedziami ACR lub nieaktywną fazą choroby

	Koniec okresu A (dzień 113)	Koniec okresu B[a] (dzień 169)		Okres C[b] (dzień 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Grupa przyjmująca abatacept w okresie B	Grupa przyjmująca placebo w okresie B	Osoby, które nie uzyskały odpowiedzi w okresie 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
Nieak-tywna faza choroby	Brak oceny	31	10	52	33	31

[a] dzień 169 – analiza LOCF (Last Observation Carried Forward) dotycząca pacjentów leczonych w okresie C
[b] Zgodnie z obserwacją

W 1765 dniu badania (okres C) grupa uczestników obejmowała 33 z 58 osób przyjmujących abatacept w okresie B, 30 z 59 pacjentów otrzymujących placebo w okresie B oraz 13 z 36 chorych, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie w okresie A badania. Średni czas trwania leczenia abataceptem w okresie C wyniósł 1815 dni (zakres od 57 – 2415 dni; prawie 61 miesięcy). Stu dwóch (67%) pacjentów uczestniczących w okresie C badania otrzymywało leczenie abataceptem co najmniej przez 1080 dni (~ 36 miesięcy). W okresie A badania wszyscy pacjenci otrzymali leczenie abataceptem przez co najmniej 4 miesiące w ramach próby otwartej.

U pacjentów z wielostawowym MIZS badano również abatacept w postaci do podawania podskórnego u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat z wielostawowym MIZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na co najmniej jeden lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (DMARD), z uwzględnieniem leków biologicznych. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność abataceptu w będącym w toku badaniu sc. były zgodne z wynikami obserwowanymi w badaniu iv. (pełny opis oraz wyniki badania – patrz punkt 5.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego ORENCIA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Reumatoidalne zapalenie stawów

Po wielokrotnej infuzji dożylnej (dni 1., 15., 30. a następnie co 4 tygodnie), farmakokinetyka abataceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazywała proporcjonalne do dawki zwiększenie wartości C_{max} i AUC, w zakresie dawek od 2 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc. Po podaniu dawki 10 mg/kg mc., średni końcowy okres półtrwania wynosił 13,1 dni (w zakresie od 8 do 25 dni). Średnia wartość objętości dystrybucji (Vss) wynosiła 0,07 l/kg mc. (zakres od 0,02 do 0,13 l/kg mc.). Klirens ustrojowy wynosił około 0,22 ml/h/kg mc. Średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły około 25 µg/ml, a średnie wartości stężeń C_{max} wynosiły około 290 µg/ml. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stwierdzono ustrojowej kumulacji abataceptu w trakcie leczenia powtarzanymi dawkami 10 mg/kg mc., w odstępach 1-miesięcznych.

W farmakokinetycznych analizach populacyjnych stwierdzono zwiększanie klirensu abataceptu wraz ze wzrostem masy ciała. Wiek i płeć (jeżeli korygowano uwzględniając masę ciała) nie wpływały na klirens. Nie stwierdzono wpływu metotreksatu, leków z grupy NLPZ, kortykosteroidów i inhibitorów TNF na klirens abataceptu. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzenia czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę abataceptu.

Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych

W badaniu PsA-I pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej dożylnie placebo lub abatacept stosowany w dawce 3 mg/kg mc. (3/3 mg/kg mc.), 10 mg/kg mc. (10/10 mg/kg mc.) lub w dwóch dawkach 30 mg/kg mc., po czym w dawce 10 mg/kg mc. (30/10 mg/kg mc.) w 1., 15. i 29. dniu, a następnie co 28 dni. W badaniu stężenie abataceptu w stanie stacjonarnym było zależne od dawki. Średnia geometryczna (CV%) c_{min} w 169. dniu wynosiła 7,8 µg/ml (56,3%) dla 3/3 mg/kg mc., 24,3 µg/ml (40,8%) dla 10/10 mg/kg mc. i 26,6 µg/ml (39,0%) dla 30/10 mg/kg.

W badaniu PsA-II przy podskórnym podawaniu abataceptu w dawce 125 mg co tydzień stan stacjonarny dla abataceptu osiągnięto w 57. dniu, a średnia geometryczna (CV%) c_{min} wynosiła od 22,3 (54,2%) do 25,6 (47,7%) µg/ml odpowiednio w 57. dniu i 169. dniu.

Zgodnie z wynikami zaobserwowanymi wcześniej u pacjentów z RZS, analizy farmakokinetyczne populacji dla abataceptu stosowanego u pacjentów z ŁZS ujawniły tendencję do zwiększania klirensu abataceptu (L/godz.) wraz ze zwiększeniem masy ciała.

Dzieci i młodzież

Analiza farmakokinetyczna danych stężenia abataceptu w surowicy pochodzących z populacji pacjentów z wielostawowym MIZS w wieku 6 do 17 lat, po podaniu 10 mg/kg abataceptu stosowanego dożylnie wykazała, że szacunkowy klirens abataceptu, przy znormalizowaniu do wyjściowej masy ciała, był wyższy u pacjentów z wielostawowym MIZS (0,4 ml/h/kg dla dziecka o masie ciała 40 kg) w porównaniu do pacjentów dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Typowe szacunki dla objętości dystrybucji i okresu półtrwania w fazie eliminacji wynosiły odpowiednio 0,12 l/kg i 11,4 dni, dla dziecka o wadze 40 kg. Jako rezultat wyższego klirensu znormalizowanego względem masy ciała i objętości dystrybucji u pacjentów z wielostawowym MIZS, przewidywana i obserwowana ekspozycja układowa abataceptu były niższe, niż te obserwowane u dorosłych w taki sposób że, obserwowana średnia (zakres) maksymalnych i minimalnych stężeń wynosiła odpowiednio 204 (66 do 595) µg/ml i 10,6 (0,15 to 44,2) µg/ml u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg i 229 (58 do 700) µg/ml i 13,1 (0,34 to 44,6) µg/ml odpowiednio u pacjentów o masie ciała 40 kg lub większej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W wykonanej serii badań *in vitro* nie stwierdzono mutagenności ani klastogenności abataceptu. W badaniu karcynogenności u myszy, stwierdzono zwiększenie częstości występowania chłoniaków złośliwych oraz nowotworów sutka (u samic). Zwiększona częstość występowania chłoniaków i nowotworów sutka obserwowana u myszy narażonych na abatacept może być związana ze zmniejszoną kontrolą odpowiednio: wirusa mysiej białaczki oraz wirusa nowotworów sutka u myszy, w warunkach długotrwałej immunomodulacji. W trwającym jeden rok badaniu toksyczności u małp Cynomolgus, podawanie abataceptu nie było związane z istotnym działaniem toksycznym. Wśród przemijających działań farmakologicznych wymienić należy minimalne, przemijające obniżenie poziomu IgG w surowicy oraz minimalne do ciężkiego zmniejszenie ilości limfocytów w centrach rozrodczych w śledzionie i (lub) węzłach chłonnych. W czasie badania nie stwierdzono występowania chłoniaków lub morfologicznych stanów przednowotworowych, pomimo obecności wirusa z rodzaju Lymphocryptovirus, znanego z wywoływania tego typu zmian u małp poddanych immunosupresji. Znaczenie tych wyników dla zastosowania klinicznego abataceptu jest nieznane.

U szczurów, abatacept nie wywierał niepożądanego działania na płodność samców ani samic. Badania wpływu abataceptu na rozwój zarodka i płodu wykonano u myszy, szczurów i królików, z zastosowaniem dawek od 20 do 30 razy większych niż stosowana u ludzi dawka 10 mg/kg mc. i nie stwierdzono niepożądanych działań u potomstwa. U szczurów i królików, ekspozycja na abatacept była do 29 razy większa w porównaniu do stosowanej u ludzi dawki 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC. Wykazano przenikanie abataceptu przez łożysko u szczurów i królików. W badaniach wpływu abataceptu na rozwój pre- i postnatalny u szczurów, nie stwierdzono występowania działań niepożądanych u potomstwa matek, które otrzymywały abatacept w dawkach do 45 mg/kg mc., co odpowiada 3-krotności dawki 10 mg/kg mc. stosowanej u ludzi, przeliczonej na podstawie wartości AUC. Po dawce 200 mg/kg mc., odpowiadającej 11-krotności ekspozycji u ludzi po dawce 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC, stwierdzono ograniczone zmiany funkcji immunologicznych (9-krotne zwiększenie średniej, zależnej od limfocytów T odpowiedzi humoralnej u młodych samic oraz zapalenie tarczycy u 1 młodej samicy, spośród 10 młodych samców i 10 młodych samic poddanych ocenie przy tej dawce).

Badania niekliniczne właściwe dla populacji dzieci i młodzieży

Badania na szczurach eksponowanych na abatacept pokazały nieprawidłowości w układzie immunologicznym, w tym małą częstość występowania zakażeń prowadzących do śmierci (młode szczury). Ponadto, zapalenie tarczycy i trzustki było często obserwowane zarówno młodych jak i dorosłych szczurów eksponowanych na abatacept. Młode szczury wydawały się być bardziej wrażliwe na limfatyczne zapalenie tarczycy. Badania na dorosłych myszach i małpach nie wykazały podobnych wyników. Jest prawdopodobne, że zwiększona podatność na infekcje oportunistyczne zaobserwowane u młodych szczurów jest związana z ekspozycją na abatacept przed rozwojem pamięci odpowiedzi immunologicznej. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Maltoza
Diwodorofosforan sodu jednowodny
Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Produktu ORENCIA nie należy podawać we wlewie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przez ten sam dostęp dożylny.

Produktu ORENCIA NIE należy podawać za pomocą strzykawek zawierających silikon (patrz punkt 6.6)

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

3 lata

Po rozpuszczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość w warunkach stosowania (in-use), wynoszącą 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, otrzymany roztwór powinien zostać natychmiast rozcieńczony.

Po rozcieńczeniu

W przypadku, jeżeli otrzymany roztwór został natychmiast rozcieńczony, wykazano chemiczną i fizyczną trwałość rozcieńczonego roztworu do infuzji, w warunkach stosowania (in-use), wynoszącą 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać natychmiast użyty.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2˚C - 8˚C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (15 ml, szkło typu 1) z korkiem (guma halobutylowa) oraz kapslem typu flip-off (aluminiowym).

Opakowanie zawierające 1 fiolkę oraz 1 strzykawkę niezawierającą silikonu (polietylen) oraz opakowania złożone zawierające 2 lub 3 fiolki oraz 2 lub 3 strzykawki niezawierające silikonu (2 lub 3 opakowania pojedyncze).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozpuszczanie i rozcieńczanie powinno się odbywać zgodnie z zasadami dobrej praktyki, szczególnie w zakresie aseptyki.

Rozpuszczanie

1. Określić dawkę i potrzebną ilość fiolek produktu ORENCIA (patrz punkt 4.2).

2. W warunkach aseptycznych rozpuścić zawartość każdej fiolki za pomocą 10 ml wody do wstrzykiwań, przy użyciu **niezawierających silikonu jednorazowych strzykawek, dostarczanych z każdą fiolką** (patrz punkt 6.2) oraz igły o rozmiarze 18-21.
   - Usunąć kapsel typu flip-off z fiolki i przetrzeć szczyt gazikiem zamoczonym w alkoholu.
   - Wprowadzić igłę strzykawki do fiolki przez środek gumowego korka i skierować strumień wody do wstrzykiwań na ściankę fiolki.
   - Zawartości fiolki nie należy używać w przypadku braku próżni.
   - Po wstrzyknięciu do fiolki 10 ml wody do wstrzykiwań, usunąć strzykawkę i igłę.
   - W celu zminimalizowania tworzenia się piany w roztworze produktu ORENCIA, należy obracać fiolkę delikatnym ruchem wirującym do momentu całkowitego rozpuszczenia się zawartości. **Nie wstrząsać.** Unikać długiego, energicznego poruszania.
   - Po całkowitym rozpuszczeniu proszku, należy odpowietrzyć fiolkę za pomocą igły w celu rozproszenia ewentualnie obecnej piany.
   - Po rozpuszczeniu powstały roztwór powinien być klarowny i bezbarwny do jasnożółtego. Nie używać w przypadku stwierdzenia obecności nieprzezroczystych cząstek, przebarwienia lub innych obcych cząstek.

Rozcieńczanie

3. Bezpośrednio po rozpuszczeniu, koncentrat musi zostać rozcieńczony do objętości 100 ml przy użyciu roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
   - Z worka infuzyjnego lub butelki o pojemności 100 ml usunąć objętość 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu równą objętości zawartej w fiolkach z rozpuszczonym produktem.

- Z każdej fiolki dodać powoli do worka infuzyjnego lub butelki, przy użyciu tej samej **niezawierającej silikonu, jednorazowej strzykawki, dostarczanej z każdą fiolką produktu**, otrzymany roztwór produktu ORENCIA.
- Delikatnie wymieszać. Końcowe stężenie abataceptu w worku lub butelce, będzie zależało od ilości dodanej substancji czynnej, ale nie będzie większe niż 10 mg/ml.
- Każda niewykorzystana zawartość fiolek musi być natychmiast usunięta, zgodnie z lokalnymi przepisami.

4. W przypadku przeprowadzenia rozpuszczania i rozcieńczenia w warunkach aseptycznych, roztwór do infuzji produktu ORENCIA może zostać użyty natychmiast lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie przechowywany w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C. Przed podaniem, roztwór produktu ORENCIA powinien zostać sprawdzony wizualnie na obecność cząstek stałych lub przebarwienia. Roztwór należy wyrzucić w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek cząstek stałych lub przebarwień.
   - Nie przechowywać porcji nie zużytego roztworu do infuzji w celu ponownego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 maj 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 marca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
ORENCIA 87,5 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ORENCIA 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka zawiera 50 mg abataceptu w 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka zawiera 87,5 mg abataceptu w 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.

Abatacept jest białkiem fuzyjnym, produkowanym w technologii rekombinacji DNA przez komórki jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór jest klarowny, bezbarwny do jasno żółtego o pH od 6,8 do 7,4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt ORENCIA, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w:
- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u pacjentów dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie, z zastosowaniem co najmniej jednego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksatu (MTX) lub inhibitora czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF).
- leczeniu wysoce czynnej i postępującej choroby u pacjentów dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem.

W trakcie leczenia abataceptem w skojarzeniu z metotreksatem wykazano zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów oraz poprawę sprawności fizycznej.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt ORENCIA, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniej zastosowany lek z grupy DMARD, w tym

MTX oraz u których nie jest wymagane dodatkowe leczenie ogólnoustrojowe łuszczycowych zmian skórnych.

Wielostawowe młodzieżowe idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt ORENCIA, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wielostawowe MIZS - ang. polyarticular Juvenile Idiopathic Arthrits, pJIA) u dzieci w wieku 2 lat i starszych oraz młodzieży, u których stwierdzono nieodpowiednią odpowiedź na wcześniejszą terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

Produkt ORENCIA może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji na metotreksat lub jeśli leczenie metotreksatem nie jest właściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy specjalistów, doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Jeśli odpowiedź na abatacept nie występuje w ciągu 6 miesięcy leczenia, należy ponownie wziąć pod uwagę kontynuację leczenia (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Dorośli
Stosowanie produktu ORENCIA w postaci wstrzyknięcia podskórnego można rozpocząć z dożylną dawką początkową lub bez dożylnej dawki początkowej. Produkt ORENCIA w postaci wstrzyknięcia podskórnego należy podawać raz w tygodniu w dawce 125 mg abataceptu we wstrzyknięciu podskórnym niezależnie od masy ciała (patrz punkt 5.1). Jeśli pojedyncza infuzja dożylna jest podawana w celu rozpoczęcia leczenia (dożylna dawka początkowa przed podaniem podskórnym), pierwszą dawkę 125 mg abataceptu we wstrzyknięciu podskórnym należy podać w ciągu doby od infuzji dożylnej, a następnie kontynuować leczenie z zastosowaniem dawki 125 mg abataceptu we wstrzyknięciu podskórnym raz na tydzień (w celu ustalenia dawkowania dożylnej dawki początkowej, patrz punkt 4.2 produktu ORENCIA, 250 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji).

Pacjenci, u których następuje zmiana leczenia z dożylnej terapii abataceptem na podanie podskórne powinni otrzymać pierwszą dawkę podskórną zamiast kolejnej zaplanowanej dawki dożylnej.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs - disease-modifying anti-rheumatics drugs), kortykosteroidami, salicylanami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub lekami przeciwbólowymi, nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Dorośli
Produkt ORENCIA należy podawać raz w tygodniu w dawce 125 mg we wstrzyknięciu podskórnym (SC), bez potrzeby podawania dożylnej (IV) dawki początkowej.

Pacjenci, u których następuje zmiana terapii produktem ORENCIA w postaci dożylnej na podanie podskórne powinni otrzymać pierwszą dawkę podskórną zamiast kolejnej zaplanowanej dawki dożylnej.

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Podawanie zalecanej dawki tygodniowej leku ORENCIA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce pacjentom w wieku od 2 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów należy rozpocząć bez podania dożylnej dawki nasycającej, stosując dawkowanie odpowiednie dla przedziału masy ciała, jak podano w poniższej tabeli:

Tabela 1: Dawka tygodniowa produktu ORENCIA

Masa ciała pacjenta	Dawka
10 kg do mniej niż 25 kg	50 mg
25 kg do mniej niż 50 kg	87,5 mg
50 kg lub powyżej	125 mg

Pacjenci, u których następuje zmiana z dożylnej terapii abataceptem na podanie podskórne powinni otrzymać pierwszą dawkę podskórną zamiast kolejnej zaplanowanej dawki dożylnej.

ORENCIA proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji do podawania dożylnego dostępny jest dla dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz młodzieży do leczenia wielostawowego MIZS (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego ORENCIA proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji).

Pominięcie dawki
Jeżeli pacjent pominął wstrzyknięcie abataceptu, lecz upłynęło nie więcej niż trzy dni od zaplanowanej daty przyjęcia tego leku, wówczas należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie przyjął pominiętą dawkę, a następnie nadal stosował produkt zgodnie z ustalonym cotygodniowym schematem. Jeżeli od czasu zaplanowanego przyjęcia dawki upłynęło więcej niż trzy dni, wówczas należy poinstruować pacjenta, kiedy powinien przyjąć następną dawkę leku, na podstawie oceny medycznej (stanu pacjenta, statusu aktywności choroby itp.).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie prowadzono badań produktu ORENCIA w tych populacjach pacjentów. Nie jest możliwe określenie zalecanych dawek.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego ORENCIA u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Brak dostępnych danych.

Brak wskazań do stosowania produktu ORENCIA u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Sposób podawania

Do podania podskórnego.

Produkt ORENCIA jest przeznaczony do stosowania zgodnie z instrukcją fachowego personelu medycznego. Po właściwym przeszkoleniu zastosowania wstrzyknięcia podskórnego, pacjent lub opiekun może wykonać wstrzyknięcie produktu ORENCIA, jeśli lekarz lub fachowy personel medyczny podejmie taką decyzję.

Całą zawartość ampułkostrzykawki należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Miejsca wstrzyknięcia należy zmieniać, nie należy nigdy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, gdzie skóra jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała.

Obszerne wskazówki dotyczące przygotowywania i podawania produktu ORENCIA w ampułkostrzykawce są przedstawione w ulotce dla pacjenta oraz w "Ważne instrukcje dotyczące stosowania".

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie i niekontrolowane zakażenia, takie jak posocznica oraz zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF (TNF, ang. Tumour Necrosis Factor)

Doświadczenie dotyczące skojarzonego stosowania abataceptu z inhibitorami TNF (patrz punkt 5.1) jest ograniczone. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów leczonych inhibitorami TNF w skojarzeniu z abataceptem w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami TNF oraz placebo, obserwowano zwiększenie całkowitej ilości zakażeń oraz ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się kojarzenia abataceptu z inhibitorami TNF.

W czasie zmiany leczenia inhibitorami TNF na leczenie produktem ORENCIA, pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy zakażenia (patrz punkt 5.1, badanie VII).

Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych, w trakcie których nie wymagano zastosowania u pacjentów terapii wstępnej w celu zapobiegania wystąpieniu reakcji alergicznych, reakcje alergiczne po podaniu abataceptu były zgłaszane niezbyt często (patrz punkt 4.8). Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne mogą wystąpić po pierwszej infuzji i mogą zagrażać życiu. Z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że zgłoszono przypadek śmiertelnej anafilaksji po podaniu pierwszej infuzji produktu ORENCIA. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej lub anafilaktycznej, należy natychmiast przerwać terapię produktem ORENCIA w postaci infuzji dożylnej lub wstrzyknięcia podskórnego oraz wdrożyć odpowiednie leczenie, a stosowanie produktu ORENCIA należy przerwać na stałe (patrz punkt 4.8).

Wpływ na układ immunologiczny

Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym produkt ORENCIA, mogą wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym oraz mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie.

Jednoczesne podawanie produktu ORENCIA z biologicznymi środkami immunosupresyjnymi lub immunomodulacyjnymi może nasilać działania abataceptu na układ odpornościowy (patrz punkt 4.5).

Zakażenia
Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicę i zapalenie płuc, w czasie stosowania abataceptu (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zakażeń były zakończone zgonem. Liczne ciężkie zakażenia wystąpiły u pacjentów, u których stosowano jednocześnie leczenie immunosupresyjne, które, oprócz choroby podstawowej, mogło dodatkowo predysponować ich do zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem ORENCIA u pacjentów z czynnymi zakażeniami, do czasu uzyskania kontroli nad zakażeniem. Lekarze powinni zachować szczególną ostrożność w przypadku

rozważania zastosowanie produktu ORENCIA u pacjentów z nawracającymi zakażeniami lub stanami mogącymi predysponować ich do zakażenia w wywiadzie. Pacjentów, u których podczas leczenia produktem ORENCIA wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać ścisłej obserwacji. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiego zakażenia, należy przerwać podawanie produktu ORENCIA.

W podstawowych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania gruźlicy; jednakże wszyscy pacjenci leczeni produktem ORENCIA mieli wykonane badania przesiewowe w kierunku gruźlicy. Bezpieczeństwo stosowania produktu ORENCIA u osób z gruźlicą utajoną jest nieznane. Obserwowano przypadki gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt ORENCIA (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia produktem ORENCIA, pacjentów należy poddać badaniom w kierunku występowania utajonej gruźlicy. Należy także brać pod uwagę dostępne wytyczne medyczne.

Leczenie przeciwreumatyczne wiąże się z uaktywnieniem wirusowego zapalenia wątroby typu B. Dlatego też, zgodnie z opublikowanymi wytycznymi, przed rozpoczęciem leczenia produktem ORENCIA, należy wykonać badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
Przypadki PML zgłaszano u pacjentów otrzymujących abatacept głównie w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia może prowadzić do zgonu i należy ją brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi, psychiatrycznymi i poznawczymi. Jeśli w trakcie leczenia produktem ORENCIA wystąpią objawy sugerujące PML, należy zaprzestać podawania leku i zastosować właściwe środki terapeutyczne.

Nowotwory złośliwe
W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych abataceptem oraz placebo wynosiła odpowiednio 1,2% oraz 0,9% (patrz punkt 4.8). Pacjentów z rozpoznanym nowotworem złośliwym nie włączano do tych badań klinicznych. W badaniach karcynogenności na myszach, stwierdzono zwiększenie częstości występowania chłoniaków i nowotworów piersi. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane (patrz punkt 5.3). Potencjalna rola abataceptu w rozwoju nowotworów złośliwych u ludzi, w tym chłoniaków, nie jest znana. Obserwowano przypadki nieczerniakowych nowotworów skóry u pacjentów otrzymujących produkt ORENCIA (patrz punkt 4.8). Okresowe badanie skóry jest zalecane u wszystkich pacjentów, a szczególnie u tych z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry.

Szczepienia
Pacjenci leczeni produktem ORENCIA mogą jednocześnie otrzymać szczepionki, za wyjątkiem tych, które zawierają żywe drobnoustroje. Nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje w czasie stosowania abataceptu lub w okresie 3 miesięcy od jego odstawienia. Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym abatacept, mogą osłabić skuteczność niektórych szczepień (patrz punkt 4.5).

<u>Pacjenci w podeszłym wieku</u>

404 pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w tym 67 pacjentów w wieku 75 lat i starszych, otrzymało abatacept dożylnie w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. 270 pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w tym 46 pacjentów w wieku 75 lat i starszych, otrzymało abatacept podskórnie w kontrolowanych badaniach klinicznych. Częstości występowania ciężkich zakażeń oraz nowotworów złośliwych, w stosunku do placebo, były większe wśród pacjentów w wieku powyżej 65 lat leczonych dożylnie abataceptem, niż u pacjentów poniżej 65 lat. Podobnie, częstości występowania ciężkich zakażeń oraz nowotworów złośliwych były większe wśród pacjentów w wieku powyżej 65 lat leczonych podskórnie abataceptem niż u pacjentów poniżej 65 lat. Ze względu na ogólnie większą częstość występowania zakażeń i nowotworów złośliwych u ludzi w wieku podeszłym, należy zachować ostrożność w trakcie leczenia osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

Procesy autoimmunizacyjne

Teoretycznie istnieje możliwość, że leczenie abataceptem może zwiększać ryzyko występowania procesów autoimmunizacyjnych u dorosłych, na przykład zaostrzenia stwardnienia rozsianego. W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, leczenie abataceptem nie prowadziło do zwiększonego wytwarzania autoprzeciwciał, takich jak przeciwciała przeciwjądrowe i anty-dsDNA, w porównaniu z placebo (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Pacjenci stosujący dietę ubogosodową

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ampułkostrzykawce, czyli w zasadzie uznaje się, że jest "wolny od sodu".

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Doświadczenie stosowania abataceptu w skojarzeniu z inhibitorami TNF (patrz punkt 5.1) jest ograniczone. Chociaż inhibitory TNF nie wpływały na klirens abataceptu, w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów otrzymujących w skojarzeniu inhibitory TNF i abatacept obserwowano większą ilość zakażeń oraz ciężkich zakażeń, niż u pacjentów leczonych tylko inhibitorami TNF. Z tego względu nie zaleca się leczenia skojarzonego abataceptem oraz inhibitorami TNF.

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi

Populacyjne analizy farmakokinetyczne nie wykazały wpływu metotreksatu, leków z grupy NLPZ i kortykosteroidów na klirens abateceptu (patrz punkt 5.2).

Nie stwierdzono poważnych problemów dotyczących bezpieczeństwa w czasie jednoczesnego stosowania abataceptu i sulfasalazyny, hydroksychlorochiny lub leflunomidu.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na układ odpornościowy oraz ze szczepieniami

Jednoczesne podawanie abataceptu z biologicznymi produktami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi może nasilać działanie abataceptu na układ odpornościowy. Brak wystarczających dowodów, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania i skuteczność abataceptu w skojarzeniu z anakinrą lub rytuksymabem (patrz punkt 4.4).

Szczepienia
Żywe szczepionki nie powinny być podawane jednocześnie z abataceptem lub w okresie 3 miesięcy po zakończeniu jego stosowania. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia zakażenia od osób otrzymujących żywe szczepionki, na pacjentów leczonych abataceptem. Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym abatacept, mogą osłabić skuteczność niektórych szczepień (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Badania eksploracyjne mające na celu ocenę wpływu abataceptu na odpowiedź ze strony przeciwciał na szczepienie w grupie zdrowych ochotników, a także na odpowiedź ze strony przeciwciał na szczepionki przeciw grypie oraz pneumokokową u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, sugerowały, że abatacept może osłabiać skuteczność odpowiedzi immunologicznej, jednak nie hamuje

w sposób istotny statystycznie zdolności zdrowych pacjentów do rozwinięcia istotnej klinicznie lub korzystnej odpowiedzi immunologicznej.

Abatacept oceniano w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu obejmującym chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, którym podawano 23-walentną szczepionkę pneumokokową. Po szczepieniu chroniącym przed zakażeniami pneumokokowymi, 62 na 112 pacjentów leczonych abataceptem było w stanie rozwinąć wystarczającą odpowiedź immunologiczną w postaci co najmniej dwukrotnego zwiększenia miana przeciwciał w reakcji na podanie pneumokokowej szczepionki polisacharydowej.

Abatacept oceniano także w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu obejmującym chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, którym podawano triwalentną szczepionkę przeciw grypie sezonowej. Po szczepieniu chroniącym przed wirusem grypy, 73 ze 119 pacjentów leczonych abataceptem, którzy nie mieli ochronnego poziomu przeciwciał przy wartości wyjściowej, było w stanie rozwinąć wystarczającą odpowiedź immunologiczną w postaci co najmniej czterokrotnego zwiększenia miana przeciwciał w reakcji na podanie triwalentnej szczepionki przeciw grypie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i kobiety w wieku rozrodczym

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania abataceptu u kobiet w ciąży. W czasie nieklinicznych badań rozwoju zarodkowo-płodowego nie stwierdzono działań niepożądanych leku, podawanego w dawkach do 29 razy większych w porównaniu do stosowanej u ludzi dawki 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC. Ograniczone zmiany funkcji immunologicznych obserwowano u szczurów w badaniach dotyczących rozwoju pre- i postnatalnego, w przypadku stosowania dawek 11-krotnie większych od stosowanej u ludzi dawki 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować produktu ORENCIA w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia abataceptem. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki abataceptu.

Abatacept może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt urodzonych przez kobiety leczone abataceptem w okresie ciąży. W związku z tym, u tych niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko infekcji. Nie jest znane bezpieczeństwo podawania żywych szczepionek niemowlętom, które były narażone na abatacept *in utero*. Nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom, które były narażone na abatacept *in utero,* przez 14 tygodni od ostatniej ekspozycji matki na abatacept w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Wykazano obecność abataceptu w mleku samic szczurów.

Nie wiadomo, czy abatacept jest wydzielany z mlekiem ludzkim.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Podczas leczenia produktem ORENCIA i do 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki abataceptu należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Nie prowadzono formalnych badań dotyczących potencjalnego wpływu abataceptu na płodność u ludzi.
Nie stwierdzono niepożądanych działań abataceptu na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W oparciu o mechanizm działania można oczekiwać, iż abatacept nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże u pacjentów leczonych produktem ORENCIA obserwowano wystąpienie zawrotów głowy oraz zmniejszenie ostrości widzenia, raportowanych odpowiednio jako częste i niezbyt częste działania niepożądane, zatem w przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Badania kliniczne dotyczące abataceptu, kontrolowane placebo, przeprowadzono u chorych z czynnym, reumatoidalnym zapaleniem stawów (2 653 pacjentów stosujących abatacept, 1 485 stosujących placebo).

W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, z zastosowaniem abataceptu, działania niepożądane zgłaszano u 49,4% pacjentów leczonych abataceptem oraz 45,8% pacjentów, u których stosowano placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥ 5%), wśród pacjentów leczonych abataceptem, były bóle głowy, nudności i zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie zatok). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych wynosił 3,0% dla chorych leczonych abataceptem oraz 2,0% dla pacjentów stosujących placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, obserwowane w badaniach klinicznych oraz wynikające z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, wymienione w Tabeli 2. przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania, z zastosowaniem następujących kategorii: bardzo często (≥ 1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000). W obrębie każdej grupy, o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie tchawicy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz zapalenie zatok)
	Często	Zakażenie dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie oskrzeli), zakażenie dróg moczowych, zakażenia wirusem opryszczki (w tym opryszczka, opryszczka wargowa oraz półpasiec), zapalenie płuc, grypa
	Niezbyt często	Zakażenie zębów, grzybica paznokci, posocznica, zakażenia mięśniowo-szkieletowe, ropień skóry, odmiedniczkowe zapalenie nerek, katar, zakażenie ucha
	Rzadko	Gruźlica, bakteriemia, zakażenia żołądka i jelit, zapalenie narządów miednicy mniejszej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Rak podstawnokomórkowy, brodawczak skóry
	Rzadko	Chłoniak, złośliwy nowotwór płuc, rak płaskonabłonkowy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja, lęk, zaburzenia snu (w tym bezsenność)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy
	Niezbyt często	Migreny, parestezje
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie spojówek, zespół suchego oka, zmniejszenie ostrości wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca, tachykardia, bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, podwyższenie ciśnienia tętniczego
	Niezbyt często	Niedociśnienie, nagłe uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry twarzy, zapalenie naczyń, obniżenie ciśnienia tętniczego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
	Niezbyt często	Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, duszność, ucisk w gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja, owrzodzenia jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wymioty
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Nieprawidłowy wynik badań czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka (w tym zapalenie skóry)
	Niezbyt często	Zwiększona skłonność do powstawania siniaków, suchość skóry, łysienie, świąd, pokrzywka, łuszczyca, trądzik, rumień, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle stawów, bóle kończyn

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Brak miesiączki, obfite krwawienia miesięczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, osłabienie, miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, uogólnione reakcje związane ze wstrzyknięciem*
	Niezbyt często	Objawy grypopodobne, zwiększenie masy ciała

*(np. świąd, uczucie ucisku w gardle, duszność)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia
W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących abataceptu, zakażenia o co najmniej prawdopodobnym związku z leczeniem zgłaszano u 22,7% pacjentów leczonych abataceptem, oraz 20,5% pacjentów, u których stosowano placebo.

U 1,5% pacjentów leczonych abataceptem i u 1,1% pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono ciężkie zakażenia o co najmniej prawdopodobnym związku z leczeniem. Rodzaj poważnych zakażeń był podobny w grupie leczonej abataceptem i w grupie placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych prowadzonych z podwójnie ślepą próbą częstość występowania (95% CI) poważnych zakażeń wynosiła 3,0 (2,3; 3,8) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów leczonych abataceptem i 2,3 (1,5; 3,3) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

W skumulowanym okresie w badaniach z udziałem 7 044 pacjentów leczonych abataceptem w okresie 20 510 pacjentolat, częstość występowania poważnych infekcji wynosiła 2,4 na okres 100 pacjentolat, a roczny wskaźnik zapadalności pozostawał na stałym poziomie.

Nowotwory złośliwe
W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, nowotwory złośliwe zgłaszano u 1,2% (31/2 653) pacjentów leczonych abataceptem oraz u 0,9% (14/1 485) pacjentów, u których stosowano placebo. Częstość występowania nowotworów złośliwych wynosiła 1,3 (0,9; 1,9) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów otrzymujących abatacept oraz 1,1 (0,6; 1,9) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

W skumulowanym okresie u 7 044 pacjentów leczonych abataceptem w okresie 21 011 pacjentolat (spośród których ponad 1 000 było leczonych abataceptem przez ponad 5 lat) częstość występowania nowotworów złośliwych wynosiła 1,2 (1,1; 1,4) na 100 pacjentolat, a w ujęciu rocznym wskaźniki zapadalności pozostawały na stałym poziomie.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo najczęściej zgłaszanym nowotworem złośliwym był rak skóry inny niż czerniak; 0,6 (0,3; 1,0) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów leczonych abataceptem i 0,4 (0,1; 0,9) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, a także 0,5 (0,4; 0,6) na 100 pacjentolat w skumulowanym okresie.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo najczęściej zgłaszanym rakiem narządów był rak płuc 0,17 (0,05; 0,43) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów leczonych abataceptem i 0 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, a także 0,12 (0,08; 0,17) na 100 pacjentolat w skumulowanym okresie. Najczęściej występującym nowotworem układu krwiotwórczego był chłoniak 0,04 (0; 0,24) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów leczonych abataceptem i 0 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, a także 0,06 (0,03; 0,1) na 100 pacjentolat w skumulowanym okresie.

Badania rejestrowe przeprowadzone w Danii i Szwecji wskazywały na większe ryzyko raka skóry innego niż czerniak u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych abataceptem w

porównaniu z innymi lekami z grupy DMARD. W Danii standaryzowane wskaźniki zachorowalności (ang. *incidence rate*, IR) na raka podstawnokomórkowego (ang. *basal cell carcinoma*, BCC) i raka płaskonabłonkowego (ang. *squamous cell carcinoma,* SCC) u pacjentów leczonych abataceptem (n = 1 280) wynosiły 0,86 na 100 pacjentolat (95% CI 0,66–1,11) oraz 0,21 na 100 pacjentolat (95% CI 0,12–0,36), a skorygowane względem wieku, płci i wywiadu lekarskiego wskaźniki ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dla BCC i SCC u pacjentów leczonych abataceptem wynosiły 1,49 (95% CI 1,07–2,09) oraz 2,49 (1,26–4,91) w porównaniu z celowanymi lekami z grupy DMARD (n = 9 256). W danych ze Szwecji IR u pacjentów leczonych abataceptem (n = 5 052) wynosiły 1,13 na 100 pacjentolat (95% CI 1,01–1,26) oraz 0,38 na 100 pacjentolat (95% CI 0,32–0,46) dla BCC i SCC, a odpowiadające im skorygowane HR wynosiły 1,11 (95% CI 0,98–1,25) i 1,61 (95% CI 1,29–1,99) u pacjentów leczonych abataceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi biologicznymi/celowanymi lekami z grupy DMARD (n = 43 096). Pacjenci leczeni abataceptem zazwyczaj wykazywali cięższy przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów i większe obciążenie chorobami współistniejącymi na początku badania. W tych danych z rejestrów nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia innych nowotworów złośliwych.

Działania niepożądane u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)
W Badaniu IV 37 pacjentów z POChP było leczonych abataceptem podawanym dożylnie, a u 17 stosowano placebo. Działania niepożądane stwierdzano częściej u pacjentów z POChP leczonych abataceptem, niż u tych, u których stosowano placebo (odpowiednio 51,4% vs. 47,1%). Zaburzenia oddechowe występowały częściej u pacjentów leczonych abataceptem niż u przyjmujących placebo (odpowiednio 10,8% vs. 5,9%); obejmowały one zaostrzenie POChP oraz duszność. U pacjentów z POChP ciężkie działanie niepożądane stwierdzono u większego odsetka pacjentów leczonych abataceptem, niż otrzymujących placebo (5,4% vs. 0%), obejmowały one zaostrzenie przebiegu POChP (1 z 37 pacjentów [2,7%]) oraz zapalenie oskrzeli (1 z 37 pacjentów [2,7%]).

Procesy autoimmunizacyjne
W porównaniu z placebo, leczenie abataceptem nie prowadziło do zwiększonego powstawania autoprzeciwciał, tj. przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwciał anty-dsDNA.

Częstość występowania zaburzeń o podłożu autoimmunologicznym u pacjentów leczonych abataceptem w okresie podwójnie zaślepionego leczenia wynosiła 8,8 (7,6; 10,1) na 100 osobolat stosowania produktu, zaś w przypadku pacjentów otrzymujących placebo wynosiła 9,6 (7,9; 11,5) na 100 osobolat stosowania. Wskaźnik zapadalności u pacjentów leczonych abataceptem wynosił 3,8 na 100 osobolat w skumulowanym okresie. W skumulowanym okresie najczęściej obserwowanymi zaburzeniami o podłożu autoimmunologicznym, innymi niż wskazanie, w jakim prowadzone były badania, były łuszczyca, guzek reumatoidalny oraz zespół Sjögrena.

Immunogenność u osób dorosłych leczonych abataceptem podawanym dożylnie
Metodą ELISA oceniano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczce abataceptu u 3 985 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych abataceptem przez okres do 8 lat. Przeciwciała przeciwko abataceptowi wystąpiły u 187 spośród 3 877 (4,8%) pacjentów podczas leczenia. U pacjentów badanych na obecność przeciwciał przeciwko abataceptowi po ostatnim podaniu abataceptu (> 42 dni po ostatniej dawce), 103 z 1 888 (5,5%) było seropozytywnych.

Próbki o potwierdzonej zdolności wiązania z CTLA-4 oceniano pod kątem obecności przeciwciał neutralizujących. Znaczną aktywność neutralizującą stwierdzono u 22 spośród 48 pacjentów, u których można był przeprowadzić badania. Potencjalne znaczenie kliniczne powstawania przeciwciał neutralizujących nie jest znane.

Ogólnie, nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a kliniczną odpowiedzią na leczenie lub występowaniem zdarzeń niepożądanych. Jednakże liczba pacjentów, u których powstały przeciwciała, była za mała dla dokonania ostatecznej oceny. Ponieważ wyniki badań immunogenności są specyficzne dla danego produktu, porównanie poziomów przeciwciał z danymi dla innych produktów jest niewłaściwe.

Immunogenność u osób dorosłych leczonych abataceptem podawanym podskórnie
W badaniu SC-I porównywano immunogenność abataceptu po podaniu podskórnym lub dożylnym za pomocą testu ELISA. W początkowym 6-miesięcznym okresie (krótkoterminowym) podwójnie zaślepionego leczenia ogólna częstość występowania reakcji immunologicznych na abatacept wynosiła 1,1% (8/725) w grupie podawania podskórnego oraz 2,3% (16/710) w grupie podawania dożylnego. Wskaźniki te są zgodne z wcześniejszymi doświadczeniami, nie stwierdzono także wpływu immunogenności na farmakokinetykę, bezpieczeństwo lub skuteczność.

Immunogenność abataceptu po długookresowym podawaniu drogą podskórną oceniano przy użyciu nowej metody elektrochemiluminescencji (ECL). Porównanie częstości występowania reakcji określonej przy użyciu różnych testów nie jest właściwe, zaś test ECL opracowano w celu uzyskania większej czułości i tolerancji leku w porównaniu z wykorzystywanym wcześniej testem ELISA. Łączna częstość występowania reakcji immunologicznych na abatacept w teście ECL z przynajmniej jedną próbką z wynikiem dodatnim w połączonych okresach krótkoterminowym i długoterminowym wynosiła 15,7% (215/1369) w trakcie leczenia abataceptem z ekspozycją trwającą średnio 48,8 miesięcy oraz 17,3% (194/1121) po zakończeniu leczenia (>21 dni aż do 168 dni po otrzymaniu ostatniej dawki). Częstość występowania skorygowana o wartość ekspozycji (w przeliczeniu na 100 osobolat) pozostawała niezmieniona w trakcie leczenia.

Zgodnie z wcześniejszymi doświadczeniami, oznaczane miana i utrzymywanie się odpowiedzi ze strony przeciwciał były zazwyczaj niskie i nie zwiększały się w trakcie dalszego podawania leku (wynik serododatni podczas 2 kolejnych wizyt uzyskano u 6,8% pacjentów), jak też nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy rozwojem przeciwciał i odpowiedzią kliniczną, zdarzeniami niepożądanymi lub parametrami farmakokinetycznymi.

W badaniu SC-III stwierdzono zbliżone wartości immunogenności u pacjentów w trakcie leczenia w grupie z abataceptem + MTX oraz grupie z abataceptem w monoterapii (odpowiednio 2,9% (3/103) oraz 5,0% (5/101)) w trakcie 12-miesięcznego okresu z podwójnym zaślepieniem. Tak jak w badaniu SC-I nie stwierdzono wpływu immunogenności na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność.

Immunogenność i bezpieczeństwo abataceptu po odstawieniu i ponownym rozpoczęciu leczenia
W ramach programu badań oceniających podskórne podawanie leku przeprowadzono badanie oceniające wpływ odstawienia (na trzy miesiące) i ponownego rozpoczęcia leczenia podskórnego abataceptem na immunogenność. Po odstawieniu leczenia podskórnego abataceptem wzrost częstości występowania reakcji immunogennych był zgodny z zaobserwowanym po odstawieniu abataceptu podawanego dożylnie. Po ponownym rozpoczęciu leczenia nie zaobserwowano żadnych reakcji na wstrzyknięcie ani żadnych innych problemów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, u których przerwano leczenie podskórne na okres do 3 miesięcy, w porównaniu z pacjentami, u których nadal kontynuowano leczenie podskórne, niezależnie od tego, czy leczenie to wprowadzono z zastosowaniem dożylnej dawki nasycającej, czy też bez takiej dawki. Bezpieczeństwo zaobserwowane w grupie leczonej, w której ponownie rozpoczęto leczenie bez dożylnej dawki nasycającej, również było zgodne z obserwacjami poczynionymi w innych badaniach.

W badaniu SC-III podwyższone wartości immunogenności zaobserwowano u uczestników badanych w ciągu 6-miesięcznego okresu całkowitego odstawienia leku w grupie z abataceptem + MTX oraz abataceptem w monoterapii (odpowiednio 37,7% [29/77] oraz 44,1% [27/59]) z ogólnie niską odpowiedzią (mianem) przeciwciał. Nie wykryto żadnego wpływu klinicznego tych odpowiedzi ze strony przeciwciał i nie stwierdzono zagrożeń dla bezpieczeństwa przy ponownym rozpoczęciu leczenia abataceptem.

Reakcje związane ze wstrzyknięciem u pacjentów dorosłych leczonych abataceptem podawanym podskórnie
W badaniu SC-I porównywano bezpieczeństwo abataceptu, w tym reakcje w miejscu wstrzyknięcia, po podaniu podskórnym lub dożylnym. Ogólna częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 2,6% (19/736) w grupie podskórnego podawania abataceptu oraz 2,5% (18/721) w grupie podskórnego podawania placebo (dożylnego podawania abataceptu). Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia opisano jako łagodne lub umiarkowane (krwiak, świąd lub rumień)

i zazwyczaj nie wymagały one przerwania leczenia. W skumulowanym okresie badania, w którym uwzględniono wszystkich pacjentów leczonych abataceptem w 7 badaniach oceniających podskórne podawanie, częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wyniosła 4,6% (116/2 538), a wskaźnik zapadalności wynosił 1,32 na 100 pacjentolat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu otrzymywano zgłoszenia dotyczące występowania ogólnoustrojowych reakcji związanych ze wstrzyknięciem po zastosowaniu produktu ORENCIA w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Informacja dotycząca bezpieczeństwa w odniesieniu do klasy farmakologicznej
Abatacept jest pierwszym selektywnym modulatorem kostymulacji. Informacja dotycząca względnego bezpieczeństwa stosowania, w badaniach klinicznych, wobec infliksymabu jest przedstawiona w punkcie 5.1.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w łuszczycowym zapaleniu stawów

Przeprowadzono dwa badania kliniczne kontrolowane placebo, dotyczące stosowania abataceptu u chorych z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów (341 pacjentów leczonych abataceptem, 253 otrzymujących placebo) (patrz punkt 5.1). Podczas 24-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo w większym badaniu PsA-II odsetek pacjentów, u których występowały działania niepożądane, był podobny w grupie abataceptu i w grupie placebo (odpowiednio 15,5% i 11,4%). Podczas tego 24-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo w żadnej grupie leczenia nie stwierdzono działań niepożądanych, które występowałyby z częstością wynoszącą ≥ 2%. Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniach PsA-I i PsA-II był porównywalny i zgodny z profilem bezpieczeństwa w przypadku stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów (Tabela 2).

Dzieci i młodzież

Abatacept oceniano u pacjentów z wielostawowym MIZS w 2 badaniach klinicznych (badanie pJIA sc. będące w toku i badanie pJIA iv.). Badanie pJIA sc. obejmowało 46 pacjentów w wieku od 2 do 5 lat i 173 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. W badaniu pJIA iv. uczestniczyło 190 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. W ciągu pierwszego 4-miesięcznego okresu prowadzonego metodą próby otwartej profil bezpieczeństwa u 409 pacjentów z wielostawowym MIZS był podobny do profilu w populacji z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z następującymi wyjątkami u pacjentów z wielostawowym MIZS:

- Częste działania niepożądane: gorączka
- Niezbyt częste działania niepożądane: krwiomocz, zapalenie ucha (środkowego i zewnętrznego).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia
Zakażenia były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów z wielostawowym MIZS. Rodzaje zakażeń były podobne do tych powszechnie obserwowanych w populacjach dzieci i młodzieży leczonych ambulatoryjnie. Podczas pierwszego 4-miesięcznego okresu leczenia z zastosowaniem abataceptu podawanego dożylnie i podskórnie u 409 pacjentów z wielostawowym MIZS najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (3,7% pacjentów) i zakażenie górnych dróg oddechowych (2,9% pacjentów). W trakcie 4-miesięcznego leczenia początkowego abataceptem odnotowano dwa poważne zakażenia (ospa wietrzna i posocznica).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
W grupie 219 pacjentów z wielostawowym MIZS leczonych abataceptem podawanym podskórnie w ciągu pierwszych 4 miesięcy częstość występowania miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 4,6% (10/219), najczęściej zgłaszanymi miejscowymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia były ból i krwiak. Nie odnotowano uogólnionych reakcji nadwrażliwości.

Immunogenność u pacjentów z wielostawowym MIZS leczonych abataceptem podawanym podskórnie
Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko całej cząsteczce abataceptu lub części CTLA-4 abataceptu oceniano metodą ECL u pacjentów z wielostawowym MIZS po wielokrotnym podaniu abataceptu podskórnie. Ogółem 6,9% (15/218) pacjentów (połączone grupy) miało dodatnią odpowiedź immunogenną w stosunku do wartości wyjściowej w okresie skumulowanym, obejmującym 4-miesięczny krótkoterminowy okres leczenia, 20-miesięczny okres przedłużenia leczenia i 6-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia abataceptem. W grupie wiekowej od 6 do 17 lat ogólny odsetek seropozytywności w okresie skumulowanym, obejmującym okres obserwacji po zakończeniu leczenia abataceptem, wyniósł 4,7% (8/172): 2,3% (4/172) podczas leczenia i 13,6% (6/44) po zakończeniu stosowania abataceptu (≥ 28 dni po ostatniej dawce). W grupie wiekowej od 2 do 5 lat ogólny odsetek seropozytywności w okresie skumulowanym, obejmującym okres obserwacji po zakończeniu leczenia abataceptem, wyniósł 15,2% (7/46): 10,9% (5/46) podczas leczenia i 37,5% (3/8) po zakończeniu stosowania abataceptu (≥ 28 dni po ostatniej dawce).

Ogólnie przeciwciała przeciwko abataceptowi utrzymywały się przez krótki okres czasu i miały niskie miano. Wydaje się, iż brak leczenia towarzyszącego metotreksatem nie ma związku z występowaniem wyższego odsetka seropozytywności. Znaczenie większej częstości występowania w grupie wiekowej od 2 do 5 lat jest nieznane, biorąc pod uwagę różnicę w wielkości próby. Obecność przeciwciał nie była związana z występowaniem działań niepożądanych bądź też ze zmianami w skuteczności lub wielkości stężeń abataceptu w surowicy w żadnej z grup.

Okres stanowiący przedłużenie badania głównego
W okresie stanowiącym przedłużenie badań pJIA (20 miesięcy w przypadku badania pJIA sc. będącego w toku i 5 lat w przypadku badania pJIA iv.) profil bezpieczeństwa u pacjentów z wielostawowym MIZS w wieku od 6 do 17 lat był podobny do tego, który obserwowano u dorosłych. U jednego pacjenta rozpoznano stwardnienie rozsiane w przedłużeniu badania pJIA iv. W okresie 20-miesięcznego przedłużenia badania pJIA sc., w grupie wiekowej od 2 do 5 lat, zgłoszono jedno ciężkie działanie niepożądane, którym było zakażenie (ropień kończyny).

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów w grupie wiekowej od 2 do 5 lat z wielostawowym MIZS były ograniczone, jednak dostępne dane nie wskazują na żadne nowe zagrożenia w populacji młodszych pacjentów pediatrycznych. W 24-miesięcznym skumulowanym okresie badania pJIA sc. (4-miesięczny okres krótkoterminowy i 20-miesięczny okres przedłużenia) zaobserwowano większą częstość zakażeń w grupie wiekowej od 2 do 5 lat (87,0%) w porównaniu do obserwowanej w grupie wiekowej od 6 do 17 lat (68,2%). Było to w głównej mierze spowodowane niecięższymi zakażeniami górnych dróg oddechowych w grupie wiekowej od 2 do 5 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Podanie dożylne dawek do 50 mg/kg mc. nie powodowało widocznego działania toksycznego. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta, czy nie występują subiektywne i obiektywne objawy działań niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, leki selektywnie hamujące układ odpornościowy, kod ATC: L04AA24

Abatacept jest białkiem fuzyjnym, składającym się z domeny pozakomórkowej ludzkiego antygenu CLTA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), połączonej ze zmodyfikowanym fragmentem Fc immunoglobuliny ludzkiej G1 (IgG1). Abatacept jest produkowany w technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Mechanizm działania

Abatacept wybiórczo moduluje kluczowy sygnał kostymulujący, konieczny dla pełnej aktywacji limfocytów T, wykazujących ekspresję CD28. Do pełnej aktywacji limfocytów T niezbędne są dwa sygnały płynące z komórek prezentujących antygen: rozpoznanie specyficznego antygenu przez receptor komórki T (sygnał 1) oraz drugiego sygnału kostymulującego. Główna droga kostymulacji obejmuje połączenie cząsteczek CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen z receptorem CD28 na limfocytach T (sygnał 2). Abatacept wybiórczo hamuje tę drogę kostymulacji, poprzez specyficzne wiązanie z CD80 i CD86. Wyniki badań wskazują, że abatacept wpływa silniej na odpowiedź limfocytów T, niestykających się dotąd z żadnym bodźcem, niż na odpowiedź limfocytów T pamięci.

Badania *in vitro* wykonane na modelach zwierzęcych wykazały, że abatacept moduluje zależną od limfocytów T odpowiedź humoralną i zapalną. *In vitro,* abatacept osłabia aktywację ludzkich limfocytów T, określaną jako zmniejszenie szybkości proliferacji i wytwarzania cytokiny. Abatacept zmniejsza antygenowo-swoistą produkcję TNFα, interferonu-γ i interleukiny-2 przez limfocyty T.

Działanie farmakodynamiczne

Pod wpływem stosowania abataceptu obserwowano, zależne od dawki, zmniejszenie osoczowego stężenia rozpuszczalnego receptora interleukiny-2, będącego markerem aktywacji limfocytów T; osoczowej interleukiny-6, będącej produktem aktywowanych makrofagów błony maziowej oraz synowiocytów fibroblastycznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów; czynnika reumatoidalnego, autoprzeciwciała wytwarzanego przez komórki krwi; oraz białka C-reaktywnego, substratu ostrej fazy procesu zapalnego. Ponadto stwierdzono zmniejszenie zawartości metaloproteinazy-3 macierzy międzykomórkowej w surowicy, która wywołuje destrukcję chrząstki oraz przebudowę tkanek. Stwierdzono także zmniejszenie stężenia TNFα w surowicy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu podawanego dożylnie oceniano w randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo z podwójnie zaślepioną próbą, u pacjentów dorosłych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, rozpoznanym według kryteriów American College of Rheumatology (ACR). Do badań I., II., III., V. i VI. włączano pacjentów zgłaszających tkliwość co najmniej 12 stawów oraz obrzęk co najmniej 10 stawów w momencie randomizacji. W badaniu IV. nie określono konkretnej liczby tkliwych bądź obrzękniętych stawów. Badanie SC-I było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, podwójnie pozorowanym badaniem mającym na celu potwierdzenie co najmniej równoważności metod leczenia, z udziałem pacjentów stratyfikowanych według masy ciała (< 60 kg, od 60 do 100 kg, > 100 kg), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu podawanego podskórnie i dożylnie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), otrzymujących podstawowe leczenie metotreksatem (MTX), u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na MTX (MTX-IR).

W badaniach I., II. i V. oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu w porównaniu z placebo, u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem, którzy kontynuowali przyjmowanie metotreksatu w stałej dawce. Dodatkowo, w badaniu V. analizowano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność abataceptu lub infliksymabu w porównaniu z placebo. W badaniu III. skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu oceniano u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inhibitory TNF, u których inhibitory TNF zostały odstawione przed randomizacją; stosowanie innych leków z grupy DMARDs było dozwolone. W badaniu IV. oceniano głównie bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, wymagających dodatkowej interwencji, oprócz aktualnie stosowanej terapii z zastosowaniem niebiologicznych i (lub) biologicznych leków z grupy DMARDs; kontynuowano podawanie wszystkich leków z grupy DMARDs stosowanych w czasie włączenia do badania. W badaniu VI. oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu u pacjentów z wczesną nadżerkową postacią reumatoidalnego zapalenia stawów (czas trwania choroby ≤ 2 lat), którzy nie otrzymywali wcześniej metotreksatu i u których stwierdzono obecność czynnika reumatoidalnego (RF, ang. Rheumatoid Factor) i (lub) przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowemu peptydowi 2 (Anti-CCP2, ang. anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2), którzy zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej abatacept i metotreksat lub metotreksat i placebo. Celem badania SC-I było wykazanie nie mniejszej skuteczności oraz porównywalności bezpieczeństwa abataceptu podawanego podskórnie w porównaniu z podaniem dożylnym u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym aktywnym RZS, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na MTX. W badaniu SC-II oceniano względną skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu i adalimumabu, w obu przypadkach podawanych podskórnie bez dożylnej dawki początkowej i w połączeniu z podstawowym leczeniem MTX, u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią aktywnego RZS i niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie MTX. W badaniu SC-III abatacept podawany podskórnie oceniono w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii i porównano z monoterapią metotreksatem w indukowaniu remisji po 12 miesiącach leczenia oraz możliwym podtrzymywaniu remisji bez stosowania leków po całkowitym odstawieniu leków u pacjentów dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem, z wysoce czynnym, wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni wynik w skali DAS28-CRP wynosił 5,4; średni czas trwania objawów mniej niż 6,7 miesiąca) ze złymi czynnikami rokowniczymi dla szybko postępującej choroby (np. przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi [anty-CCP dodatnie] mierzone testem anty-CCP2 i (lub) czynnik reumatoidalny dodatni [RF+], wyjściowe nadżerki stawowe).

W badaniu I. pacjenci podlegali randomizacji do grupy otrzymującej abatacept w dawce 2 lub 10 mg/kg mc. bądź placebo, przez okres 12 miesięcy. W badaniach II., III., IV. i VI. pacjenci podlegali randomizacji do grupy stosującej stałą dawkę około 10 mg/kg mc. abataceptu lub placebo przez okres 12 (badania II., IV. i VI.) lub 6 miesięcy (badanie III.). Dawka abataceptu wynosiła 500 mg dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 60 kg, 750 mg dla pacjentów o masie ciała od 60 do 100 kg, oraz 1 000 mg dla pacjentów z masą ciała większą niż 100 kg. W badaniu SC-I abatacept podawano pacjentom podskórnie po podaniu pojedynczej dożylnej dawki początkowej abataceptu, a następnie co tydzień. Pacjenci nadal przyjmowali aktualnie przepisaną dawkę MTX od dnia randomizacji. W badaniu V. pacjenci podlegali randomizacji do grupy otrzymującej tę samą, stałą dawkę abataceptu lub 3 mg/kg mc. infliksymabu bądź placebo przez 6 miesięcy. Badanie V. kontynuowano przez dodatkowe 6 miesięcy, wyłącznie w grupach stosujących abatacept lub infliksymab.

W badaniach I., II., III., IV., V., VI., SC-I, SC-II i SC-III oceniono odpowiednio 339, 638, 389, 1441, 431, 509 1371, 646 i 351 dorosłych pacjentów.

Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź wg ACR
Odsetek pacjentów leczonych abataceptem, spełniających kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20, 50, i 70 w badaniu II. (pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem), badaniu III. (pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF), badaniu VI. (pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej metotreksatu) oraz badaniu SC I (abatacept podawany podskórnie) przedstawiono w Tabeli 3.

U pacjentów leczonych abataceptem w badaniach II. i III. istotną statystycznie poprawę odpowiedzi ACR 20, wobec placebo obserwowano po podaniu pierwszej dawki (dzień 15.), poprawa ta utrzymywała się na istotnym poziomie przez cały okres prowadzenia badań. W badaniu VI. zaobserwowano w 29. dniu badania statystycznie istotną poprawę odpowiedzi ACR 20 u pacjentów otrzymujących abatacept plus metotreksat w porównaniu do pacjentów otrzymujących metotreksat plus placebo, która utrzymywała się przez cały czas trwania badania. W badaniu II., u 43% pacjentów, u których nie osiągnięto odpowiedzi ACR 20 po 6 miesiącach, stwierdzono odpowiedź ACR 20 po okresie 12 miesięcy.

W badaniu SC-I abatacept podawany podskórnie okazał się co najmniej równoważny abataceptowi podawanemu w infuzji dożylnej pod względem odpowiedzi ACR 20 podczas leczenia trwającego do 6 miesięcy. U pacjentów leczonych abataceptem podawanym podskórnie uzyskano również podobne odsetki odpowiedzi ACR 50 i 70, jak u pacjentów otrzymujących abatacept dożylnie po 6 miesiącach.

Nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi klinicznej pomiędzy abataceptem podawanym podskórnie i podawanym dożylnie we wszystkich 3 grupach w odniesieniu do masy ciała. W SC-I, wskaźniki odpowiedzi ACR 20 w dniu 169. na abatacept podawany podskórnie i dożylnie wynosiły odpowiednio 78,3% (472/603 SC) i 76,0% (456/600 IV) u pacjentów w wieku < 65 lat, w porównaniu do 61,1% (55/90 SC) i 74,4% (58/78 IV) u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Tabela 3: Odpowiedzi kliniczne w badaniach kontrolowanych

	Odsetek pacjentów							
	Podanie dożylne						**Podanie podskórne**	
	Pacjenci nieotrzymujący wcześniej metotreksatu		**Niewystarczająca odpowiedź na metotreksat (MTX)**		**Niewystarczająca odpowiedź na inhibitora TNF**		**Niewystarczająca odpowiedź na metotreksat (MTX)**	
	Badanie VI		**Badanie II**		**Badanie III**		**Badanie SC-I**	
Współczynnik odpowiedzi	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Placebo +DMARDs[b] n = 133	Abatacept[f] SC+MTX n = 693	Abatacept[f] IV+MTX n = 678
ACR 20								
Dzień 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Miesiąc 3	64%[††]	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Miesiąc 6	75%[†]	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%[§]	76%
Miesiąc 12	76%[‡]	62%	73%***	40%	nie dotyczy[d]	nie dotyczy[d]	nie dotyczy	nie dotyczy
ACR 50								
Miesiąc 3	40%[‡]	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Miesiąc 6	53%[‡]	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Miesiąc 12	57%[‡]	42%	48%***	18%	nie dotyczy[d]	nie dotyczy[d]	nie dotyczy	nie dotyczy

	Odsetek pacjentów							
	Podanie dożylne						Podanie podskórne	
	Pacjenci nieotrzymujący wcześniej metotreksatu		Niewystarczająca odpowiedź na metotreksat (MTX)		Niewystarczająca odpowiedź na inhibitora TNF		Niewystarczająca odpowiedź na metotreksat (MTX)	
	Badanie VI		Badanie II		Badanie III		Badanie SC-I	
Współczynnik odpowiedzi	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Placebo +DMARDs[b] n = 133	Abatacept[f] SC+MTX n = 693	Abatacept[f] IV+MTX n = 678
ACR 70								
Miesiąc 3	19%[†]	10%	13%***	3%	6%[††]	1%	13%	16%
Miesiąc 6	32%[†]	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Miesiąc 12	43%[‡]	27%	29%***	6%	nie dotyczy[d]	nie dotyczy[d]	nie dotyczy	nie dotyczy
Znacząca odpowiedź kliniczna[c]	27%[‡]	12%	14%***	2%	nie dotyczy[d]	nie dotyczy[d]	nie dotyczy	nie dotyczy
DAS28-CRP remisja[e]								
Miesiąc 6	28%[‡]	15%	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	24%[§§]	25%
Miesiąc 12	41%[‡]	23%	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

* p < 0,05; abatacept vs. placebo.
** p < 0,01; abatacept vs. placebo.
*** p < 0,001; abatacept vs. placebo.
[†] p < 0,01, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
[‡] p < 0,001, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
[††] p < 0,05; abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
[§] 95% CI: -4,2; 4,8 (w oparciu o wcześniej określony margines nie mniejszej skuteczności określony jako -7,5%)
[§§] Dane ITT są przedstawione w tabeli
[a] Stała dawka wynosząca około 10 mg/kg mc. (patrz punkt 4.2).
[b] Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej spośród następujących leków z grupy DMARDs: metotreksat, chlorochina/hydroksychlorochina, sulfasalazyna, leflunomid, azatiopryna, sole złota i anakinra.
[c] Znacząca odpowiedź kliniczna jest definiowana jako osiągnięcie odpowiedzi ACR 70 przez okres kolejnych 6 miesięcy.
[d] Po 6 miesiącach pacjenci otrzymywali możliwość uczestnictwa w badaniu otwartym.
[e] DAS28-CRP remisja zdefiniowana jako wynik DAS28-CRP < 2,6
[f] Dane na podstawie protokołu są przedstawione w tabeli. Dla ITT; odpowiednio n = 736, 721 dla abataceptu podawanego podskórnie (SC) oraz dożylnie (IV)

W badaniach otwartych, będących przedłużeniem badań I., II., III., VI. i SC-I trwałą i nieprzerwaną odpowiedź ACR 20, 50, i 70 obserwowano przez okres odpowiednio 7 lat, 5 lat, 5 lat, 2 lata i 5 lat leczenia abataceptem. W badaniu I. odpowiedzi ACR oceniano przez okres 7 lat u 43 pacjentów, obserwowano 72% odpowiedzi ACR 20, 58% odpowiedzi ACR 50 i 44% odpowiedzi ACR 70. W badaniu II. odpowiedzi ACR oceniano przez okres 5 lat u 270 pacjentów, obserwowano 84% odpowiedzi ACR 20, 61% odpowiedzi ACR 50 i 40% odpowiedzi ACR 70. W badaniu III. odpowiedzi ACR oceniano przez okres 5 lat u 91 pacjentów, obserwowano 74% odpowiedzi ACR 20, 51% odpowiedzi ACR 50 i 23% odpowiedzi ACR 70. W badaniu VI, odpowiedzi ACR oceniano przez okres 2 lat u 232, obserwowano 85% odpowiedzi ACR 20, 74% odpowiedzi ACR 50 i 54% odpowiedzi ACR 70. W badaniu SC-I, odpowiedzi ACR oceniano przez okres 5 lat, obserwowano

85% (356/421) odpowiedzi ACR 20, 66% (277/423) odpowiedzi ACR 50 i 45% (191/425) odpowiedzi ACR 70.

U chorych leczonych abataceptem, obserwowano większą poprawę niż u stosujących placebo, w zakresie innych wskaźników aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nie ujętych w kryteriach odpowiedzi ACR, takich jak sztywność poranna.

Odpowiedź wg DAS28
Aktywność procesu chorobowego była również oceniana przy użyciu wskaźnika aktywności choroby (ang. Disease Activity Score 28 - DAS28). Stwierdzono istotną poprawę wskaźnika DAS w badaniach II., III., V i VI. w porównaniu do placebo lub komparatora.

W badaniu VI., które obejmowało tylko pacjentów dorosłych, znacząco wyższy odsetek pacjentów otrzymujących abatacept plus metotreksat (41%) osiągnął remisję wyrażoną spadkiem wskaźnika aktywności choroby DAS28 (CRP) (wynik < 2,6 punktu) w porównaniu do grupy otrzymującej metotreksat plus placebo (23%) w 1. roku trwania badania. Odpowiedź po upływie 1. roku w grupie otrzymującej abatacept utrzymywała się w 2. roku badania.

Badanie V.: abatacept lub infliksymab wobec placebo
Przeprowadzono randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności abataceptu podawanego dożylnie lub infliksymabu w porównaniu do placebo u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem (badanie V.). Podstawowym punktem końcowym była średnia zmiana aktywności procesu chorobowego u pacjentów leczonych abataceptem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, po 6 miesiącach, a następnie ocena bezpieczeństwa stosowania i skuteczności abataceptu i infliksymabu po 12 miesiącach w warunkach podwójnie ślepej próby. Po 6 miesiącach obserwowano większą poprawę (p > 0,001) wg wskaźnika DAS28 po podaniu abataceptu lub infliksimabu niż placebo w części badania kontrolowanej placebo; wyniki w grupach stosujących abatacept i infliksymab były podobne. Odpowiedzi na leczenie oceniane wg ACR w badaniu V., były zgodne z wynikami wg DAS28. Dalszą poprawę obserwowano po 12 miesiącach stosowania abataceptu. Po 6 miesiącach częstość występowania infekcji jako zdarzeń niepożądanych wynosiła 48,1% (75), 52,1% (86) i 51,8% (57), a częstość występowania poważnych infekcji jako zdarzeń niepożądanych 1,3% (2), 4,2% (7) i 2,7% (3), odpowiednio w grupie otrzymującej abatacept, infliksymab i placebo. Po 12 miesiącach częstość występowania infekcji jako zdarzeń niepożądanych wynosiła 59,6% (93) i 68,5% (113), a częstość występowania poważnych infekcji jako zdarzeń niepożądanych wynosiła 1,9% (3) i 8,5% (14), odpowiednio w grupie otrzymującej abatacept i infliksymab. W fazie otwartej badania przeprowadzono ocenę skuteczności stosowania abataceptu u uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej abatacept oraz skuteczności odpowiedzi u uczestników otrzymujących uprzednio infliksymab. Zmniejszenie wyniku wg DAS28 w dniu 365 (-3,06) w porównaniu do wartości wyjściowej utrzymywało się do dnia 729 (-3,34) u pacjentów otrzymujących abatacept. Zmniejszenie średniej wartości DAS28 w porównaniu do wartości wyjściowej u pacjentów, którzy przed abataceptem otrzymywali infliksymab wynosiło 3,29 w dniu 729 oraz 2,48 w dniu 365.

Badanie SC-II: abatacept wobec adalimumab
Przeprowadzono randomizowane, pojedynczo zaślepione (zaślepienie badacza) badanie mające na celu potwierdzenie co najmniej równoważności metod leczenia, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność abataceptu podawanego raz w tygodniu, podskórnie bez dożylnej dawki początkowej abataceptu w porównaniu z adalimumabem podawanym co drugi tydzień, podskórnie, w obu przypadkach w połączeniu z podstawowym leczeniem MTX u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat (badanie SC-II). Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu wykazał co najmniej równoważność (przy określonym z góry marginesie 12%) odpowiedzi ACR 20 po 12 miesiącach leczenia, przy wyniku 64,8% (206/318) w grupie abataceptu podawanego podskórnie oraz 63,4% (208/328) w grupie adalimumabu podawanego podskórnie; różnica między metodami leczenia wyniosła 1,8% [95% przedział ufności (CI): -5,6, 9,2], przy porównywalnych odpowiedziach w okresie 24 miesięcy. Odpowiednie wartości ACR 20 po 24 miesiącach wynosiły 59,7% (190/318) w grupie abataceptu podawanego podskórnie oraz 60,1% (197/328) w grupie adalimumabu podawanego podskórnie. Odpowiednie wartości ACR 50 i ACR 70 po 12 miesiącach i 24 miesiącach

były spójne i podobne dla abataceptu i adalimumabu. Skorygowane średnie zmiany wyniku oceny DAS28-CRP (błąd standardowy; SE ang. standard error) w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiły -2,35 (SE 0,08) [95% CI: -2,51, -2,19] i -2,33 (SE 0,08) [95% CI: 2,50, -2,17] odpowiednio w grupie abataceptu podawanego podskórnie i grupie adalimumabu po 24 miesiącach, z podobnymi zmianami zachodzącymi w czasie.

Po 24 miesiącach wynik DAS 28 < 2,6 osiągnięto u 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] pacjentów w grupie abataceptu oraz u 53,3% (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] pacjentów w grupie adalimumabu. Poprawa w stosunku do wartości wyjściowej mierzona na podstawie wskaźnika HAQ-DI po 24 miesiącach i później także były podobne w grupach abataceptu podawanego podskórnie i adalimumabu podawanego podskórnie.

Po jednym roku i dwóch latach przeprowadzono oceny bezpieczeństwa oraz uszkodzeń strukturalnych. Ogólny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych był podobny w obu grupach w okresie 24 miesięcy. Po 24 miesiącach działania niepożądane zaobserwowano u 41,5% (132/318) pacjentów leczonych abataceptem oraz u 50% (164/328) pacjentów leczonych adalimumabem. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 3,5% (11/318) oraz u 6,1% (20/328) pacjentów z odpowiednich grup. Po 24 miesiącach leczenie przerwało 20,8% (66/318) pacjentów w grupie abataceptu oraz 25,3% (83/328) pacjentów w grupie adalimumabu.
W badaniu SC-II ciężkie zakażenia zaobserwowano u 3,8% (12/318) pacjentów leczonych abataceptem podawanym podskórnie raz na tydzień (choć żadne z niech nie doprowadziło do przerwania leczenia) oraz u 5,8% (19/328) pacjentów otrzymujących adalimumab podawany podskórnie co drugi tydzień, co doprowadziło do przerwania leczenia w 9 przypadkach w okresie 24 miesięcy.

Częstość występowania miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 3,8% (12/318) i 9,1% (30/328) po 12 miesiącach (p = 0,006) oraz 4,1% (13/318) i 10,4% (34/328) po 24 miesiącach odpowiednio w grupach abataceptu podawanego podskórnie i adalimumabu podawanego podskórnie. W ponad 2-letnim okresie badania zaburzenia autoimmunologiczne o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (np. łuszczyca, zespół Raynauda, rumień guzowaty) wystąpiły u 3,8% (12/318) pacjentów leczonych abataceptem podawanym podskórnie oraz u 1,5% (5/328) pacjentów leczonych adalimumabem podawanym podskórnie.

Badanie SC-III: Indukcja remisji u pacjentów z RZS nieleczonych wcześniej metotreksatem
W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniono abatacept podawany podskórnie w skojarzeniu z metotreksatem (abatacept + MTX), monoterapię abataceptem podawanym podskórnie lub monoterapię metotreksatem (grupa MTX) w indukowaniu remisji po 12 miesiącach leczenia oraz podtrzymywaniu remisji bez stosowania leków po całkowitym odstawieniu leków u pacjentów dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem, z wysoce czynnym, wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów i złymi czynnikami rokowniczymi. Całkowite odstawienie leku prowadziło do utraty remisji (nawrót czynnej choroby) we wszystkich trzech badanych grupach (abatacept z metotreksatem, abatacept lub metotreksat w monoterapii) u większości pacjentów (Tabela 4).

Tabela 4: Współczynnik remisji na zakończenie etapu leczenia oraz po odstawieniu leku w badaniu SC-III

Liczba pacjentów	Abatacept podskórnie + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept podskórnie n = 116
Odsetek zrandomizowanych pacjentów z indukcją remisji po 12 miesiącach leczenia			
DAS28-Remisja[a]	60,9%	45,2%	42,5%
Iloraz szans (95% CI) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	nie dotyczy	0,92 (0,55; 1,57)
Wartość P	0,010	nie dotyczy	nie dotyczy
SDAI Remisja kliniczna[b]	42,0%	25,0%	29,3%
Szacunek różnicy (95% CI) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	nie dotyczy	4,31 (-7,98; 16,61)
Remisja kliniczna Boole'a	37,0%	22,4%	26,7%
Szacunek różnicy (95% CI) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	nie dotyczy	4,31 (-7,62; 16,24)
Odsetek zrandomizowanych pacjentów w remisji w 12 miesiącu i w 18 miesiącu (6 miesięcy całkowitego odstawienia leków)			
DAS28-Remisja [a]	14,8%	7,8%	12,4%
Iloraz szans (95% CI) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	nie dotyczy	2,04 (0,81; 5,14)
Wartość P	0,045	nie dotyczy	nie dotyczy

[a] Remisja wg skali DAS28 (DAS28-CRP < 2,6)
[b] Kryterium SDAI (SDAI ≤ 3,3)

W badaniu SC-III profile bezpieczeństwa trzech badanych grup (abatacept + MTX, monoterapia abataceptem, MTX) były generalnie podobne. W ciągu 12-miesięcznego leczenia działania niepożądane zgłaszano odpowiednio u 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) i 44,0% (51/116), zaś ciężkie działania niepożądane u 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) i 0,9% (1/116) pacjentów leczonych w tych trzech grupach. Ciężkie infekcje zgłaszano u 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) i 0% (0/116) pacjentów.

Odpowiedź na leczenie na podstawie badań radiograficznych

W badaniach II., VI i SC-II oceniano radiologicznie cechy uszkodzenia struktury stawów przez okres dwóch lat. Wyniki były mierzone za pomocą TSS (ang. Total Sharp Score) w modyfikacji Genanta oraz jego składowych: ocena nadżerek chrząstki stawowej i stopnia zwężenia szpary stawowej (JSN).

W badaniu II. mediana wyjściowego wyniku w skali TSS wynosiła 31,7 u pacjentów leczonych abataceptem oraz 33,4 u pacjentów przyjmujących placebo. Abatacept/metotreksat powodowały zmniejszenie stopnia postępu strukturalnego uszkodzenia stawów w porównaniu do działania placebo/metotreksatu po 12 miesiącach leczenia, jak przedstawiono w Tabeli 5. Stopień postępu strukturalnego uszkodzenia stawów po 2 latach był istotnie mniejszy niż obserwowany po 1. roku u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej abatacept ($p < 0,0001$). Wszyscy uczestnicy badania z podwójnie ślepą próbą, którzy po upływie 1. roku kontynuowali udział otwartym rozszerzeniu badania, otrzymywali abatacept, a przez 5 lat prowadzono radiologiczną ocenę progresji choroby. Otrzymane dane analizowano w oparciu o średnią zmianę wyniku całkowitego w stosunku do wyniku uzyskanego podczas poprzedniej wizyty rocznej. Średnia zmiana wynosiła odpowiednio 0,41 oraz 0,74 od roku 1 do roku 2 (n = 290, 130), 0,37 oraz 0,68 od roku 2 do roku 3 (n = 293, 130), 0,34 oraz 0,43 od roku 3 do roku 4 (n = 290, 128). W przypadku pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy otrzymującej abatacept plus MTX oraz placebo plus MTX, średnia zmiana wynosiła odpowiednio 0,26 oraz 0,29 (n = 233, 114) od roku 4 do roku 5.

Tabela 5: Średnie zmiany radiograficzne po 12 miesiącach w badaniu II.

Parametr	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	Wartość P[a]
Całkowity wskaźnik Sharp (TSS)	1,21	2,32	0,012
Ocena nadżerek chrząstki stawowej	0,63	1,14	0,029
Wynik w skali JSN	0,58	1,18	0,009

[a] Na podstawie analizy nieparametrycznej.

W badaniu VI. średnia zmiana wyniku według skali TSS po upływie 12 miesięcy była znacząco mniejsza u pacjentów otrzymujących abatacept plus metotreksat w porównaniu do pacjentów otrzymujących metotreksat plus placebo. W 12. miesiącu badania u 61% (148/242) pacjentów otrzymujących abatacept plus metotreksat oraz u 53% (128/242) pacjentów otrzymujących metotreksat plus placebo nie zaobserwowano progresji choroby (TSS ≤ 0). Nasilenie zmian strukturalnych było słabiej wyrażone u pacjentów otrzymujących nieprzerwanie abatacept plus metotreksat (przez 24 miesiące) w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali początkowo metotreksat plus placebo (przez 12 miesięcy), a następnie przyjmowali abatacept plus metotreksat przez kolejne 12 miesięcy. Wśród pacjentów, którzy kontynuowali udział w 12-miesięcznym otwartym rozszerzeniu badania nie obserwowano progresji choroby u 59% (125/213) pacjentów otrzymujących nieprzerwanie abatacept plus metotreksat oraz u 48% (92/192) pacjentów, którzy otrzymywali początkowo metotreksat, a następnie zostali przydzieleni do grupy otrzymującej terapię skojarzoną z abataceptem.

W badaniu SC-II oceniano radiologicznie cechy uszkodzenia struktury stawów i wyrażano jako zmianę wartości wyjściowej według skali mTSS w modyfikacji van der Heijde oraz jego składowych. Podobne zahamowanie zaobserwowano w obu grupach leczonych w okresie do 24 miesięcy (mTSS (średnia ± odchylenie standardowe [SD] = 0,89 ± 4,13 vs. 1,13 ± 8,66), ocena nadżerek chrząstki stawowej (0,41 ± 2,57 vs. 0,41 ± 5,04) oraz ocena stopnia zwężenia szpary stawowej (JSN) (0,48 ± 2,18 vs. 0,72 ± 3,81) odpowiednio w grupach abataceptu (n = 257) i adalimumabu (n = 260).

W badaniu SC-III strukturalne uszkodzenia stawów oceniano przy użyciu MRI. W grupie leczonej abataceptem + MTX stwierdzono mniejszą progresję uszkodzeń strukturalnych niż w grupie leczonej MTX, co odzwierciedlała średnia różnica w leczeniu między grupami abatacept + MTX vs MTX (Tabela 6).

Tabela 6: Ocena strukturalna i zapalna MRI w badaniu SC-III

Średnia różnica w leczeniu między abataceptem podawanym podskórnie + MTX vs. MTX w 12 miesiącu (95% CI)*	
Punktacja nadżerek MRI	-1,22 (-2,20; -0,25)
Punktacja zapalenia kości/obrzęku tkanki kostnej MRI	-1,43 (-2,68; -0,18)
Punktacja zapalenia błony maziowej MRI	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 dla abataceptu podawanego podskórnie + MTX; n = 116 dla MTX

Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny sprawności fizycznej

Poprawa sprawności fizycznej była oceniana na podstawie Wskaźnika Niepełnosprawności Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia HAQ-DI (ang. Health Assessment Questionnaire Disability

Index) w badaniach II., III., IV., V. i VI., oraz zmodyfikowanego wskaźnika HAQ-DI w badaniu I. W badaniu SC-I poprawa w stosunku do wartości wyjściowej mierzona na podstawie wskaźnika HAQ-DI w 6. miesiącu i później była podobna dla podania podskórnego oraz dożylnego. Wyniki badań II., III. i VI. zostały przedstawione w Tabeli 7.

Tabela 7: Poprawa sprawności fizycznej w badaniach kontrolowanych

	Pacjenci nieotrzymujący wcześniej metotreksatu		**Niewystarczająca odpowiedź na metotreksat**		**Niewystarczająca odpowiedź na inhibitora TNF**	
	Badanie VI		**Badanie II**		**Badanie III**	
Wskaźnik niepełnosprawności HAQ[c]	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +DMARDs[b]	Placebo +DMARDs[b]
Wartość wyjściowa (Średnia)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Średnia poprawa w odniesieniu do wartości wyjściowej						
Miesiąc 6	0,85 (n = 250)	0,68 (n = 249)	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
Miesiąc 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	nie dotyczy[e]	nie dotyczy[e]
Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą[d]						
Miesiąc 6	72%[†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Miesiąc 12	72%[†]	62%	64%***	39%	nie dotyczy[e]	nie dotyczy[e]

*** $p < 0,001$, abatacept vs. placebo.
[†] $p < 0,05$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
[a] Stała dawka wynosząca około 10 mg/kg mc. (patrz punkt 4.2).
[b] Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej spośród następujących leków z grupy DMARDs: metotreksat, chlorochina/hydroksychlorochina, sulfasalazyna, leflunomid, azatiopryna, sole złota i anakinra.
[c] Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia; 0 = najlepsze, 3 = najgorsze; 20 pytań; 8 kategorii: ubieranie się i dbałość o wygląd, wstawanie, spożywanie posiłków, chodzenie, higiena, podnoszenie, chwytanie i zajęcia codzienne.
[d] Redukcja punktacji HAQ-DI o ≥ 0,3 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej.
[e] Po 6 miesiącach pacjenci otrzymywali możliwość uczestnictwa w badaniu otwartym.

W badaniu II., wśród pacjentów z istotną klinicznie poprawą, stwierdzaną po 12 miesiącach, u 88% obserwowano utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie po 18 miesiącach, a u 85% po 24 miesiącach. Podczas okresów badań I., II. i III. i VI prowadzonych metodą otwartą, poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się odpowiednio przez 7 lat, 5 lat, 5 lat i 2 lata.

W badaniu SC-III odsetek uczestników z odpowiedzią w kwestionariuszu HAQ jako miarą klinicznie znaczącej poprawy sprawności fizycznej (obniżenie względem wartości wyjściowych w punktacji HAQ-D1 o > 0,3) był wyższy w grupie z abataceptem + MTX niż w grupie z MTX w 12 miesiącu (odpowiednio 65,5% vs. 44,0%; różnica w leczeniu w porównaniu z grupą MTX wyniosła 21,6% [95% CI: 8,3; 34,9]).

Wyniki związane z oceną ogólnego stanu zdrowia oraz jakości życia

Jakość życia związana ze stanem zdrowia była oceniana przy użyciu kwestionariusza SF-36, po okresie 6 miesięcy w badaniach I., II. i III. oraz po 12 miesiącach w badaniach I. i II. W tych badaniach, klinicznie i statystycznie istotną poprawę obserwowano w grupie stosującej abatacept, w porównaniu z grupą placebo, w zakresie wszystkich 8 komponentów kwestionariusza SF-36 (4 komponenty fizyczne: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia związane ze zdrowiem fizycznym, odczuwanie bólu, ogólny stan zdrowia; oraz 4 komponenty psychiczne: życiowy potencjał energetyczny, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia związane z funkcjonowaniem emocjonalnym, samopoczucie emocjonalne), jak również w Podsumowaniu Komponentów Fizycznych (PCS, ang. Physical Component Summary) oraz Podsumowaniu Komponentów Psychicznych (MCS, ang. Mental Component Summary). W badaniu VI, po upływie 12 miesięcy obserwowano poprawę kliniczną w grupie otrzymującej abatacept plus metotreksat w porównaniu z grupą otrzymującą metotreksat plus placebo, w oparciu o wynik kwestionariuszy PCS i MCS, a poprawa ta utrzymywała się przez 2 lata.

Badanie VII: Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu abatacept u pacjentów, którzy otrzymali terapię abataceptem po okresie wypłukiwania uprzednio stosowanego inhibitora TNF, lub którzy otrzymali terapię abataceptem bez okresu wypłukiwania

Badanie otwarte oceniające bezpieczeństwo abataceptu podawanego dożylnie (z jednoczesnym stosowaniem niebiologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby - DMARDs) zostało przeprowadzone z udziałem pacjentów z aktywną postacią RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF (okres wypłukiwania przez co najmniej 2 miesiące; n = 449) lub trwające do momentu włączenia do badania leczenie inhibitorem TNF (bez okresu wypłukiwania w leczeniu; n = 597) (badanie VII). Pierwszorzędowe punkty końcowe - częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs), poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs), rezygnacja z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ciągu 6 miesięcy trwania badania, jak również częstość występowania poważnych infekcji były porównywalne u pacjentów z grupy, w której zastosowano okres wypłukiwania oraz u pacjentów, którzy otrzymali terapię abataceptem bez okresu wypłukiwania uprzednio stosowanego inhibitora TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo u dorosłych z łuszczycowym zapaleniem stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo z podwójnie zaślepioną próbą (badania PsA-I i PsA-II), u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i starszych. U pacjentów występowało czynne ŁZS (≥ 3 obrzęknietych stawów oraz ≥ 3 tkliwych stawów) pomimo wcześniejszego stosowania leków z grupy DMARD oraz jedna kwalifikująca łuszczycowa zmiana skórna o średnicy co najmniej 2 cm.

W badaniu PsA-I 170 pacjentów otrzymywało placebo lub abatacept dożylnie (IV) w 1., 15. i 29. dniu, a następnie co 28 dni przez okres 24 tygodni z zachowaniem podwójnego zaślepienia, po czym podawano im abatacept dożylnie bez zaślepienia w dawce 10 mg/kg mc. co 28 dni. Pacjentów poddano randomizacji do grupy otrzymującej placebo lub abatacept w dawce 3 mg/kg mc., 10 mg/kg mc. lub w dwóch dawkach 30 mg/kg mc., a następnie w dawce 10 mg/kg mc., przez okres 24 tygodni bez zmiany leczenia, po czym abatacept stosowano bez zaślepienia w dawce 10 mg/kg mc. dożylnie co miesiąc. W czasie badania pacjenci mogli jednocześnie stosować ustalone dawki metotreksatu, małe dawki kortykosteroidów (równoważne ≤ 10 mg prednizonu) i (lub) leki z grupy NLPZ.

W badaniu PsA-II 424 pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do grupy placebo lub grupy abataceptu stosowanego w dawce 125 mg podskórnie co tydzień z zachowaniem podwójnego zaślepienia, bez dawki nasycającej, przez 24 tygodnie, a następnie podawano im abatacept bez zaślepienia w dawce 125 mg podskórnie co tydzień. W czasie badania pacjenci mogli jednocześnie stosować ustalone dawki metotreksatu, sulfasalazyny, leflunomidu, hydroksychlorochiny, małe dawki kortykosteroidów (równoważne ≤ 10 mg prednizonu) i (lub) leki z grupy NLPZ. U pacjentów, u których do 16. tygodnia nie osiągnięto przynajmniej 20-procentowej poprawy pod względem liczby

obrzękniętych i tkliwych stawów w porównaniu ze stanem wyjściowym, rozpoczęto leczenie abataceptem bez zaślepienia w dawce 125 mg podskórnie co tydzień.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu PsA-I i PsA-II był odsetek pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź ACR 20 w 24. tygodniu (169. dzień).

Odpowiedź kliniczna

Objawy podmiotowe i przedmiotowe
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 20, 50 lub 70 w zalecanej dawce abataceptu w badaniu PsA-I (10 mg/kg mc. dożylnie) i PsA-II (125 mg podskórnie) przedstawiono poniżej w Tabeli 8.

Tabela 8: Odsetek pacjentów z odpowiedziami ACR w 24. tygodniu w badaniach PsA-I i PsA-II

	PsA-I[a]			**PsA-II[b,c]**		
	Abatacept 10 mg/kg mc. IV N = 40	**Placebo N = 42**	**Szacunkowa różnica (95% CI)**	**Abatacept 125 mg SC N = 213**	**Placebo N = 211**	**Szacunkowa różnica (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)

* $p < 0,05$ vs placebo, wartości p nie były oceniane dla ACR 50 i ACR 70.
[a] 37% pacjentów leczono wcześniej inhibitorem TNF.
[b] 61% pacjentów leczono wcześniej inhibitorem TNF.
[c] Pacjenci, u których poprawa pod względem liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w 16. tygodniu wynosiła mniej niż 20%, spełniali kryteria zmiany leczenia i uznawano, że nie wystąpiła u nich odpowiedź na leczenie.

Biorąc pod uwagę całą populację badaną, w 24. tygodniu odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na poziomie ACR 20 był znacznie większy po leczeniu abataceptem w dawce 10 mg/kg mc. dożylnie w badaniu PsA-I lub w dawce 125 mg podawanej podskórnie w badaniu PsA-II w porównaniu do placebo. W obu badaniach więcej przypadków z odpowiedzią ACR 20 obserwowano w grupie abataceptu w porównaniu do placebo, niezależnie od wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF. W mniejszym badaniu PsA-I u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem TNF odpowiedź ACR 20 zaobserwowano u 55,6% otrzymujących abatacept w dawce 10 mg/kg mc. dożylnie i u 20,0% pacjentów otrzymujących placebo a u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem TNF wartości te wynosiły odpowiednio 30,8% i 16,7%. W badaniu PsA-II u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem TNF odpowiedź ACR 20 zaobserwowano u 44,0% pacjentów otrzymujących abatacept w dawce 125 mg podskórnie i u 22,2% pacjentów otrzymujących placebo (21,9 [8,3; 35,6], szacunkowa różnica [95% CI]) a u pacjentów leczonych wczesniej inhibitorem TNF wartości te wynosiły odpowiednio 36,4% i 22,3% (14,0 [3,3; 24,8], szacunkowa różnica [95% CI]).

W badaniu PsA-II większy odsetek odpowiedzi ACR 20 obserwowano w przypadku abataceptu stosowanego w dawce 125 mg podskórnie niż w przypadku placebo, niezależnie od jednoczesnego leczenia niebiologicznymi lekami z grupy DMARD. U pacjentów, którzy nie stosowali niebiologicznych DMARD, odpowiedź ACR 20 zaobserwowano u 27,3% osób otrzymujących abatacept w dawce 125 mg podskórnie i u 12,1% pacjentów otrzymujących placebo (15,15 [1,83; 28,47], szacunkowa różnica [95% CI]) a u pacjentów leczonych wcześniej niebiologicznymi lekami z grupy DMARD wartości te wynosiły odpowiednio 44,9% i 26,9% (18,00 [7,20; 28,81], szacunkowa różnica [95% CI]). W badaniach PsA-I i PsA-II odpowiedzi kliniczne utrzymywały się lub obserwowano dalszą poprawę w okresie do jednego roku.

Odpowiedź strukturalna

W badaniu PsA-II odsetek pacjentów bez progresji w ocenie radiograficznej (zmiana w stosunku do poziomu wyjściowego ≤ 0) według całkowitego wyniku w skali Sharpa w modyfikacji van der Heijde dla ŁZS w badaniu Rtg w 24. tygodniu był większy w przypadku stosowania abataceptu w dawce 125 mg podskórnie (42,7%) niż w przypadku placebo (32,7%) (10,0 [1,0; 19,1] szacunkowa różnica [95% CI]).

Odpowiedź w zakresie sprawności fizycznej

W badaniu PsA-I odsetek pacjentów ze zmniejszeniem względem wartości wyjściowych w punktacji HAQ-D1 o ≥ 0,30 wynosił 45,0% w przypadku abataceptu stosowanego dożylnie i 19,0% w przypadku placebo (26,1 [6,8; 45,5], szacunkowa różnica [95% CI]) w 24. tygodniu. W badaniu PsA-II odsetek pacjentów ze zmniejszeniem względem wartości wyjściowych w punktacji HAQ-D1 przynajmniej o ≥ 0,35 wynosił 31,0% w przypadku abataceptu i 23,7% w przypadku placebo (7,2 [-1,1; 15,6], szacunkowa różnica [95% CI]). Poprawa wskaźnika HAQ-DI utrzymywała się lub wzrastała w okresie do 1 roku podczas kontynuacji leczenia abataceptem w obu badaniach (PsA-I i PsA-II).

Nie zaobserwowano istotnych zmian w skali PASI w 24-tygodniowym okresie leczenia abataceptem z zachowaniem podwójnie ślepej próby. Pacjenci włączani do tych dwóch badań dotyczących ŁZS cierpieli na łuszczycę o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, a mediana wyniku w skali PASI wynosiła u nich 8,6 w badaniu PsA-I oraz 4,5 w badaniu PsA-II. W badaniu PsA-I odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na poziomie PASI 50 wynosił 28,6% w przypadku abataceptu i 14,3% w przypadku placebo (14,3 [-15,3; 43,9], szacunkowa różnica [95% CI]) a odsetek pacjentów osiągających wynik PASI 75 wynosił 14,3% w grupie abataceptu i 4,8% w grupie placebo (9,5 [-13,0; 32,0], szacunkowa różnica [95% CI]). W badaniu PsA-II odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na poziomie PASI 50 wynosił 26,7% w przypadku abataceptu i 19,6% w przypadku placebo (7,3 [-2,2; 16,7], szacunkowa różnica [95% CI]) a odsetek pacjentów osiągających wynik PASI 75 wynosił 16,4% w grupie abataceptu i 10,1% w grupie placebo (6,4 [-1,3; 14,1], szacunkowa różnica [95% CI]).

Dzieci i młodzież z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Podanie podskórne

Skuteczność abataceptu podawanego podskórnie dzieciom w wieku od 2 do 17 lat określono na podstawie farmakokinetycznego narażenia oraz danych o skuteczności podawania postaci dożylnej abataceptu pacjentom z wielostawowym MIZS oraz podawania podskórnie abataceptu dorosłym pacjentom z RZS, jak również w oparciu o dane z badania klinicznego będącego w toku. W badaniu tym abatacept podawano dzieciom i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat (46 pacjentów w grupie wiekowej od 2 do 5 lat i 173 pacjentów w grupie wiekowej od 6 do 17 lat) z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem aktywnego wielostawowego MIZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję co najmniej jednego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby (DMARD), z uwzględnieniem leków biologicznych. Bezpieczeństwo i skuteczność abataceptu podawanego podskórnie oceniano w otwartym badaniu jednoramiennym, w którym pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło minimalne stężenie w stanie stacjonarnym (c_{min}) po 4 miesiącach leczenia (okres krótkoterminowy) w grupie wiekowej w wieku 6 do 17 lat. Pacjenci kontynuowali leczenie abataceptem w prowadzonym metodą otwartej próby przedłużeniu badania głównego, w którym oceniano długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność przez dodatkowy okres 20 miesięcy.

Na początku badania 79% z 219 pacjentów włączonych i leczonych w badaniu przyjmowało metotreksat (średnia dawka w momencie włączenia do badania wynosiła 12,3 mg/m^2 pc./tydzień), zaś 21% pacjentów otrzymywało abatacept w monoterapii. Spośród 219 pacjentów, którzy przystąpili do badania, 56 (25,6%) było wcześniej leczonych biologicznym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (w tym inhibitory TNF i tocilizumab).

Pacjenci włączeni do badania charakteryzowali się średnią wieku 10,6 lat oraz średnim czasem trwania choroby wynoszącym 2,4 lata. Mieli aktywną postać choroby ze średnią wyjściową liczbą 11,8 zajętych stawów oraz średnią liczbą 10,3 stawów z ograniczeniem ruchomości, posiadali podwyższone średnie poziomy białka C-reaktywnego (CRP) wynoszące 1,24 mg/dl w stanie wyjściowym.

Spośród 219 pacjentów poddanych leczeniu 205 ukończyło okres krótkotrwały i 200 przystąpiło do toczącego się okresu długotrwałego, stanowiącego przedłużenie badania głównego. W grupie wiekowej od 2 do 5 lat 39 (84,8%) pacjentów ukończył 2-letni okres leczenia. W grupie wiekowej od 6 do 17 lat 132 (76.3%) pacjentów ukończyło 2-letni okres leczenia.

Wskaźniki odpowiedzi na zakończenie narażenia krótkotrwałego przestawia Tabela 9:

Tabela 9: Odsetek (%) pacjentów z wielostawowym MIZS spełniających kryteria ACRP dla odpowiedzi lub choroby nieaktywnej na zakończenie okresu krótkotrwałego (4 miesiące)

	Wiek 2 do 17 lat
	n = 219
ACRP30	84,5%
ACRP50	75,3%
ACRP70	57,1%
ACRP90	34,7%
ACRP100	20,1%
Nieaktywna faza choroby*	34,2%

* Brak zajętych stawów, ogólna ocena nasilenia choroby ≤ 10 mm i CRP ≤ 0,6 mg/dL.

Odpowiedzi ACRP i nieaktywna faza choroby utrzymywały się przez cały 2-letni okres.

Podanie dożylne
Do badania włączono dzieci oraz młodzież w wieku od 6 do 17 lat z aktywnym wielostawowym MIZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję innych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARDs). Bezpieczeństwo i skuteczność abataceptu stosowanego dożylnie oceniano w badaniu złożonym z trzech części. Okres A stanowił 4-miesięczną część doprowadzającą do badania głównego, zaprojektowaną w taki sposób, aby wywołać odpowiedź ACR Pedi 30. Pacjenci, którzy pod koniec okresu A osiągnęli co najmniej odpowiedź ACR Pedi 30 zostali zrandomizowani do fazy wycofania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby (okres B) i otrzymywali abatacept lub placebo przez okres 6 miesięcy lub do nasilenia wielostawowego MIZS zdefiniowanego dla celów badania. Z wyjątkiem pacjentów, którzy zaprzestali udziału z powodów bezpieczeństwa, wszystkim pacjentom po ukończeniu tej części badania, bądź też z nasileniem choroby w okresie B, lub też stanowiącym grupę osób nie odpowiadających na leczenie w okresie A zaproponowano udział w okresie C badania, części stanowiącej przedłużenie badania głównego prowadzonej metodą próby otwartej i służącej do oceny długotrwałego bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności.

W okresie A wszyscy pacjenci otrzymali abatacept w dawce 10 mg/kg masy ciała w 1., 15., 29., 57. i 85. dniu, a ocenę przeprowadzono w 113. dniu. W okresie A 74% pacjentów przyjmowało metotreksat (średnia dawka na początku badania wynosiła 13,2 mg/m^2 pc./tydzień), tak więc 26% pacjentów otrzymywało w okresie A abatacept w monoterapii. Spośród 190 pacjentów włączonych do badania 57 (30%) leczono wcześniej z zastosowaniem terapii inhibitorem TNF.

Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź ACR Pedi 30 pod koniec okresu A zostali zrandomizowani do okresu B stanowiącego fazę wycofania prowadzoną metodą podwójnie ślepej próby. W tym okresie otrzymywały abatacept lub placebo przez 6 miesięcy lub do wystąpienia nasilenia MIZS.
Nasilenie choroby zostało określone jako:

- ≥ 30% pogorszenie w zakresie 3 z 6 podstawowych zmiennych postaci wielostawowej MIZS
- ≥ 30% poprawa w zakresie nie więcej niż 1 z 6 podstawowych zmiennych postaci wielostawowej MIZS
- obecność ≥ 2 cm (z możliwością do 10 cm) pogorszenia w skali Physician lub Parent Global Assessment (Ogólna ocena lekarza/ Ogólna ocena rodzica), jeśli zostały one wykorzystane do zdefiniowania nasilenia choroby
- pogorszenie obecne w ≥ 2 stawach, jeśli do zdefiniowania nasilenia choroby wykorzystano liczbę zajętych stawów lub stawów z ograniczoną ruchomością

Pacjenci włączeni do badania charakteryzowali się średnią wieku 12,4 lat oraz średnią czasu trwania choroby na poziomie 4,4 lata. Mieli aktywną postać choroby ze średnią wyjściową liczbą 16 zajętych stawów oraz średnią liczbą 16 stawów z ograniczeniem ruchomości oraz podwyższone wartości białka C-reaktywnego (CRP) (średnia 3,2 mg/dl) oraz OB (średnia 32 mm/h). Na początku choroby występowały u nich następujące podtypy MIZS: postać kilkustawowa (16%); wielostawowa (64%; u 20% wszystkich przypadków stwierdzono obecność czynnika reumatoidalnego) oraz układowa (20%).

Spośród 190 włączonych do badania pacjentów 170 ukończyło okres A, 65% (123/190) osiągnęło odpowiedź ACR Pedi 30, a 122 chorych zrandomizowano do okresu B. Odpowiedzi były podobne we wszystkich badanych podtypach wielostawowego MIZS oraz w grupie chorych stosujących lub też nie metotreksat. Spośród 133 (70%) pacjentów bez wcześniejszego leczenia inhibitorem TNF 101 (76%) osiągnęło przynajmniej odpowiedź ACR Pedi 30; w grupie 57 pacjentów przyjmujących wcześniej leczenie inhibitorem TNF 22 (39%) osiągnęło co najmniej odpowiedź ACR Pedi 30.

W okresie B czas mierzony do nasilenia się choroby u pacjentów zrandomizowanych i przyjmujących placebo był znacznie krótszy niż u pacjentów, którzy po randomizacji otrzymywali abatacept (pierwszorzędowy punkt końcowy, p = 0,0002; long-rank test). Znacznie więcej osób przyjmujących placebo miało nasilenie objawów choroby w okresie B badania (33/62; 53%) w porównaniu z pacjentami, u których utrzymano leczenie abataceptem (12/60; 20%; test chi-kwadrat p < 0,001). Ryzyko nasilenia objawów choroby w przypadku pacjentów kontynuujących przyjmowanie abataceptu było niższe o jedną trzecią niż w grupie osób otrzymujących placebo (szacowany wskaźnik ryzyka (HR) = 0,31; 95% CI 0,16, 0,59).

Większość pacjentów zrandomizowanych w okresie B zostało włączonych do okresu C badania (58/60 osób przyjmujących w okresie B abatacept; 59/62 osoby otrzymujące w okresie B placebo), jak i 36 z 47 pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w okresie A (n = całkowita liczba 153 pacjentów).

Wskaźniki odpowiedzi na zakończenie okresu A, okresu B oraz po 5 latach ekspozycji w okresie C podsumowano w Tabeli 10:

Tabela 10: Odsetek (%) pacjentów z wielostawowym MIZS z odpowiedziami ACR lub nieaktywną fazą choroby

	Koniec okresu A (dzień 113)	Koniec okresu B[a] (dzień 169)		Okres C[b] (dzień 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Grupa przyjmująca abatacept w okresie B	Grupa przyjmująca placebo w okresie B	Osoby, które nie uzyskały odpowiedzi w okresie 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
Nieak-tywna faza choroby	Brak oceny	31	10	52	33	31

[a] dzień 169 - analiza LOCF (Last Observation Carried Forward) dotycząca pacjentów leczonych w okresie C
[b] Zgodnie z obserwacją

W 1765 dniu badania (okres C) grupa uczestników obejmowała 33 z 58 osób przyjmujących abatacept w okresie B, 30 z 59 pacjentów otrzymujących placebo w okresie B oraz 13 z 36 pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie w okresie A badania. Średni czas trwania leczenia abataceptem w okresie C wyniósł 1815 dni (zakres od 57 – 2415 dni; prawie 61 miesięcy). Stu dwóch (67%) pacjentów uczestniczących w okresie C badania otrzymywało leczenie abataceptem co najmniej przez 1080 dni (~ 36 miesięcy). W okresie A badania wszyscy pacjenci otrzymali leczenie abataceptem przez co najmniej 4 miesiące w ramach próby otwartej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Reumatoidalne zapalenie stawów

Oszacowana średnia geometryczna (90% przedział ufności) biodostępności abataceptu po podaniu podskórnym w porównaniu z podaniem dożylnym wynosiła 78,6% (64,7%; 95,6%). Średnia (zakres) wartości C_{min} i C_{max} w stanie stacjonarnym po 85 dniach leczenia wynosiła odpowiednio 32,5 µg/ml (6,6 do 113,8 µg/ml) oraz 48,1 µg/ml (9,8 do 132,4 µg/ml). Średnie oszacowane wartości klirensu ustrojowego (0,28 ml/h/kg), objętość dystrybucji (0,11 l/kg) i okres półtrwania (14,3 dnia) były porównywalne dla podania podskórnego i dożylnego.

Przeprowadzono jedno badanie mające na celu określenie wpływu stosowania abataceptu w monoterapii na immunogenność po podaniu podskórnym bez dożylnej dawki początkowej. Gdy nie podano dożylnej dawki początkowej, średnie najniższe stężenie o wartości 12,6 µg/ml zaobserwowano po 2 tygodniach podawania leku. Zaobserwowana w czasie odpowiedź pod względem skuteczności w tym badaniu wydawała się zgodna z badaniami, w których stosowano dożylną dawkę nasycającą, jednak nie oceniano formalnie wpływu dożylnej dawki nasycającej na początek wystąpienia skuteczności.

Odpowiednio do danych po podaniu dożylnym, w farmakokinetycznych analizach populacyjnych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych abataceptem podawanym podskórnie stwierdzono zwiększanie klirensu abataceptu wraz ze wzrostem masy ciała. Wiek i płeć (jeżeli korygowano uwzględniając masę ciała) nie wpływały na pozorny klirens. Nie stwierdzono wpływu

jednocześnie stosowanego metotreksatu, leków z grupy NLPZ, kortykosteroidów i inhibitorów TNF na pozorny klirens abataceptu.

Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych

W badaniu PsA-I pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej dożylnie placebo lub abatacept stosowany w dawce 3 mg/kg mc. (3/3 mg/kg mc.), 10 mg/kg mc. (10/10 mg/kg mc.) lub w dwóch dawkach 30 mg/kg mc., po czym w dawce 10 mg/kg mc. (30/10 mg/kg mc.) w 1., 15. i 29. dniu, a następnie co 28 dni. W badaniu stężenie abataceptu w stanie stacjonarnym było zależne od dawki. Średnia geometryczna (CV%) c_{min} w 169. dniu wynosiła 7,8 µg/ml (56,3%) dla 3/3 mg/kg mc., 24,3 µg/ml (40,8%) dla 10/10 mg/kg mc. i 26,6 µg/ml (39,0%) dla 30/10 mg/kg.

W badaniu PsA-II przy podskórnym podawaniu abataceptu w dawce 125 mg co tydzień stan stacjonarny dla abataceptu osiągnięto w 57. dniu, a średnia geometryczna (CV%) c_{min} wynosiła od 22,3 (54,2%) do 25,6 (47,7%) µg/ml odpowiednio w 57. dniu i 169. dniu.

Zgodnie z wynikami zaobserwowanymi wcześniej u pacjentów z RZS, analizy farmakokinetyczne populacji dla abataceptu stosowanego u pacjentów z ŁZS ujawniły tendencję do zwiększania klirensu abataceptu (L/godz.) wraz ze zwiększeniem masy ciała.

Dzieci i młodzież z wielostawowym MIZS

Właściwości farmakokinetyczne abataceptu we wstrzyknięciu dożylnym badano u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat.

Stan stacjonarny osiągnięto do 85. dnia leczenia w schemacie podawania abataceptu podskórnie raz na tydzień w dawce zależnej od przedziału masy ciała. W schemacie tym w różnych przedziałach wagowych i grupach wiekowych uzyskano podobne wartości minimalne stężeń. Średnie wartości (na przedział) najniższych stężeń abataceptu w dniu 113. wyniosły 46,2 µg/ml (13,4 do 96,2 µg/ml), 48,0 µg/ml (22,4 do 122,1 µg/ml) oraz 38,5 µg/ml (9,3 do 73,2 µg/ml) u pediatrycznych pacjentów z wielostawowym MIZS odpowiednio w przedziałach masy ciała od 10 do < 25 kg, od 25 do < 50 kg oraz ≥ 50 kg.

Właściwości farmakokinetyczne abataceptu są podobne u dorosłych pacjentów z RZS i pediatrycznych pacjentów z wielostawowym MIZS, przy czym u pacjentów z MIZS występuje wyższa absorpcja po podaniu podskórnym. Biodostępność (F) po podaniu podskórnym zwiększyła się o 28%, a stała szybkości absorpcji (KA) była wyższa u pacjentów z wielostawowym MIZS niż u pacjentów z RZS.

Odpowiednio do danych po podaniu dożylnym, w farmakokinetycznych analizach populacyjnych u pacjentów z wielostawowym MIZS leczonych abataceptem podawanym podskórnie stwierdzono zwiększanie klirensu abataceptu wraz ze wzrostem masy ciała. Wiek i płeć (jeżeli korygowano uwzględniając masę ciała) nie wpływały na pozorny klirens. Nie stwierdzono wpływu leków towarzyszących, takich jak metotreksat, kortykosteroidy i NLPZ na klirens abataceptu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W wykonanej serii badań *in vitro* nie stwierdzono mutagenności ani klastogenności abataceptu. W badaniu karcynogenności u myszy, stwierdzono zwiększenie częstości występowania chłoniaków złośliwych oraz nowotworów sutka (u samic). Zwiększona częstość występowania chłoniaków i nowotworów sutka obserwowana u myszy narażonych na abatacept może być związana ze zmniejszoną kontrolą odpowiednio: wirusa mysiej białaczki oraz wirusa nowotworów sutka u myszy, w warunkach długotrwałej immunomodulacji. W trwającym jeden rok badaniu toksyczności u małp Cynomolgus, podawanie abataceptu nie było związane z istotnym działaniem toksycznym. Wśród przemijających działań farmakologicznych wymienić należy minimalne, przemijające obniżenie poziomu IgG w surowicy oraz minimalne do ciężkiego zmniejszenie ilości limfocytów w centrach rozrodczych w śledzionie i (lub) węzłach chłonnych. W czasie badania nie stwierdzono występowania

chłoniaków lub morfologicznych stanów przednowotworowych, pomimo obecności wirusa z rodzaju Lymphocryptovirus, znanego z wywoływania tego typu zmian u małp poddanych immunosupresji. Znaczenie tych wyników dla zastosowania klinicznego abataceptu jest nieznane.

U szczurów, abatacept nie wywierał niepożądanego działania na płodność samców ani samic. Badania wpływu abataceptu na rozwój zarodka i płodu wykonano u myszy, szczurów i królików, z zastosowaniem dawek od 20 do 30 razy większych niż stosowana u ludzi dawka 10 mg/kg mc. i nie stwierdzono niepożądanych działań u potomstwa. U szczurów i królików, ekspozycja na abatacept była do 29 razy większa w porównaniu do stosowanej u ludzi dawki 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC. Wykazano przenikanie abataceptu przez łożysko u szczurów i królików. W badaniach wpływu abataceptu na rozwój pre- i postnatalny u szczurów, nie stwierdzono występowania działań niepożądanych u potomstwa matek, które otrzymywały abatacept w dawkach do 45 mg/kg mc., co odpowiada 3-krotności dawki 10 mg/kg mc. stosowanej u ludzi, przeliczonej na podstawie wartości AUC. Po dawce 200 mg/kg mc., odpowiadającej 11-krotności ekspozycji u ludzi po dawce 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC, stwierdzono ograniczone zmiany funkcji immunologicznych (9-krotne zwiększenie średniej, zależnej od limfocytów T odpowiedzi humoralnej u młodych samic oraz zapalenie tarczycy u 1 młodej samicy, spośród 10 młodych samców i 10 młodych samic poddanych ocenie przy tej dawce).

Badania niekliniczne właściwe dla populacji dzieci i młodzieży

Badania na szczurach eksponowanych na abatacept pokazały nieprawidłowości w układzie immunologicznym, w tym małą częstość występowania zakażeń prowadzących do śmierci (młode szczury). Ponadto, zapalenie tarczycy i trzustki było często obserwowane zarówno młodych jak i dorosłych szczurów eksponowanych na abatacept. Młode szczury wydawały się być bardziej wrażliwe na limfatyczne zapalenie tarczycy. Badania na dorosłych myszach i małpach nie wykazały podobnych wyników. Jest prawdopodobne, że zwiększona podatność na infekcje oportunistyczne zaobserwowane u młodych szczurów jest związana z ekspozycją na abatacept przed rozwojem pamięci odpowiedzi immunologicznej. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Poloksamer 188
Diwodorofosforan sodu jednowodny
Disodu fosforan bezwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2˚C - 8˚C). Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

ORENCIA 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Ampułkostrzykawka (ze szkła typu 1) o pojemności 0,4 ml z automatycznym zabezpieczeniem igły i przedłużeniami kołnierza (biały tłok).
Opakowanie zawierające 4 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę.

ORENCIA 87,5 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Ampułkostrzykawka (ze szkła typu 1) o pojemności 0,7 ml z automatycznym zabezpieczeniem igły i przedłużeniami kołnierza (jasnoniebieski tłok).
Opakowanie zawierające 4 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę.

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Ampułkostrzykawka (ze szkła typu 1) o pojemności jednego ml z przedłużeniami kołnierza lub ampułkostrzykawka o pojemności jednego ml z automatycznym zabezpieczeniem igły i przedłużeniami kołnierza (pomarańczowy tłok).
Opakowania zawierające 1 lub 4 ampułkostrzykawki oraz opakowania złożone zawierające 12 ampułkostrzykawek (3 opakowania po 4 sztuki).
Opakowania zawierające 1, 3 lub 4 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę oraz opakowania złożone zawierające 12 ampułkostrzykawek z osłonką na igłę (3 opakowania po 4 sztuki).

Strzykawka ze szkła typu 1 jest wyposażona w powlekaną zatyczkę oraz stałą igłę ze stali nierdzewnej zabezpieczoną sztywną osłonką.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku. Po wyjęciu ampułkostrzykawki z lodówki należy odłożyć ją na 30 minut, aby osiągnęła temperaturę pokojową przed wykonaniem wstrzyknięcia produktu ORENCIA. Strzykawką nie należy wstrząsać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 maj 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 marca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.

Abatacept jest białkiem fuzyjnym, produkowanym w technologii rekombinacji DNA przez komórki jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) we wstrzykiwaczu (ClickJect).

Roztwór jest klarowny, bezbarwny do jasno żółtego o pH od 6,8 do 7,4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt ORENCIA, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w:
- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u pacjentów dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie, z zastosowaniem co najmniej jednego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksatu (MTX) lub inhibitora czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF).
- leczeniu wysoce czynnej i postępującej choroby u pacjentów dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem.

W trakcie leczenia abataceptem w skojarzeniu z metotreksatem wykazano zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów oraz poprawę sprawności fizycznej.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt ORENCIA, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniej zastosowany lek z grupy DMARD, w tym MTX oraz u których nie jest wymagane dodatkowe leczenie ogólnoustrojowe łuszczycowych zmian skórnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy specjalistów, doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Jeśli odpowiedź na abatacept nie występuje w ciągu 6 miesięcy leczenia, należy ponownie wziąć pod uwagę kontynuację leczenia (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Dorośli
Stosowanie produktu ORENCIA w postaci wstrzyknięcia podskórnego można rozpocząć z dożylną dawką początkową lub bez dożylnej dawki początkowej. Produkt ORENCIA w postaci wstrzyknięcia podskórnego należy podawać raz w tygodniu w dawce 125 mg we wstrzyknięciu podskórnym niezależnie od masy ciała (patrz punkt 5.1). Jeśli pojedyncza infuzja dożylna jest podawana w celu rozpoczęcia leczenia (dożylna dawka początkowa przed podaniem podskórnym), pierwszą dawkę 125 mg abataceptu we wstrzyknięciu podskórnym należy podać w ciągu doby od infuzji dożylnej, a następnie kontynuować leczenie z zastosowaniem dawki 125 mg abataceptu we wstrzyknięciu podskórnym raz na tydzień (w celu ustalenia dawkowania dożylnej dawki początkowej, patrz punkt 4.2 produktu ORENCIA, 250 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji).

Pacjenci, u których następuje zmiana leczenia z dożylnej terapii produktem ORENCIA na podanie podskórne powinni otrzymać pierwszą dawkę podskórną zamiast kolejnej zaplanowanej dawki dożylnej.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs - disease-modifying anti-rheumatics drugs), kortykosteroidami, salicylanami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub lekami przeciwbólowymi, nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Dorośli
Produkt ORENCIA należy podawać raz w tygodniu w dawce 125 mg we wstrzyknięciu podskórnym (SC), bez potrzeby podawania dożylnej (IV) dawki początkowej.
Pacjenci, u których następuje zmiana terapii produktem ORENCIA w postaci dożylnej na podanie podskórne powinni otrzymać pierwszą dawkę podskórną zamiast kolejnej zaplanowanej dawki dożylnej.

Pominięcie dawki
Jeżeli pacjent pominął wstrzyknięcie produktu ORENCIA, lecz upłynęło nie więcej niż trzy dni od zaplanowanej daty przyjęcia tego leku, wówczas należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie przyjął pominiętą dawkę, a następnie nadal stosował produkt zgodnie z ustalonym cotygodniowym schematem. Jeżeli od czasu zaplanowanego przyjęcia dawki upłynęło więcej niż trzy dni, wówczas należy poinstruować pacjenta, kiedy powinien przyjąć następną dawkę leku, na podstawie oceny medycznej (stanu pacjenta, statusu aktywności choroby itp.).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie prowadzono badań produktu ORENCIA w tych populacjach pacjentów. Nie jest możliwe określenie zalecanych dawek.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego ORENCIA w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu w podaniu podskórnym u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

ORENCIA proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dostępny jest dla dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz młodzieży do leczenia wielostawowego MIZS (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego ORENCIA proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji).

ORENCIA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce do podawania podskórnego dostępny jest dla dzieci w wieku 2 lat i starszych oraz młodzieży do leczenia wielostawowego MIZS (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego ORENCIA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

Sposób podawania

Do podania podskórnego.
Produkt ORENCIA jest przeznaczony do stosowania zgodnie z instrukcją fachowego personelu medycznego. Po właściwym przeszkoleniu zastosowania wstrzyknięcia podskórnego, pacjent może samodzielnie wykonać wstrzyknięcie produktu ORENCIA, jeśli lekarz lub fachowy personel medyczny podejmie taką decyzję.

Całą zawartość (1 ml) wstrzykiwacza należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Miejsca wstrzyknięcia należy zmieniać, nie należy nigdy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, gdzie skóra jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała.

Obszerne wskazówki dotyczące przygotowywania i podawania produktu ORENCIA we wstrzykiwaczu są przedstawione w ulotce dla pacjenta oraz w "Ważne instrukcje dotyczące stosowania". Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie i niekontrolowane zakażenia, takie jak posocznica oraz zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF (TNF, ang. Tumour Necrosis Factor)

Doświadczenie dotyczące skojarzonego stosowania abataceptu z inhibitorami TNF (patrz punkt 5.1) jest ograniczone. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów leczonych inhibitorami TNF w skojarzeniu z abataceptem w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami TNF oraz placebo, obserwowano zwiększenie całkowitej ilości zakażeń oraz ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się kojarzenia abataceptu z inhibitorami TNF.

W czasie zmiany leczenia inhibitorami TNF na leczenie produktem ORENCIA, pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy zakażenia (patrz punkt 5.1, badanie VII).

Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych, w trakcie których nie wymagano zastosowania u pacjentów terapii wstępnej w celu zapobiegania wystąpieniu reakcji alergicznych, reakcje alergiczne po podaniu abataceptu były zgłaszane niezbyt często (patrz punkt 4.8). Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne mogą wystąpić po pierwszej infuzji i mogą zagrażać życiu. Z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że zgłoszono przypadek śmiertelnej anafilaksji po podaniu pierwszej infuzji produktu ORENCIA. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej lub anafilaktycznej, należy natychmiast przerwać terapię produktem ORENCIA w postaci infuzji dożylnej lub wstrzyknięcia

podskórnego oraz wdrożyć odpowiednie leczenie, a stosowanie produktu ORENCIA należy przerwać na stałe (patrz punkt 4.8).

Wpływ na układ immunologiczny

Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym produkt ORENCIA, mogą wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym oraz mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie.

Jednoczesne podawanie produktu ORENCIA z biologicznymi środkami immunosupresyjnymi lub immunomodulacyjnymi może nasilać działania abataceptu na układ odpornościowy (patrz punkt 4.5).

Zakażenia
Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicę i zapalenie płuc, w czasie stosowania abataceptu (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zakażeń były zakończone zgonem. Liczne ciężkie zakażenia wystąpiły u pacjentów, u których stosowano jednocześnie leczenie immunosupresyjne, które, oprócz choroby podstawowej, mogło dodatkowo predysponować ich do zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem ORENCIA u pacjentów z czynnymi zakażeniami, do czasu uzyskania kontroli nad zakażeniem. Lekarze powinni zachować szczególną ostrożność w przypadku rozważania zastosowanie produktu ORENCIA u pacjentów z nawracającymi zakażeniami lub stanami mogącymi predysponować ich do zakażenia w wywiadzie. Pacjentów, u których podczas leczenia produktem ORENCIA wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać ścisłej obserwacji. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiego zakażenia, należy przerwać podawanie produktu ORENCIA.

W podstawowych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania gruźlicy; jednakże wszyscy pacjenci leczeni produktem ORENCIA mieli wykonane badania przesiewowe w kierunku gruźlicy. Bezpieczeństwo stosowania produktu ORENCIA u osób z gruźlicą utajoną jest nieznane. Obserwowano przypadki gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt ORENCIA (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia produktem ORENCIA, pacjentów należy poddać badaniom w kierunku występowania utajonej gruźlicy. Należy także brać pod uwagę dostępne wytyczne medyczne.

Leczenie przeciwreumatyczne wiąże się z uaktywnieniem wirusowego zapalenia wątroby typu B. Dlatego też, zgodnie z opublikowanymi wytycznymi, przed rozpoczęciem leczenia produktem ORENCIA, należy wykonać badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
Przypadki PML zgłaszano u pacjentów otrzymujących abatacept głównie w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia może prowadzić do zgonu i należy ją brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi, psychiatrycznymi i poznawczymi. Jeśli w trakcie leczenia produktem ORENCIA wystąpią objawy sugerujące PML, należy zaprzestać podawania leku i zastosować właściwe środki terapeutyczne.

Nowotwory złośliwe
W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych abataceptem oraz placebo wynosiła odpowiednio 1,2% oraz 0,9% (patrz punkt 4.8). Pacjentów z rozpoznanym nowotworem złośliwym nie włączano do tych badań klinicznych. W badaniach karcynogenności na myszach, stwierdzono zwiększenie częstości występowania chłoniaków i nowotworów piersi. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane (patrz punkt 5.3). Potencjalna rola abataceptu w rozwoju nowotworów złośliwych u ludzi, w tym chłoniaków, nie jest znana. Obserwowano przypadki nieczerniakowych nowotworów skóry u pacjentów otrzymujących produkt ORENCIA (patrz punkt 4.8). Okresowe badanie skóry jest zalecane u wszystkich pacjentów, a szczególnie u tych z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry.

Szczepienia
Pacjenci leczeni produktem ORENCIA mogą jednocześnie otrzymać szczepionki, za wyjątkiem tych, które zawierają żywe drobnoustroje. Nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje w czasie stosowania abataceptu lub w okresie 3 miesięcy od jego odstawienia. Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym abatacept, mogą osłabić skuteczność niektórych szczepień (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

404 pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w tym 67 pacjentów w wieku 75 lat i starszych, otrzymało abatacept dożylnie w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. 270 pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w tym 46 pacjentów w wieku 75 lat i starszych, otrzymało abatacept podskórnie w kontrolowanych badaniach klinicznych. Częstości występowania ciężkich zakażeń oraz nowotworów złośliwych, w stosunku do placebo, były większe wśród pacjentów w wieku powyżej 65 lat leczonych dożylnie abataceptem, niż u pacjentów poniżej 65 lat. Podobnie, częstości występowania ciężkich zakażeń oraz nowotworów złośliwych były większe wśród pacjentów w wieku powyżej 65 lat leczonych podskórnie abataceptem niż u pacjentów poniżej 65 lat. Ze względu na ogólnie większą częstość występowania zakażeń i nowotworów złośliwych u ludzi w wieku podeszłym, należy zachować ostrożność w trakcie leczenia osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

Procesy autoimmunizacyjne

Teoretycznie istnieje możliwość, że leczenie abataceptem może zwiększać ryzyko występowania procesów autoimmunizacyjnych u dorosłych, na przykład zaostrzenia stwardnienia rozsianego. W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, leczenie abataceptem nie prowadziło do zwiększonego wytwarzania autoprzeciwciał, takich jak przeciwciała przeciwjądrowe i anty-dsDNA, w porównaniu z placebo (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Pacjenci stosujący dietę ubogosodową

Ten produkt leczniczy zawiera 0,014 mmola sodu (0,322 mg) we wstrzykiwaczu, czyli w zasadzie uznaje się, że jest "wolny od sodu".

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Doświadczenie stosowania abataceptu w skojarzeniu z inhibitorami TNF (patrz punkt 5.1) jest ograniczone. Chociaż inhibitory TNF nie wpływały na klirens abataceptu, w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów otrzymujących w skojarzeniu inhibitory TNF i abatacept obserwowano większą ilość zakażeń oraz ciężkich zakażeń, niż u pacjentów leczonych tylko inhibitorami TNF. Z tego względu nie zaleca się leczenia skojarzonego abataceptem oraz inhibitorami TNF.

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi

Populacyjne analizy farmakokinetyczne nie wykazały wpływu metotreksatu, leków z grupy NLPZ i kortykosteroidów na klirens abateceptu (patrz punkt 5.2).

Nie stwierdzono poważnych problemów dotyczących bezpieczeństwa w czasie jednoczesnego stosowania abataceptu i sulfasalazyny, hydroksychlorochiny lub leflunomidu.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na układ odpornościowy oraz ze szczepieniami

Jednoczesne podawanie abataceptu z biologicznymi produktami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi może nasilać działanie abataceptu na układ odpornościowy. Brak wystarczających dowodów, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania i skuteczność abataceptu w skojarzeniu z anakinrą lub rytuksymabem (patrz punkt 4.4).

Szczepienia
Żywe szczepionki nie powinny być podawane jednocześnie z abataceptem lub w okresie 3 miesięcy po zakończeniu jego stosowania. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia zakażenia od osób otrzymujących żywe szczepionki, na pacjentów leczonych abataceptem. Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym abatacept, mogą osłabić skuteczność niektórych szczepień (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Badania eksploracyjne mające na celu ocenę wpływu abataceptu na odpowiedź ze strony przeciwciał na szczepienie w grupie zdrowych ochotników, a także na odpowiedź ze strony przeciwciał na szcepionki przeciw grypie oraz pneumokokową u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, sugerowały, że abatacept może osłabiać skuteczność odpowiedzi immunologicznej, jednak nie hamuje w sposób istotny statystycznie zdolności zdrowych pacjentów do rozwinięcia istotnej klinicznie lub korzystnej odpowiedzi immunologicznej.

Abatacept oceniano w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu obejmującym chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, którym podawano 23-walentną szczepionkę pneumokokową. Po szczepieniu chroniącym przed zakażeniami pneumokokowymi, 62 na 112 pacjentów leczonych abataceptem było w stanie rozwinąć wystarczającą odpowiedź immunologiczną w postaci co najmniej dwukrotnego zwiększenia miana przeciwciał w reakcji na podanie pneumokokowej szczepionki polisacharydowej.

Abatacept oceniano także w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu obejmującym chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, którym podawano triwalentną szczepionkę przeciw grypie sezonowej. Po szczepieniu chroniącym przed wirusem grypy, 73 ze 119 pacjentów leczonych abataceptem, którzy nie mieli ochronnego poziomu przeciwciał przy wartości wyjściowej, było w stanie rozwinąć wystarczającą odpowiedź immunologiczną w postaci co najmniej czterokrotnego zwiększenia miana przeciwciał w reakcji na podanie triwalentnej szczepionki przeciw grypie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i kobiety w wieku rozrodczym

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania abataceptu u kobiet w ciąży. W czasie nieklinicznych badań rozwoju zarodkowo-płodowego nie stwierdzono działań niepożądanych leku, podawanego w dawkach do 29 razy większych w porównaniu do stosowanej u ludzi dawki 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC. Ograniczone zmiany funkcji immunologicznych obserwowano u szczurów w badaniach dotyczących rozwoju pre- i postnatalnego, w przypadku stosowania dawek 11-krotnie większych od stosowanej u ludzi dawki 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować produktu ORENCIA w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia abataceptem.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki abataceptu.

Abatacept może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt urodzonych przez kobiety leczone abataceptem w okresie ciąży. W związku z tym, u tych niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko infekcji. Nie jest znane bezpieczeństwo podawania żywych szczepionek niemowlętom, które były

narażone na abatacept *in utero*. Nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom, które były narażone na abatacept *in utero,* przez 14 tygodni od ostatniej ekspozycji matki na abatacept w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Wykazano obecność abataceptu w mleku samic szczurów.

Nie wiadomo, czy abatacept jest wydzielany z mlekiem ludzkim.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Podczas leczenia produktem ORENCIA i do 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki abataceptu należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Nie prowadzono formalnych badań dotyczących potencjalnego wpływu abataceptu na płodność u ludzi.
Nie stwierdzono niepożądanych działań abataceptu na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W oparciu o mechanizm działania można oczekiwać, iż abatacept nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże u pacjentów leczonych produktem ORENCIA obserwowano wystąpienie zawrotów głowy oraz zmniejszenie ostrości widzenia, raportowanych odpowiednio jako częste i niezbyt częste działania niepożądane, zatem w przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Badania kliniczne dotyczące abataceptu, kontrolowane placebo, przeprowadzono u chorych z czynnym, reumatoidalnym zapaleniem stawów (2 653 pacjentów stosujących abatacept, 1 485 stosujących placebo).

W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, z zastosowaniem abataceptu, działania niepożądane zgłaszano u 49,4% pacjentów leczonych abataceptem oraz 45,8% pacjentów, u których stosowano placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥ 5%), wśród pacjentów leczonych abataceptem, były bóle głowy, nudności i zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie zatok). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych wynosił 3,0% dla chorych leczonych abataceptem oraz 2,0% dla pacjentów stosujących placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, obserwowane w badaniach klinicznych oraz wynikające z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, wymienione w Tabeli 1. przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania, z zastosowaniem następujących kategorii: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000). W obrębie każdej grupy, o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie tchawicy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz zapalenie zatok)
	Często	Zakażenie dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie oskrzeli), zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki (w tym opryszczka, opryszczka wargowa oraz półpasiec), zapalenie płuc, grypa
	Niezbyt często	Zakażenie zębów, grzybica paznokci, posocznica, zakażenia mięśniowo-szkieletowe, ropień skóry, odmiedniczkowe zapalenie nerek, katar, zakażenie ucha
	Rzadko	Gruźlica, bakteriemia, zakażenia żołądka i jelit, zapalenie narządów miednicy mniejszej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Rak podstawnokomórkowy, brodawczak skóry
	Rzadko	Chłoniak, złośliwy nowotwór płuc, rak płaskonabłonkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja, lęk, zaburzenia snu (w tym bezsenność)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy
	Niezbyt często	Migreny, parestezje
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie spojówek, zespół suchego oka, zmniejszenie ostrości wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca, tachykardia, bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, podwyższenie ciśnienia tętniczego
	Niezbyt często	Niedociśnienie, nagłe uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry twarzy, zapalenie naczyń, obniżenie ciśnienia tętniczego

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Niezbyt często	Kaszel Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, duszność, ucisk w gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Niezbyt często	Ból brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja, owrzodzenia jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wymioty Zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Nieprawidłowy wynik badań czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Niezbyt często	Wysypka (w tym zapalenie skóry) Zwiększona skłonność do powstawania siniaków, suchość skóry, łysienie, świąd, pokrzywka, łuszczyca, trądzik, rumień, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle stawów, bóle kończyn
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Brak miesiączki, obfite krwawienia miesięczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyt często	Zmęczenie, osłabienie, miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, uogólnione reakcje związane ze wstrzyknięciem* Objawy grypopodobne, zwiększenie masy ciała

*(np. świąd, uczucie ucisku w gardle, duszność)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia
W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących abataceptu, zakażenia o co najmniej prawdopodobnym związku z leczeniem zgłaszano u 22,7% pacjentów leczonych abataceptem, oraz 20,5% pacjentów, u których stosowano placebo.

U 1,5% pacjentów leczonych abataceptem i u 1,1% pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono ciężkie zakażenia o co najmniej prawdopodobnym związku z leczeniem. Rodzaj poważnych zakażeń był podobny w grupie leczonej abataceptem i w grupie placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych prowadzonych z podwójnie ślepą próbą częstość występowania (95% CI) poważnych zakażeń wynosiła 3,0 (2,3; 3,8) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów leczonych abataceptem i 2,3 (1,5; 3,3) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

W skumulowanym okresie w badaniach z udziałem 7 044 pacjentów leczonych abataceptem w okresie 20 510 pacjentolat, częstość występowania poważnych infekcji wynosiła 2,4 na okres 100 pacjentolat, a roczny wskaźnik zapadalności pozostawał na stałym poziomie.

Nowotwory złośliwe
W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, nowotwory złośliwe zgłaszano u 1,2% (31/2 653) pacjentów leczonych abataceptem oraz u 0,9% (14/1 485) pacjentów, u których stosowano placebo. Częstość występowania nowotworów złośliwych wynosiła 1,3 (0,9; 1,9) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów otrzymujących abatacept oraz 1,1 (0,6; 1,9) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

W skumulowanym okresie u 7 044 pacjentów leczonych abataceptem w okresie 21 011 pacjentolat (spośród których ponad 1 000 było leczonych abataceptem przez ponad 5 lat) częstość występowania nowotworów złośliwych wynosiła 1,2 (1,1; 1,4) na 100 pacjentolat, a w ujęciu rocznym wskaźniki zapadalności pozostawały na stałym poziomie.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo najczęściej zgłaszanym nowotworem złośliwym był rak skóry inny niż czerniak; 0,6 (0,3; 1,0) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów leczonych abataceptem i 0,4 (0,1; 0,9) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, a także 0,5 (0,4; 0,6) na 100 pacjentolat w skumulowanym okresie.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo najczęściej zgłaszanym rakiem narządów był rak płuc 0,17 (0,05; 0,43) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów leczonych abataceptem i 0 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, a także 0,12 (0,08; 0,17) na 100 pacjentolat w skumulowanym okresie. Najczęściej występującym nowotworem układu krwiotwórczego był chłoniak 0,04 (0; 0,24) na 100 pacjentolat w przypadku pacjentów leczonych abataceptem i 0 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, a także 0,06 (0,03; 0,1) na 100 pacjentolat w skumulowanym okresie.

Badania rejestrowe przeprowadzone w Danii i Szwecji wskazywały na większe ryzyko raka skóry innego niż czerniak u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych abataceptem w porównaniu z innymi lekami z grupy DMARD. W Danii standaryzowane wskaźniki zachorowalności (ang. *incidence rate*, IR) na raka podstawnokomórkowego (ang. *basal cell carcinoma*, BCC) i raka płaskonabłonkowego (ang. *squamous cell carcinoma,* SCC) u pacjentów leczonych abataceptem (n = 1 280) wynosiły 0,86 na 100 pacjentolat (95% CI 0,66–1,11) oraz 0,21 na 100 pacjentolat (95% CI 0,12–0,36), a skorygowane względem wieku, płci i wywiadu lekarskiego wskaźniki ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dla BCC i SCC u pacjentów leczonych abataceptem wynosiły 1,49 (95% CI 1,07–2,09) oraz 2,49 (1,26–4,91) w porównaniu z celowanymi lekami z grupy DMARD (n = 9 256). W danych ze Szwecji IR u pacjentów leczonych abataceptem (n = 5 052) wynosiły 1,13 na 100 pacjentolat (95% CI 1,01–1,26) oraz 0,38 na 100 pacjentolat (95% CI 0,32–0,46) dla BCC i SCC, a odpowiadające im skorygowane HR wynosiły 1,11 (95% CI 0,98–1,25) i 1,61 (95% CI 1,29–1,99) u pacjentów leczonych abataceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi biologicznymi/celowanymi lekami z grupy DMARD (n = 43 096). Pacjenci leczeni abataceptem zazwyczaj wykazywali cięższy przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów i większe obciążenie chorobami współistniejącymi na początku badania. W tych danych z rejestrów nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia innych nowotworów złośliwych.

Działania niepożądane u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)
W Badaniu IV 37 pacjentów z POChP było leczonych abataceptem podawanym dożylnie, a u 17 stosowano placebo. Działania niepożądane stwierdzano częściej u pacjentów z POChP leczonych abataceptem, niż u tych, u których stosowano placebo (odpowiednio 51,4% vs. 47,1%). Zaburzenia oddechowe występowały częściej u pacjentów leczonych abataceptem niż u przyjmujących placebo (odpowiednio 10,8% vs. 5,9%); obejmowały one zaostrzenie POChP oraz duszność. U pacjentów z POChP ciężkie działanie niepożądane stwierdzono u większego odsetka pacjentów leczonych abataceptem, niż otrzymujących placebo (5,4% vs. 0%), obejmowały one zaostrzenie przebiegu POChP (1 z 37 pacjentów [2,7%]) oraz zapalenie oskrzeli (1 z 37 pacjentów [2,7%]).

Procesy autoimmunizacyjne
W porównaniu z placebo, leczenie abataceptem nie prowadziło do zwiększonego powstawania autoprzeciwciał, tj. przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwciał anty-dsDNA.

Częstość występowania zaburzeń o podłożu autoimmunologicznym u pacjentów leczonych abataceptem w okresie podwójnie zaślepionego leczenia wynosiła 8,8 (7,6; 10,1) na 100 osobolat stosowania produktu, zaś w przypadku pacjentów otrzymujących placebo wynosiła 9,6 (7,9; 11,5) na 100 osobolat stosowania. Wskaźnik zapadalności u pacjentów leczonych abataceptem wynosił 3,8 na 100 osobolat w okresie skumulowanym. W skumulowanym okresie najczęściej obserwowanymi

zaburzeniami o podłożu autoimmunologicznym, innymi niż wskazanie, w jakim prowadzone były badania, były łuszczyca, guzek reumatoidalny oraz zespół Sjögrena.

Immunogenność u osób dorosłych leczonych abataceptem podawanym dożylnie
Metodą ELISA oceniano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczce abataceptu u 3 985 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych abataceptem przez okres do 8 lat. Przeciwciała przeciwko abataceptowi wystąpiły u 187 spośród 3 877 (4,8%) pacjentów podczas leczenia. U pacjentów badanych na obecność przeciwciał przeciwko abataceptowi po ostatnim podaniu abataceptu (> 42 dni po ostatniej dawce), 103 z 1 888 (5,5%) było seropozytywnych.

Próbki o potwierdzonej zdolności wiązania z CTLA-4 oceniano pod kątem obecności przeciwciał neutralizujących. Znaczną aktywność neutralizującą stwierdzono u 22 spośród 48 pacjentów, u których można był przeprowadzić badania. Potencjalne znaczenie kliniczne powstawania przeciwciał neutralizujących nie jest znane.

Ogólnie, nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a kliniczną odpowiedzią na leczenie lub występowaniem zdarzeń niepożądanych. Jednakże liczba pacjentów, u których powstały przeciwciała, była za mała dla dokonania ostatecznej oceny. Ponieważ wyniki badań immunogenności są specyficzne dla danego produktu, porównanie poziomów przeciwciał z danymi dla innych produktów jest niewłaściwe.

Immunogenność u osób dorosłych leczonych abataceptem podawanym podskórnie
W badaniu SC-I porównywano immunogenność abataceptu po podaniu podskórnym lub dożylnym za pomocą testu ELISA. W początkowym 6-miesięcznym okresie (krótkoterminowym) podwójnie zaślepionego leczenia ogólna częstość występowania reakcji immunologicznych na abatacept wynosiła 1,1% (8/725) w grupie podawania podskórnego oraz 2,3% (16/710) w grupie podawania dożylnego. Wskaźniki te są zgodne z wcześniejszymi doświadczeniami, nie stwierdzono także wpływu immunogenności na farmakokinetykę, bezpieczeństwo lub skuteczność.

Immunogenność abataceptu po długookresowym podawaniu drogą podskórną oceniano przy użyciu nowej metody elektrochemiluminescencji (ECL). Porównanie częstości występowania reakcji określonej przy użyciu różnych testów nie jest właściwe, zaś test ECL opracowano w celu uzyskania większej czułości i tolerancji leku w porównaniu z wykorzystywanym wcześniej testem ELISA. Łączna częstość występowania reakcji immunologicznych na abatacept w teście ECL z przynajmniej jedną próbką z wynikiem dodatnim w połączonych okresach krótkoterminowym i długoterminowym wynosiła 15,7% (215/1369) w trakcie leczenia abataceptem z ekspozycją trwającą średnio 48,8 miesięcy oraz 17,3% (194/1121) po zakończeniu leczenia (> 21 dni aż do 168 dni po otrzymaniu ostatniej dawki). Częstość występowania skorygowana o wartość ekspozycji (w przeliczeniu na 100 osobolat) pozostawała niezmieniona w trakcie leczenia.

Zgodnie z wcześniejszymi doświadczeniami, oznaczane miana i utrzymywanie się odpowiedzi ze strony przeciwciał były zazwyczaj niskie i nie zwiększały się w trakcie dalszego podawania leku (wynik serododatni podczas 2 kolejnych wizyt uzyskano u 6,8% pacjentów), jak też nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy rozwojem przeciwciał i odpowiedzią kliniczną, zdarzeniami niepożądanymi lub parametrami farmakokinetycznymi.

W badaniu SC-III stwierdzono zbliżone wartości immunogenności u pacjentów w trakcie leczenia w grupie z abataceptem + MTX oraz grupie z abataceptem w monoterapii (odpowiednio 2,9% (3/103) oraz 5,0% (5/101)) w trakcie 12-miesięcznego okresu z podwójnym zaślepieniem. Tak jak w badaniu SC-I nie stwierdzono wpływu immunogenności na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność.

Immunogenność i bezpieczeństwo abataceptu po odstawieniu i ponownym rozpoczęciu leczenia
W ramach programu badań oceniających podskórne podawanie leku przeprowadzono badanie oceniające wpływ odstawienia (na trzy miesiące) i ponownego rozpoczęcia leczenia podskórnego abataceptem na immunogenność. Po odstawieniu leczenia podskórnego abataceptem wzrost częstości występowania reakcji immunogennych był zgodny z zaobserwowanym po odstawieniu abataceptu podawanego dożylnie. Po ponownym rozpoczęciu leczenia nie zaobserwowano żadnych reakcji na

wstrzyknięcie ani żadnych innych problemów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, u których przerwano leczenie podskórne na okres do 3 miesięcy, w porównaniu z pacjentami, u których nadal kontynuowano leczenie podskórne, niezależnie od tego, czy leczenie to wprowadzono z zastosowaniem dożylnej dawki nasycającej, czy też bez takiej dawki. Bezpieczeństwo zaobserwowane w grupie leczonej, w której ponownie rozpoczęto leczenie bez dożylnej dawki nasycającej, również było zgodne z obserwacjami poczynionymi w innych badaniach.

W badaniu SC-III podwyższone wartości immunogenności zaobserwowano u uczestników badanych w ciągu 6-miesięcznego okresu całkowitego odstawienia leku w grupie z abataceptem + MTX oraz abataceptem w monoterapii (odpowiednio 37,7% [29/77] oraz 44,1% [27/59]) z ogólnie niską odpowiedzią (mianem) przeciwciał. Nie wykryto żadnego wpływu klinicznego tych odpowiedzi ze strony przeciwciał i nie stwierdzono zagrożeń dla bezpieczeństwa przy ponownym rozpoczęciu leczenia abataceptem.

Reakcje związane ze wstrzyknięciem u pacjentów dorosłych leczonych abataceptem podawanym podskórnie
W badaniu SC-I porównywano bezpieczeństwo abataceptu, w tym reakcje w miejscu wstrzyknięcia, po podaniu podskórnym lub dożylnym. Ogólna częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 2,6% (19/736) w grupie podskórnego podawania abataceptu oraz 2,5% (18/721) w grupie podskórnego podawania placebo (dożylnego podawania abataceptu). Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia opisano jako łagodne lub umiarkowane (krwiak, świąd lub rumień) i zazwyczaj nie wymagały one przerwania leczenia. W skumulowanym okresie badania, w którym uwzględniono wszystkich pacjentów leczonych abataceptem w 7 badaniach oceniających podskórne podawanie, częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wyniosła 4,6% (116/2 538), a wskaźnik zapadalności wynosił 1,32 na 100 pacjentolat. Po wprowadzeniu produktu do obrotu otrzymywano zgłoszenia dotyczące występowania ogólnoustrojowych reakcji związanych ze wstrzyknięciem po zastosowaniu produktu ORENCIA w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Informacja dotycząca bezpieczeństwa w odniesieniu do klasy farmakologicznej
Abatacept jest pierwszym selektywnym modulatorem kostymulacji. Informacja dotycząca względnego bezpieczeństwa stosowania, w badaniach klinicznych, wobec infliksymabu jest przedstawiona w punkcie 5.1.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w łuszczycowym zapaleniu stawów

Przeprowadzono dwa badania kliniczne kontrolowane placebo, dotyczące stosowania abataceptu u chorych z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów (341 pacjentów leczonych abataceptem, 253 otrzymujących placebo) (patrz punkt 5.1). Podczas 24-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo w większym badaniu PsA-II odsetek pacjentów, u których występowały działania niepożądane, był podobny w grupie abataceptu i w grupie placebo (odpowiednio 15,5% i 11,4%). Podczas tego 24-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo w żadnej grupie leczenia nie stwierdzono działań niepożądanych, które występowałyby z częstością wynoszącą ≥ 2%. Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniach PsA-I i PsA-II był porównywalny i zgodny z profilem bezpieczeństwa w przypadku stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów (Tabela 1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Podanie dożylne dawek do 50 mg/kg mc. nie powodowało widocznego działania toksycznego. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta, czy nie występują subiektywne i obiektywne objawy działań niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, leki selektywnie hamujące układ odpornościowy, kod ATC: L04AA24

Abatacept jest białkiem fuzyjnym, składającym się z domeny pozakomórkowej ludzkiego antygenu CLTA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), połączonej ze zmodyfikowanym fragmentem Fc immunoglobuliny ludzkiej G1 (IgG1). Abatacept jest produkowany w technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Mechanizm działania

Abatacept wybiórczo moduluje kluczowy sygnał kostymulujący, konieczny dla pełnej aktywacji limfocytów T, wykazujących ekspresję CD28. Do pełnej aktywacji limfocytów T niezbędne są dwa sygnały płynące z komórek prezentujących antygen: rozpoznanie specyficznego antygenu przez receptor komórki T (sygnał 1) oraz drugiego sygnału kostymulującego. Główna droga kostymulacji obejmuje połączenie cząsteczek CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen z receptorem CD28 na limfocytach T (sygnał 2). Abatacept wybiórczo hamuje tę drogę kostymulacji, poprzez specyficzne wiązanie z CD80 i CD86. Wyniki badań wskazują, że abatacept wpływa silniej na odpowiedź limfocytów T, niestykających się dotąd z żadnym bodźcem, niż na odpowiedź limfocytów T pamięci.

Badania *in vitro* wykonane na modelach zwierzęcych wykazały, że abatacept moduluje zależną od limfocytów T odpowiedź humoralną i zapalną. *In vitro,* abatacept osłabia aktywację ludzkich limfocytów T, określaną jako zmniejszenie szybkości proliferacji i wytwarzania cytokiny. Abatacept zmniejsza antygenowo-swoistą produkcję TNFα, interferonu-γ i interleukiny-2 przez limfocyty T.

Działanie farmakodynamiczne

Pod wpływem stosowania abataceptu obserwowano, zależne od dawki, zmniejszenie osoczowego stężenia rozpuszczalnego receptora interleukiny-2, będącego markerem aktywacji limfocytów T; osoczowej interleukiny-6, będącej produktem aktywowanych makrofagów błony maziowej oraz synowiocytów fibroblastycznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów; czynnika reumatoidalnego, autoprzeciwciała wytwarzanego przez komórki krwi; oraz białka C-reaktywnego, substratu ostrej fazy procesu zapalnego. Ponadto stwierdzono zmniejszenie zawartości metaloproteinazy-3 macierzy międzykomórkowej w surowicy, która wywołuje destrukcję chrząstki oraz przebudowę tkanek. Stwierdzono także zmniejszenie stężenia TNFα w surowicy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu podawanego dożylnie oceniano w randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo z podwójnie zaślepioną próbą, u pacjentów dorosłych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, rozpoznanym według kryteriów American College of Rheumatology (ACR). Do badań I., II., III., V. i VI. włączano pacjentów zgłaszających tkliwość co najmniej 12 stawów oraz obrzęk co najmniej 10 stawów w momencie randomizacji. W badaniu IV. nie określono konkretnej liczby tkliwych bądź obrzękniętych stawów. Badanie SC-I było

randomizowanym, podwójnie zaślepionym, podwójnie pozorowanym badaniem mającym na celu potwierdzenie co najmniej równoważności metod leczenia, z udziałem pacjentów stratyfikowanych według masy ciała (< 60 kg, od 60 do 100 kg, > 100 kg), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu podawanego podskórnie i dożylnie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), otrzymujących podstawowe leczenie metotreksatem (MTX), u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na MTX (MTX-IR).

W badaniach I., II. i V. oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu w porównaniu z placebo, u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem, którzy kontynuowali przyjmowanie metotreksatu w stałej dawce. Dodatkowo, w badaniu V. analizowano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność abataceptu lub infliksymabu w porównaniu z placebo. W badaniu III. skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu oceniano u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inhibitory TNF, u których inhibitory TNF zostały odstawione przed randomizacją; stosowanie innych leków z grupy DMARDs było dozwolone. W badaniu IV. oceniano głównie bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, wymagających dodatkowej interwencji, oprócz aktualnie stosowanej terapii z zastosowaniem niebiologicznych i (lub) biologicznych leków z grupy DMARDs; kontynuowano podawanie wszystkich leków z grupy DMARDs stosowanych w czasie włączenia do badania. W badaniu VI. oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu u pacjentów z wczesną nadżerkową postacią reumatoidalnego zapalenia stawów (czas trwania choroby ≤ 2 lat), którzy nie otrzymywali wcześniej metotreksatu i u których stwierdzono obecność czynnika reumatoidalnego (RF, ang. Rheumatoid Factor) i (lub) przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowemu peptydowi 2 (Anti-CCP2, ang. anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2), którzy zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej abatacept i metotreksat lub metotreksat i placebo. Celem badania SC-I było wykazanie nie mniejszej skuteczności oraz porównywalności bezpieczeństwa abataceptu podawanego podskórnie w porównaniu z podaniem dożylnym u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym aktywnym RZS, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na MTX. W badaniu SC-II oceniano względną skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu i adalimumabu, w obu przypadkach podawanych podskórnie bez dożylnej dawki początkowej i w połączeniu z podstawowym leczeniem MTX, u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią aktywnego RZS i niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie MTX. W badaniu SC-III abatacept podawany podskórnie oceniono w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii i porównano z monoterapią metotreksatem w indukowaniu remisji po 12 miesiącach leczenia oraz możliwym podtrzymywaniu remisji bez stosowania leków po całkowitym odstawieniu leków u pacjentów dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem, z wysoce czynnym, wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni wynik w skali DAS28-CRP wynosił 5,4; średni czas trwania objawów mniej niż 6,7 miesiąca) ze złymi czynnikami rokowniczymi dla szybko postępującej choroby (np. przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi [anty-CCP dodatnie] mierzone testem anty-CCP2 i (lub) czynnik reumatoidalny dodatni [RF+], wyjściowe nadżerki stawowe).

W badaniu I. pacjenci podlegali randomizacji do grupy otrzymującej abatacept w dawce 2 lub 10 mg/kg mc. bądź placebo, przez okres 12 miesięcy. W badaniach II., III., IV. i VI. pacjenci podlegali randomizacji do grupy stosującej stałą dawkę około 10 mg/kg mc. abataceptu lub placebo przez okres 12 (badania II., IV. i VI.) lub 6 miesięcy (badanie III.). Dawka abataceptu wynosiła 500 mg dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 60 kg, 750 mg dla pacjentów o masie ciała od 60 do 100 kg, oraz 1 000 mg dla pacjentów z masą ciała większą niż 100 kg. W badaniu SC-I abatacept podawano pacjentom podskórnie po podaniu pojedynczej dożylnej dawki początkowej abataceptu, a następnie co tydzień. Pacjenci nadal przyjmowali aktualnie przepisaną dawkę MTX od dnia randomizacji. W badaniu V. pacjenci podlegali randomizacji do grupy otrzymującej tę samą, stałą dawkę abataceptu lub 3 mg/kg mc. infliksymabu bądź placebo przez 6 miesięcy. Badanie V. kontynuowano przez dodatkowe 6 miesięcy, wyłącznie w grupach stosujących abatacept lub infliksymab.

W badaniach I., II., III., IV., V., VI., SC-I, SC-II i SC-III oceniono odpowiednio 339, 638, 389, 1441, 431, 509 1371, 646 i 351 dorosłych pacjentów.

Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź wg ACR
Odsetek pacjentów leczonych abataceptem, spełniających kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20, 50, i 70 w badaniu II. (pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem), badaniu III. (pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF), badaniu VI. (pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej metotreksatu) oraz badaniu SC I (abatacept podawany podskórnie) przedstawiono w Tabeli 2.

U pacjentów leczonych abataceptem w badaniach II. i III. istotną statystycznie poprawę odpowiedzi ACR 20, wobec placebo obserwowano po podaniu pierwszej dawki (dzień 15.), poprawa ta utrzymywała się na istotnym poziomie przez cały okres prowadzenia badań. W badaniu VI. zaobserwowano w 29. dniu badania statystycznie istotną poprawę odpowiedzi ACR 20 u pacjentów otrzymujących abatacept plus metotreksat w porównaniu do pacjentów otrzymujących metotreksat plus placebo, która utrzymywała się przez cały czas trwania badania. W badaniu II., u 43% pacjentów, u których nie osiągnięto odpowiedzi ACR 20 po 6 miesiącach, stwierdzono odpowiedź ACR 20 po okresie 12 miesięcy.

W badaniu SC-I abatacept podawany podskórnie okazał się co najmniej równoważny abataceptowi podawanemu w infuzji dożylnej pod względem odpowiedzi ACR 20 podczas leczenia trwającego do 6 miesięcy. U pacjentów leczonych abataceptem podawanym podskórnie uzyskano również podobne odsetki odpowiedzi ACR 50 i 70, jak u pacjentów otrzymujących abatacept dożylnie po 6 miesiącach.

Nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi klinicznej pomiędzy abataceptem podawanym podskórnie i podawanym dożylnie we wszystkich 3 grupach w odniesieniu do masy ciała. W SC-I, wskaźniki odpowiedzi ACR 20 w dniu 169. na abatacept podawany podskórnie i dożylnie wynosiły odpowiednio 78,3% (472/603 SC) i 76,0% (456/600 IV) u pacjentów w wieku < 65 lat, w porównaniu do 61,1% (55/90 SC) i 74,4% (58/78 IV) u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Tabela 2: Odpowiedzi kliniczne w badaniach kontrolowanych

	Odsetek pacjentów							
	Podanie dożylne						**Podanie podskórne**	
	Pacjenci nieotrzymujący wcześniej metotreksatu		**Niewystarczająca odpowiedź na metotreksat (MTX)**		**Niewystarczająca odpowiedź na inhibitora TNF**		**Niewystarczająca odpowiedź na metotreksat (MTX)**	
	Badanie VI		**Badanie II**		**Badanie III**		**Badanie SC-I**	
Współczynnik odpowiedzi	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Placebo +DMARDs[b] n = 133	Abatacept[f] SC+MTX n = 693	Abatacept[f] IV+MTX n = 678
ACR 20								
Dzień 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Miesiąc 3	64%[††]	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Miesiąc 6	75%[†]	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%[§]	76%
Miesiąc 12	76%[‡]	62%	73%***	40%	nie dotyczy[d]	nie dotyczy[d]	nie dotyczy	nie dotyczy

	Odsetek pacjentów							
	Podanie dożylne						Podanie podskórne	
	Pacjenci nieotrzymujący wcześniej metotreksatu		Niewystarczająca odpowiedź na metotreksat (MTX)		Niewystarczająca odpowiedź na inhibitora TNF		Niewystarczająca odpowiedź na metotreksat (MTX)	
	Badanie VI		Badanie II		Badanie III		Badanie SC-I	
ACR 50								
Miesiąc 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Miesiąc 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Miesiąc 12	57%‡	42%	48%***	18%	nie dotyczy[d]	nie dotyczy[d]	nie dotyczy	nie dotyczy
ACR 70								
Miesiąc 3	19%†	10%	13%***	3%	6%††	1%	13%	16%
Miesiąc 6	32%†	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Miesiąc 12	43%‡	27%	29%***	6%	nie dotyczy[d]	nie dotyczy[d]	nie dotyczy	nie dotyczy
Znacząca odpowiedź kliniczna[c]	27%‡	12%	14%***	2%	nie dotyczy[d]	nie dotyczy[d]	nie dotyczy	nie dotyczy
DAS28-CRP remisja[e]								
Miesiąc 6	28%‡	15%	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	24%§§	25%
Miesiąc 12	41%‡	23%	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

* p < 0,05; abatacept vs. placebo.
** p < 0,01; abatacept vs. placebo.
*** p < 0,001; abatacept vs. placebo.
† p < 0,01, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
‡ p < 0,001, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
†† p < 0,05; abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
§ 95% CI: -4,2; 4,8 (w oparciu o wcześniej określony margines nie mniejszej skuteczności określony jako -7,5%)
§§ Dane ITT są przedstawione w tabeli
[a] Stała dawka wynosząca około 10 mg/kg mc. (patrz punkt 4.2).
[b] Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej spośród następujących leków z grupy DMARDs: metotreksat, chlorochina/hydroksychlorochina, sulfasalazyna, leflunomid, azatiopryna, sole złota i anakinra.
[c] Znacząca odpowiedź kliniczna jest definiowana jako osiągnięcie odpowiedzi ACR 70 przez okres kolejnych 6 miesięcy.
[d] Po 6 miesiącach pacjenci otrzymywali możliwość uczestnictwa w badaniu otwartym.
[e] DAS28-CRP remisja zdefiniowana jako wynik DAS28-CRP < 2,6
[f] Dane na podstawie protokołu są przedstawione w tabeli. Dla ITT; odpowiednio n = 736, 721 dla abataceptu podawanego podskórnie (SC) oraz dożylnie (IV)

W badaniach otwartych, będących przedłużeniem badań I., II., III., VI. i SC-I trwałą i nieprzerwaną odpowiedź ACR 20, 50, i 70 obserwowano przez okres odpowiednio 7 lat, 5 lat, 5 lat,2 lata i 5 lat leczenia abataceptem. W badaniu I. odpowiedzi ACR oceniano przez okres 7 lat u 43 pacjentów, obserwowano 72% odpowiedzi ACR 20, 58% odpowiedzi ACR 50 i 44% odpowiedzi ACR 70. W badaniu II. odpowiedzi ACR oceniano przez okres 5 lat u 270 pacjentów, obserwowano 84% odpowiedzi ACR 20, 61% odpowiedzi ACR 50 i 40% odpowiedzi ACR 70. W badaniu III.

odpowiedzi ACR oceniano przez okres 5 lat u 91 pacjentów, obserwowano 74% odpowiedzi ACR 20, 51% odpowiedzi ACR 50 i 23% odpowiedzi ACR 70. W badaniu VI, odpowiedzi ACR oceniano przez okres 2 lat u 232, obserwowano 85% odpowiedzi ACR 20, 74% odpowiedzi ACR 50 i 54% odpowiedzi ACR 70. W badaniu SC-I, odpowiedzi ACR oceniano przez okres 5 lat, obserwowano 85% (356/421) odpowiedzi ACR 20, 66% (277/423) odpowiedzi ACR 50 i 45% (191/425) odpowiedzi ACR 70.

U chorych leczonych abataceptem, obserwowano większą poprawę niż u stosujących placebo, w zakresie innych wskaźników aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nie ujętych w kryteriach odpowiedzi ACR, takich jak sztywność poranna.

Odpowiedź wg DAS28
Aktywność procesu chorobowego była również oceniana przy użyciu wskaźnika aktywności choroby (ang. Disease Activity Score 28 - DAS28). Stwierdzono istotną poprawę wskaźnika DAS w badaniach II., III., V i VI. w porównaniu do placebo lub komparatora.

W badaniu VI., które obejmowało tylko pacjentów dorosłych, znacząco wyższy odsetek pacjentów otrzymujących abatacept plus metotreksat (41%) osiągnął remisję wyrażoną spadkiem wskaźnika aktywności choroby DAS28 (CRP) (wynik < 2,6 punktu) w porównaniu do grupy otrzymującej metotreksat plus placebo (23%) w 1. roku trwania badania. Odpowiedź po upływie 1. roku w grupie otrzymującej abatacept utrzymywała się w 2. roku badania.

Badanie V.: abatacept lub infliksymab wobec placebo
Przeprowadzono randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności abataceptu podawanego dożylnie lub infliksymabu w porównaniu do placebo u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem (badanie V.). Podstawowym punktem końcowym była średnia zmiana aktywności procesu chorobowego u pacjentów leczonych abataceptem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, po 6 miesiącach, a następnie ocena bezpieczeństwa stosowania i skuteczności abataceptu i infliksymabu po 12 miesiącach w warunkach podwójnie ślepej próby. Po 6 miesiącach obserwowano większą poprawę ($p > 0,001$) wg wskaźnika DAS28 po podaniu abataceptu lub infliksimabu niż placebo w części badania kontrolowanej placebo; wyniki w grupach stosujących abatacept i infliksymab były podobne. Odpowiedzi na leczenie oceniane wg ACR w badaniu V., były zgodne z wynikami wg DAS28. Dalszą poprawę obserwowano po 12 miesiącach stosowania abataceptu. Po 6 miesiącach częstość występowania infekcji jako zdarzeń niepożądanych wynosiła 48,1% (75), 52,1% (86) i 51,8% (57), a częstość występowania poważnych infekcji jako zdarzeń niepożądanych 1,3% (2), 4,2% (7) i 2,7% (3), odpowiednio w grupie otrzymującej abatacept, infliksymab i placebo. Po 12 miesiącach częstość występowania infekcji jako zdarzeń niepożądanych wynosiła 59,6% (93) i 68,5% (113), a częstość występowania poważnych infekcji jako zdarzeń niepożądanych wynosiła 1,9% (3) i 8,5% (14), odpowiednio w grupie otrzymującej abatacept i infliksymab. W fazie otwartej badania przeprowadzono ocenę skuteczności stosowania abataceptu u uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej abatacept oraz skuteczności odpowiedzi u uczestników otrzymujących uprzednio infliksymab. Zmniejszenie wyniku wg DAS28 w dniu 365 (-3,06) w porównaniu do wartości wyjściowej utrzymywało się do dnia 729 (-3,34) u pacjentów otrzymujących abatacept. Zmniejszenie średniej wartości DAS28 w porównaniu do wartości wyjściowej u pacjentów, którzy przed abataceptem otrzymywali infliksymab wynosiło 3,29 w dniu 729 oraz 2,48 w dniu 365.

Badanie SC-II: abatacept wobec adalimumab
Przeprowadzono randomizowane, pojedynczo zaślepione (zaślepienie badacza) badanie mające na celu potwierdzenie co najmniej równoważności metod leczenia, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność abataceptu podawanego raz w tygodniu, podskórnie bez dożylnej dawki początkowej abataceptu w porównaniu z adalimumabem podawanym co drugi tydzień, podskórnie, w obu przypadkach w połączeniu z podstawowym leczeniem MTX u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat (badanie SC-II). Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu wykazał co najmniej równoważność (przy określonym z góry marginesie 12%) odpowiedzi ACR 20 po 12 miesiącach leczenia, przy wyniku 64,8% (206/318) w grupie abataceptu podawanego podskórnie oraz 63,4% (208/328) w grupie adalimumabu podawanego podskórnie; różnica między metodami

leczenia wyniosła 1,8% [95% przedział ufności (CI): -5,6, 9,2], przy porównywalnych odpowiedziach w okresie 24 miesięcy. Odpowiednie wartości ACR 20 po 24 miesiącach wynosiły 59,7% (190/318) w grupie abataceptu podawanego podskórnie oraz 60,1% (197/328) w grupie adalimumabu podawanego podskórnie. Odpowiednie wartości ACR 50 i ACR 70 po 12 miesiącach i 24 miesiącach były spójne i podobne dla abataceptu i adalimumabu. Skorygowane średnie zmiany wyniku oceny DAS28-CRP (błąd standardowy; SE ang. standard error) w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiły -2,35 (SE 0,08) [95% CI: -2,51, -2,19] i -2,33 (SE 0,08) [95% CI: -2,50, -2,17] odpowiednio w grupie abataceptu podawanego podskórnie i grupie adalimumabu po 24 miesiącach, z podobnymi zmianami zachodzącymi w czasie.

Po 24 miesiącach wynik DAS 28 < 2,6 osiągnięto u 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] pacjentów w grupie abataceptu oraz u 53,3% (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] pacjentów w grupie adalimumabu. Poprawa w stosunku do wartości wyjściowej mierzona na podstawie wskaźnika HAQ-DI po 24 miesiącach i później także były podobne w grupach abataceptu podawanego podskórnie i adalimumabu podawanego podskórnie.

Po jednym roku i dwóch latach przeprowadzono oceny bezpieczeństwa oraz uszkodzeń strukturalnych. Ogólny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych był podobny w obu grupach w okresie 24 miesięcy. Po 24 miesiącach działania niepożądane zaobserwowano u 41,5% (132/318) pacjentów leczonych abataceptem oraz u 50% (164/328) pacjentów leczonych adalimumabem. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 3,5% (11/318) oraz u 6,1% (20/328) pacjentów z odpowiednich grup. Po 24 miesiącach leczenie przerwało 20,8% (66/318) pacjentów w grupie abataceptu oraz 25,3% (83/328) pacjentów w grupie adalimumabu.

W badaniu SC-II ciężkie zakażenia zaobserwowano u 3,8% (12/318) pacjentów leczonych abataceptem podawanym podskórnie raz na tydzień (choć żadne z niech nie doprowadziło do przerwania leczenia) oraz u 5,8% (19/328) pacjentów otrzymujących adalimumab podawany podskórnie co drugi tydzień, co doprowadziło do przerwania leczenia w 9 przypadkach w okresie 24 miesięcy.

Częstość występowania miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 3,8% (12/318) i 9,1% (30/328) po 12 miesiącach (p = 0,006) oraz 4,1% (13/318) i 10,4% (34/328) po 24 miesiącach odpowiednio w grupach abataceptu podawanego podskórnie i adalimumabu podawanego podskórnie. W ponad 2-letnim okresie badania zaburzenia autoimmunologiczne o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (np. łuszczyca, zespół Raynauda, rumień guzowaty) wystąpiły u 3,8% (12/318) pacjentów leczonych abataceptem podawanym podskórnie oraz u 1,5% (5/328) pacjentów leczonych adalimumabem podawanym podskórnie.

Badanie SC-III: Indukcja remisji u pacjentów z RZS nieleczonych wcześniej metotreksatem
W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniono abatacept podawany podskórnie w skojarzeniu z metotreksatem (abatacept + MTX), monoterapię abataceptem podawanym podskórnie lub monoterapię metotreksatem (grupa MTX) w indukowaniu remisji po 12 miesiącach leczenia oraz podtrzymywaniu remisji bez stosowania leków po całkowitym odstawieniu leków u pacjentów dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem, z wysoce czynnym, wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów i złymi czynnikami rokowniczymi. Całkowite odstawienie leku prowadziło do utraty remisji (nawrót czynnej choroby) we wszystkich trzech badanych grupach (abatacept z metotreksatem, abatacept lub metotreksat w monoterapii) u większości pacjentów (Tabela 3).

Tabela 3: Współczynnik remisji na zakończenie etapu leczenia oraz po odstawieniu leku w badaniu SC-III

Liczba pacjentów	Abatacept podskórnie + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept podskórnie n = 116
Odsetek zrandomizowanych pacjentów z indukcją remisji po 12 miesiącach leczenia			
DAS28-Remisja[a]	60,9%	45,2%	42,5%
Iloraz szans (95% CI) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	nie dotyczy	0,92 (0,55; 1,57)
Wartość P	0,010	nie dotyczy	nie dotyczy
SDAI Remisja kliniczna[b]	42,0%	25,0%	29,3%
Szacunek różnicy (95% CI) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	nie dotyczy	4,31 (-7,98; 16,61)
Remisja kliniczna Boole'a	37,0%	22,4%	26,7%
Szacunek różnicy (95% CI) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	nie dotyczy	4,31 (-7,62; 16,24)
Odsetek zrandomizowanych pacjentów w remisji w 12 miesiącu i w 18 miesiącu (6 miesięcy całkowitego odstawienia leków)			
DAS28-Remisja [a]	14,8%	7,8%	12,4%
Iloraz szans (95% CI) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	nie dotyczy	2,04 (0,81; 5,14)
Wartość P	0,045	nie dotyczy	nie dotyczy

[a] Remisja wg skali DAS28 (DAS28-CRP < 2,6)
[b] Kryterium SDAI (SDAI ≤ 3,3)

W badaniu SC-III profile bezpieczeństwa trzech badanych grup (abatacept + MTX, monoterapia abataceptem, MTX) były generalnie podobne. W ciągu 12-miesięcznego leczenia działania niepożądane zgłaszano odpowiednio u 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) i 44,0% (51/116), zaś ciężkie działania niepożądane u 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) i 0,9% (1/116) pacjentów leczonych w tych trzech grupach. Ciężkie infekcje zgłaszano u 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) i 0% (0/116) pacjentów.

Odpowiedź na leczenie na podstawie badań radiograficznych

W badaniach II., VI i SC-II oceniano radiologicznie cechy uszkodzenia struktury stawów przez okres dwóch lat. Wyniki były mierzone za pomocą TSS (ang. Total Sharp Score) w modyfikacji Genanta oraz jego składowych: ocena nadżerek chrząstki stawowej i stopnia zwężenia szpary stawowej (JSN).

W badaniu II. mediana wyjściowego wyniku w skali TSS wynosiła 31,7 u pacjentów leczonych abataceptem oraz 33,4 u pacjentów przyjmujących placebo. Abatacept/metotreksat powodowały zmniejszenie stopnia postępu strukturalnego uszkodzenia stawów w porównaniu do działania placebo/metotreksatu po 12 miesiącach leczenia, jak przedstawiono w Tabeli 4. Stopień postępu strukturalnego uszkodzenia stawów po 2 latach był istotnie mniejszy niż obserwowany po 1. roku u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej abatacept ($p < 0,0001$). Wszyscy uczestnicy badania z podwójnie ślepą próbą, którzy po upływie 1. roku kontynuowali udział otwartym rozszerzeniu badania, otrzymywali abatacept, a przez 5 lat prowadzono radiologiczną ocenę progresji choroby. Otrzymane dane analizowano w oparciu o średnią zmianę wyniku całkowitego w stosunku do wyniku uzyskanego podczas poprzedniej wizyty rocznej. Średnia zmiana wynosiła odpowiednio 0,41 oraz 0,74 od roku 1 do roku 2 (n = 290, 130), 0,37 oraz 0,68 od roku 2 do roku 3 (n = 293, 130), 0,34 oraz 0,43 od roku 3 do roku 4 (n = 290, 128). W przypadku pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy otrzymującej abatacept plus MTX oraz placebo plus MTX, średnia zmiana wynosiła odpowiednio 0,26 oraz 0,29 (n = 233, 114) od roku 4 do roku 5.

Tabela 4: Średnie zmiany radiograficzne po 12 miesiącach w badaniu II.

Parametr	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	Wartość P[a]
Całkowity wskaźnik Sharp (TSS)	1,21	2,32	0,012
Ocena nadżerek chrząstki stawowej	0,63	1,14	0,029
Wynik w skali JSN	0,58	1,18	0,009

[a] Na podstawie analizy nieparametrycznej.

W badaniu VI. średnia zmiana wyniku według skali TSS po upływie 12 miesięcy była znacząco mniejsza u pacjentów otrzymujących abatacept plus metotreksat w porównaniu do pacjentów otrzymujących metotreksat plus placebo. W 12. miesiącu badania u 61% (148/242) pacjentów otrzymujących abatacept plus metotreksat oraz u 53% (128/242) pacjentów otrzymujących metotreksat plus placebo nie zaobserwowano progresji choroby (TSS ≤ 0). Nasilenie zmian strukturalnych było słabiej wyrażone u pacjentów otrzymujących nieprzerwanie abatacept plus metotreksat (przez 24 miesiące) w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali początkowo metotreksat plus placebo (przez 12 miesięcy), a następnie przyjmowali abatacept plus metotreksat przez kolejne 12 miesięcy. Wśród pacjentów, którzy kontynuowali udział w 12-miesięcznym otwartym rozszerzeniu badania nie obserwowano progresji choroby u 59% (125/213) pacjentów otrzymujących nieprzerwanie abatacept plus metotreksat oraz u 48% (92/192) pacjentów, którzy otrzymywali początkowo metotreksat, a następnie zostali przydzieleni do grupy otrzymującej terapię skojarzoną z abataceptem.

W badaniu SC-II oceniano radiologicznie cechy uszkodzenia struktury stawów i wyrażano jako zmianę wartości wyjściowej według skali mTSS w modyfikacji van der Heijde oraz jego składowych. Podobne zahamowanie zaobserwowano w obu grupach leczonych w okresie do 24 miesięcy (mTSS (średnia ± odchylenie standardowe [SD] = 0,89 ± 4,13 vs. 1,13 ± 8,66), ocena nadżerek chrząstki stawowej (0,41 ± 2,57 vs. 0,41 ± 5,04) oraz ocena stopnia zwężenia szpary stawowej (JSN) (0,48 ± 2,18 vs. 0,72 ± 3,81) odpowiednio w grupach abataceptu (n = 257) i adalimumabu (n = 260).

W badaniu SC-III strukturalne uszkodzenia stawów oceniano przy użyciu MRI. W grupie leczonej abataceptem + MTX stwierdzono mniejszą progresję uszkodzeń strukturalnych niż w grupie leczonej MTX, co odzwierciedlała średnia różnica w leczeniu między grupami abatacept + MTX vs MTX (Tabela 5).

Tabela 5: Ocena strukturalna i zapalna MRI w badaniu SC-III

Średnia różnica w leczeniu między abataceptem podawanym podskórnie + MTX vs. MTX w 12 miesiącu (95% CI)*	
Punktacja nadżerek MRI	-1,22 (-2,20; -0,25)
Punktacja zapalenia kości/obrzęku tkanki kostnej MRI	-1,43 (-2,68; -0,18)
Punktacja zapalenia błony maziowej MRI	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 dla abataceptu podawanego podskórnie + MTX; n = 116 dla MTX

Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny sprawności fizycznej

Poprawa sprawności fizycznej była oceniana na podstawie Wskaźnika Niepełnosprawności Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia HAQ-DI (ang. Health Assessment Questionnaire Disability

Index) w badaniach II., III., IV., V. i VI., oraz zmodyfikowanego wskaźnika HAQ-DI w badaniu I. W badaniu SC-I poprawa w stosunku do wartości wyjściowej mierzona na podstawie wskaźnika HAQ-DI w 6. miesiącu i później była podobna dla podania podskórnego oraz dożylnego. Wyniki badań II., III. i VI. zostały przedstawione w Tabeli 6.

Tabela 6: Poprawa sprawności fizycznej w badaniach kontrolowanych

	Pacjenci nieotrzymujący wcześniej metotreksatu		**Niewystarczająca odpowiedź na metotreksat**		**Niewystarczająca odpowiedź na inhibitora TNF**	
	Badanie VI		**Badanie II**		**Badanie III**	
Wskaźnik niepełnosprawności HAQ[c]	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +DMARDs[b]	Placebo +DMARDs[b]
Wartość wyjściowa (Średnia)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Średnia poprawa w odniesieniu do wartości wyjściowej						
Miesiąc 6	0,85 (n = 250)	0,68 (n = 249)	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
Miesiąc 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	nie dotyczy[e]	nie dotyczy[e]
Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą[d]						
Miesiąc 6	72%[†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Miesiąc 12	72%[†]	62%	64%***	39%	nie dotyczy[e]	nie dotyczy[e]

*** $p < 0,001$, abatacept vs. placebo.
[†] $p < 0,05$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
[a] Stała dawka wynosząca około 10 mg/kg mc. (patrz punkt 4.2).
[b] Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej spośród następujących leków z grupy DMARDs: metotreksat, chlorochina/hydroksychlorochina, sulfasalazyna, leflunomid, azatiopryna, sole złota i anakinra.
[c] Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia; 0 = najlepsze, 3 = najgorsze; 20 pytań; 8 kategorii: ubieranie się i dbałość o wygląd, wstawanie, spożywanie posiłków, chodzenie, higiena, podnoszenie, chwytanie i zajęcia codzienne.
[d] Redukcja punktacji HAQ-DI o ≥ 0,3 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej.
[e] Po 6 miesiącach pacjenci otrzymywali możliwość uczestnictwa w badaniu otwartym.

W badaniu II., wśród pacjentów z istotną klinicznie poprawą, stwierdzaną po 12 miesiącach, u 88% obserwowano utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie po 18 miesiącach, a u 85% po 24 miesiącach. Podczas okresów badań I., II. i III. i VI prowadzonych metodą otwartą, poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się odpowiednio przez 7 lat, 5 lat, 5 lat i 2 lata.

W badaniu SC-III odsetek uczestników z odpowiedzią w kwestionariuszu HAQ jako miarą klinicznie znaczącej poprawy sprawności fizycznej (obniżenie względem wartości wyjściowych w punktacji HAQ-D1 o > 0,3) był wyższy w grupie z abataceptem + MTX niż w grupie z MTX w 12 miesiącu (odpowiednio 65,5% vs. 44,0%; różnica w leczeniu w porównaniu z grupą MTX wyniosła 21,6% [95% CI: 8,3; 34,9]).

Wyniki związane z oceną ogólnego stanu zdrowia oraz jakości życia

Jakość życia związana ze stanem zdrowia była oceniana przy użyciu kwestionariusza SF-36, po okresie 6 miesięcy w badaniach I., II. i III. oraz po 12 miesiącach w badaniach I. i II. W tych badaniach, klinicznie i statystycznie istotną poprawę obserwowano w grupie stosującej abatacept, w porównaniu z grupą placebo, w zakresie wszystkich 8 komponentów kwestionariusza SF-36 (4 komponenty fizyczne: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia związane ze zdrowiem fizycznym, odczuwanie bólu, ogólny stan zdrowia; oraz 4 komponenty psychiczne: życiowy potencjał energetyczny, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia związane z funkcjonowaniem emocjonalnym, samopoczucie emocjonalne), jak również w Podsumowaniu Komponentów Fizycznych (PCS, ang. Physical Component Summary) oraz Podsumowaniu Komponentów Psychicznych (MCS, ang. Mental Component Summary). W badaniu VI, po upływie 12 miesięcy obserwowano poprawę kliniczną w grupie otrzymującej abatacept plus metotreksat w porównaniu z grupą otrzymującą metotreksat plus placebo, w oparciu o wynik kwestionariuszy PCS i MCS, a poprawa ta utrzymywała się przez 2 lata.

Badanie VII: Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu abatacept u pacjentów, którzy otrzymali terapię abataceptem po okresie wypłukiwania uprzednio stosowanego inhibitora TNF, lub którzy otrzymali terapię abataceptem bez okresu wypłukiwania

Badanie otwarte oceniające bezpieczeństwo abataceptu podawanego dożylnie (z jednoczesnym stosowaniem niebiologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby - DMARDs) zostało przeprowadzone z udziałem pacjentów z aktywną postacią RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF (okres wypłukiwania przez co najmniej 2 miesiące; n = 449) lub trwające do momentu włączenia do badania leczenie inhibitorem TNF (bez okresu wypłukiwania w leczeniu; n = 597) (badanie VII). Pierwszorzędowe punkty końcowe - częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs), poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs), rezygnacja z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ciągu 6 miesięcy trwania badania, jak również częstość występowania poważnych infekcji były porównywalne u pacjentów z grupy, w której zastosowano okres wypłukiwania oraz u pacjentów, którzy otrzymali terapię abataceptem bez okresu wypłukiwania uprzednio stosowanego inhibitora TNF.

Badanie SC-I: Badanie dodatkowe oceniające wstrzykiwacz

Pacjenci uczestniczący w badaniu dodatkowym (n = 117) w ramach prowadzonej metodą otwartej próby kontynuacji badania SC-I otrzymywali abatacept podawany podskórnie w dawce 125 mg raz w tygodniu przy użyciu ampułkostrzykawki przez co najmniej 4 miesiące, a następnie ich leczenie zmieniano na abatacept podawany podskórnie w dawce 125 mg raz w tygodniu przy użyciu wstrzykiwacza przez 12 tygodni. Skorygowana średnia geometryczna stężenia abataceptu oznaczonego w punkcie najniższego stężenia w stanie stacjonarnym (Cminss) wynosiła 25,3 µg/ml w przypadku podawania podskórnego przy użyciu wstrzykiwacza oraz 27,8 µg/ml w przypadku podawania podskórnego przy użyciu ampułkostrzykawki, przy proporcji 0,91 [90% Cl: 0,83; 1,00]. W 12-tygodniowym okresie badania dodatkowego, w którym używano wstrzykiwacza, nie odnotowano przypadków zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. U trzech pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (po 1 przypadku zakażenia rany pooperacyjnej, grypy wywołanej przez szczep wirusa H1N1 i niedokrwienie mięśnia sercowego), których nie uznano za związane z badanym lekiem. W tym okresie miało miejsce ogółem sześć przypadków przerwania leczenia, z czego tylko jeden był spowodowany zdarzeniem niepożądanym (ciężkie zdarzenie niepożądane, którym było zakażenie rany pooperacyjnej). U dwóch pacjentów (2/117; 1,7%), którzy przyjmowali lek podskórnie przy użyciu wstrzykiwacza, wystąpiły miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo u dorosłych z łuszczycowym zapaleniem stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abataceptu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo z podwójnie zaślepioną próbą (badania PsA-I i PsA-II), u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i starszych. U pacjentów występowało czynne ŁZS (≥ 3

obrzękniętych stawów oraz ≥ 3 tkliwych stawów) pomimo wcześniejszego stosowania leków z grupy DMARD oraz jedna kwalifikująca łuszczycowa zmiana skórna o średnicy co najmniej 2 cm.

W badaniu PsA-I 170 pacjentów otrzymywało placebo lub abatacept dożylnie (IV) w 1., 15. i 29. dniu, a następnie co 28 dni przez okres 24 tygodni z zachowaniem podwójnego zaślepienia, po czym podawano im abatacept dożylnie bez zaślepienia w dawce 10 mg/kg mc. co 28 dni. Pacjentów poddano randomizacji do grupy otrzymującej placebo lub abatacept w dawce 3 mg/kg mc., 10 mg/kg mc. lub w dwóch dawkach 30 mg/kg mc., a następnie w dawce 10 mg/kg mc., przez okres 24 tygodni bez zmiany leczenia, po czym abatacept stosowano bez zaślepienia w dawce 10 mg/kg mc. dożylnie co miesiąc. W czasie badania pacjenci mogli jednocześnie stosować ustalone dawki metotreksatu, małe dawki kortykosteroidów (równoważne ≤ 10 mg prednizonu) i (lub) leki z grupy NLPZ.

W badaniu PsA-II 424 pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do grupy placebo lub grupy abataceptu stosowanego w dawce 125 mg podskórnie co tydzień z zachowaniem podwójnego zaślepienia, bez dawki nasycającej, przez 24 tygodnie, a następnie podawano im abatacept bez zaślepienia w dawce 125 mg podskórnie co tydzień. W czasie badania pacjenci mogli jednocześnie stosować ustalone dawki metotreksatu, sulfasalazyny, leflunomidu, hydroksychlorochiny, małe dawki kortykosteroidów (równoważne ≤ 10 mg prednizonu) i (lub) leki z grupy NLPZ. U pacjentów, u których do 16. tygodnia nie osiągnięto przynajmniej 20-procentowej poprawy pod względem liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w porównaniu ze stanem wyjściowym, rozpoczęto leczenie abataceptem bez zaślepienia w dawce 125 mg podskórnie co tydzień.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu PsA-I i PsA-II był odsetek pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź ACR 20 w 24. tygodniu (169. dzień).

Odpowiedź kliniczna

Objawy podmiotowe i przedmiotowe
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 20, 50 lub 70 w zalecanej dawce abataceptu w badaniu PsA-I (10 mg/kg mc. dożylnie) i PsA-II (125 mg podskórnie) przedstawiono poniżej w Tabeli 7.

Tabela 7: Odsetek pacjentów z odpowiedziami ACR w 24. tygodniu w badaniach PsA-I i PsA-II

	PsA-I[a]			**PsA-II[b,c]**		
	Abatacept 10 mg/kg mc. IV N = 40	**Placebo N = 42**	**Szacunkowa różnica (95% CI)**	**Abatacept 125 mg SC N = 213**	**Placebo N = 211**	**Szacunkowa różnica (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 vs placebo, wartości p nie były oceniane dla ACR 50 i ACR 70.
[a] 37% pacjentów leczono wcześniej inhibitorem TNF.
[b] 61% pacjentów leczono wcześniej inhibitorem TNF.
[c] Pacjenci, u których poprawa pod względem liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w 16. tygodniu wynosiła mniej niż 20%, spełniali kryteria zmiany leczenia i uznawano, że nie wystąpiła u nich odpowiedź na leczenie.

Biorąc pod uwagę całą populację badaną, w 24. tygodniu odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na poziomie ACR 20 był znacznie większy po leczeniu abataceptem w dawce 10 mg/kg mc. dożylnie w badaniu PsA-I lub w dawce 125 mg podawanej podskórnie w badaniu PsA-II w porównaniu do placebo. W obu badaniach więcej przypadków z odpowiedzią ACR 20 obserwowano w grupie abataceptu w porównaniu do placebo, niezależnie od wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF. W

mniejszym badaniu PsA-I u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem TNF odpowiedź ACR 20 zaobserwowano u 55,6% otrzymujących abatacept w dawce 10 mg/kg mc. dożylnie i u 20,0% pacjentów otrzymujących placebo a u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem TNF wartości te wynosiły odpowiednio 30,8% i 16,7%. W badaniu PsA-II u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem TNF odpowiedź ACR 20 zaobserwowano u 44,0% pacjentów otrzymujących abatacept w dawce 125 mg podskórnie i u 22,2% pacjentów otrzymujących placebo (21,9 [8,3; 35,6], szacunkowa różnica [95% CI]) a u pacjentów leczonych wczesniej inhibitorem TNF wartości te wynosiły odpowiednio 36,4% i 22,3% (14,0 [3,3; 24,8], szacunkowa różnica [95% CI]).

W badaniu PsA-II większy odsetek odpowiedzi ACR 20 obserwowano w przypadku abataceptu stosowanego w dawce 125 mg podskórnie niż w przypadku placebo, niezależnie od jednoczesnego leczenia niebiologicznymi lekami z grupy DMARD. U pacjentów, którzy nie stosowali niebiologicznych DMARD, odpowiedź ACR 20 zaobserwowano u 27,3% osób otrzymujących abatacept w dawce 125 mg podskórnie i u 12,1% pacjentów otrzymujących placebo (15,15 [1,83; 28,47], szacunkowa różnica [95% CI]) a u pacjentów leczonych wcześniej niebiologicznymi lekami z grupy DMARD wartości te wynosiły odpowiednio 44,9% i 26,9% (18,00 [7,20; 28,81], szacunkowa różnica [95% CI]). W badaniach PsA-I i PsA-II odpowiedzi kliniczne utrzymywały się lub obserwowano dalszą poprawę w okresie do jednego roku.

Odpowiedź strukturalna

W badaniu PsA-II odsetek pacjentów bez progresji w ocenie radiograficznej (zmiana w stosunku do poziomu wyjściowego ≤ 0) według całkowitego wyniku w skali Sharpa w modyfikacji van der Heijde dla ŁZS w badaniu Rtg w 24. tygodniu był większy w przypadku stosowania abataceptu w dawce 125 mg podskórnie (42,7%) niż w przypadku placebo (32,7%) (10,0 [1,0; 19,1] szacunkowa różnica [95% CI]).

Odpowiedź w zakresie sprawności fizycznej

W badaniu PsA-I odsetek pacjentów ze zmniejszeniem względem wartości wyjściowych w punktacji HAQ-D1 o ≥ 0,30 wynosił 45,0% w przypadku abataceptu stosowanego dożylnie i 19,0% w przypadku placebo (26,1 [6,8; 45,5], szacunkowa różnica [95% CI]) w 24. tygodniu. W badaniu PsA-II odsetek pacjentów ze zmniejszeniem względem wartości wyjściowych w punktacji HAQ-D1 przynajmniej o ≥ 0,35 wynosił 31,0% w przypadku abataceptu i 23,7% w przypadku placebo (7,2 [-1,1; 15,6], szacunkowa różnica [95% CI]). Poprawa wskaźnika HAQ-DI utrzymywała się lub wzrastała w okresie do 1 roku podczas kontynuacji leczenia abataceptem w obu badaniach (PsA-I i PsA-II).

Nie zaobserwowano istotnych zmian w skali PASI w 24-tygodniowym okresie leczenia abataceptem z zachowaniem podwójnie ślepej próby. Pacjenci włączani do tych dwóch badań dotyczących ŁZS cierpieli na łuszczycę o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, a mediana wyniku w skali PASI wynosiła u nich 8,6 w badaniu PsA-I oraz 4,5 w badaniu PsA-II. W badaniu PsA-I odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na poziomie PASI 50 wynosił 28,6% w przypadku abataceptu i 14,3% w przypadku placebo (14,3 [-15,3; 43,9], szacunkowa różnica [95% CI]) a odsetek pacjentów osiągających wynik PASI 75 wynosił 14,3% w grupie abataceptu i 4,8% w grupie placebo (9,5 [-13,0; 32,0], szacunkowa różnica [95% CI]). W badaniu PsA-II odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na poziomie PASI 50 wynosił 26,7% w przypadku abataceptu i 19,6% w przypadku placebo (7,3 [-2,2; 16,7], szacunkowa różnica [95% CI]) a odsetek pacjentów osiągających wynik PASI 75 wynosił 16,4% w grupie abataceptu i 10,1% w grupie placebo (6,4 [-1,3; 14,1], szacunkowa różnica [95% CI]).

Dzieci i młodzież

Produkty lecznicze ORENCIA proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz ORENCIA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce zostały zarejestrowane do stosowania u dzieci i młodzieży z wielostawowym MIZS. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych ORENCIA proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu

do infuzji 250 mg oraz ORENCIA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce 125 mg, 87,5 mg i 50 mg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Reumatoidalne zapalenie stawów

Oszacowana średnia geometryczna (90% przedział ufności) biodostępności abataceptu po podaniu podskórnym w porównaniu z podaniem dożylnym wynosiła 78,6% (64,7%; 95,6%). Średnia (zakres) wartości c_{min} i c_{max} w stanie stacjonarnym po 85 dniach leczenia wynosiła odpowiednio 32,5 µg/ml (6,6 do 113,8 µg/ml) oraz 48,1 µg/ml (9,8 do 132,4 µg/ml). Średnie oszacowane wartości klirensu ustrojowego (0,28 ml/h/kg), objętość dystrybucji (0,11 l/kg) i okres półtrwania (14,3 dnia) były porównywalne dla podania podskórnego i dożylnego.

Przeprowadzono jedno badanie mające na celu określenie wpływu stosowania abataceptu w monoterapii na immunogenność po podaniu podskórnym bez dożylnej dawki początkowej. Gdy nie podano dożylnej dawki początkowej, średnie najniższe stężenie o wartości 12,6 µg/ml zaobserwowano po 2 tygodniach podawania leku. Zaobserwowana w czasie odpowiedź pod względem skuteczności w tym badaniu wydawała się zgodna z badaniami, w których stosowano dożylną dawkę nasycającą, jednak nie oceniano formalnie wpływu dożylnej dawki nasycającej na początek wystąpienia skuteczności.

Odpowiednio do danych po podaniu dożylnym, w farmakokinetycznych analizach populacyjnych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych abataceptem podawanym podskórnie stwierdzono zwiększanie klirensu abataceptu wraz ze wzrostem masy ciała. Wiek i płeć (jeżeli korygowano uwzględniając masę ciała) nie wpływały na pozorny klirens. Nie stwierdzono wpływu jednocześnie stosowanego metotreksatu, leków z grupy NLPZ, kortykosteroidów i inhibitorów TNF na pozorny klirens abataceptu.

Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych

W badaniu PsA-I pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej dożylnie placebo lub abatacept stosowany w dawce 3 mg/kg mc. (3/3 mg/kg mc.), 10 mg/kg mc. (10/10 mg/kg mc.) lub w dwóch dawkach 30 mg/kg mc., po czym w dawce 10 mg/kg mc. (30/10 mg/kg mc.) w 1., 15. i 29. dniu, a następnie co 28 dni. W badaniu stężenie abataceptu w stanie stacjonarnym było zależne od dawki. Średnia geometryczna (CV%) c_{min} w 169. dniu wynosiła 7,8 µg/ml (56,3%) dla 3/3 mg/kg mc., 24,3 µg/ml (40,8%) dla 10/10 mg/kg mc. i 26,6 µg/ml (39,0%) dla 30/10 mg/kg.

W badaniu PsA-II przy podskórnym podawaniu abataceptu w dawce 125 mg co tydzień stan stacjonarny dla abataceptu osiągnięto w 57. dniu, a średnia geometryczna (CV%) c_{min} wynosiła od 22,3 (54,2%) do 25,6 (47,7%) µg/ml odpowiednio w 57. dniu i 169. dniu.

Zgodnie z wynikami zaobserwowanymi wcześniej u pacjentów z RZS, analizy farmakokinetyczne populacji dla abataceptu stosowanego u pacjentów z ŁZS ujawniły tendencję do zwiększania klirensu abataceptu (L/godz.) wraz ze zwiększeniem masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W wykonanej serii badań *in vitro* nie stwierdzono mutagenności ani klastogenności abataceptu. W badaniu karcynogenności u myszy, stwierdzono zwiększenie częstości występowania chłoniaków złośliwych oraz nowotworów sutka (u samic). Zwiększona częstość występowania chłoniaków i nowotworów sutka obserwowana u myszy narażonych na abatacept może być związana ze zmniejszoną kontrolą odpowiednio: wirusa mysiej białaczki oraz wirusa nowotworów sutka u myszy, w warunkach długotrwałej immunomodulacji. W trwającym jeden rok badaniu toksyczności u małp Cynomolgus, podawanie abataceptu nie było związane z istotnym działaniem toksycznym. Wśród przemijających działań farmakologicznych wymienić należy minimalne, przemijające obniżenie poziomu IgG w surowicy oraz minimalne do ciężkiego zmniejszenie ilości limfocytów w centrach

rozrodczych w śledzionie i (lub) węzłach chłonnych. W czasie badania nie stwierdzono występowania chłoniaków lub morfologicznych stanów przednowotworowych, pomimo obecności wirusa z rodzaju Lymphocryptovirus, znanego z wywoływania tego typu zmian u małp poddanych immunosupresji. Znaczenie tych wyników dla zastosowania klinicznego abataceptu jest nieznane.

U szczurów, abatacept nie wywierał niepożądanego działania na płodność samców ani samic. Badania wpływu abataceptu na rozwój zarodka i płodu wykonano u myszy, szczurów i królików, z zastosowaniem dawek od 20 do 30 razy większych niż stosowana u ludzi dawka 10 mg/kg mc. i nie stwierdzono niepożądanych działań u potomstwa. U szczurów i królików, ekspozycja na abatacept była do 29 razy większa w porównaniu do stosowanej u ludzi dawki 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC. Wykazano przenikanie abataceptu przez łożysko u szczurów i królików. W badaniach wpływu abataceptu na rozwój pre- i postnatalny u szczurów, nie stwierdzono występowania działań niepożądanych u potomstwa matek, które otrzymywały abatacept w dawkach do 45 mg/kg mc., co odpowiada 3-krotności dawki 10 mg/kg mc. stosowanej u ludzi, przeliczonej na podstawie wartości AUC. Po dawce 200 mg/kg mc., odpowiadającej 11-krotności ekspozycji u ludzi po dawce 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC, stwierdzono ograniczone zmiany funkcji immunologicznych (9-krotne zwiększenie średniej, zależnej od limfocytów T odpowiedzi humoralnej u młodych samic oraz zapalenie tarczycy u 1 młodej samicy, spośród 10 młodych samców i 10 młodych samic poddanych ocenie przy tej dawce).

Badania niekliniczne właściwe dla populacji dzieci i młodzieży

Badania na szczurach eksponowanych na abatacept pokazały nieprawidłowości w układzie immunologicznym, w tym małą częstość występowania zakażeń prowadzących do śmierci (młode szczury). Ponadto, zapalenie tarczycy i trzustki było często obserwowane zarówno młodych jak i dorosłych szczurów eksponowanych na abatacept. Młode szczury wydawały się być bardziej wrażliwe na limfatyczne zapalenie tarczycy. Badania na dorosłych myszach i małpach nie wykazały podobnych wyników. Jest prawdopodobne, że zwiększona podatność na infekcje oportunistyczne zaobserwowane u młodych szczurów jest związana z ekspozycją na abatacept przed rozwojem pamięci odpowiedzi immunologicznej. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Poloksamer 188
Diwodorofosforan sodu jednowodny
Disodu fosforan bezwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2˚C - 8˚C). Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (ze szkła typu 1) we wstrzykiwaczu. Strzykawka ze szkła typu 1 jest wyposażona w powlekaną zatyczkę oraz stałą igłę ze stali nierdzewnej zabezpieczoną sztywną osłonką.

Opakowanie zawierające 4 wstrzykiwacze oraz opakowania złożone zawierające 12 wstrzykiwaczy (3 opakowania po 4 sztuki).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku. Po wyjęciu wstrzykiwacza z lodówki należy odłożyć go na 30 minut, aby osiągnął temperaturę pokojową przed wykonaniem wstrzyknięcia produktu ORENCIA. Wstrzykiwaczem nie należy wstrząsać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/011-012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 maj 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 marca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny (ang. Marketing Authorization Holder - MAH) podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt ORENCIA jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pacjenci, którzy stosują produkt ORENCIA, mają dostęp do Karty dla Pacjenta (dostarczanej w ramach każdego opakowania leku).

- **Karta dla Pacjenta:**
  - Ostrzeżenie skierowane do pracowników służby zdrowia leczących pacjenta w dowolnym momencie, w tym w nagłych przypadkach, że pacjent stosuje lek ORENCIA
  - Leczenie lekiem ORENCIA może zwiększać ryzyko infekcji.
  - Objawy przedmiotowe i podmiotowe dotyczące bezpieczeństwa oraz kiedy należy zwrócić się o pomoc do pracownika służby zdrowia
  - Dane kontaktowe lekarza przepisującego lek ORENCIA
  - Ostrzeżenie skierowane do pacjentek, które otrzymywały lek ORENCIA w czasie ciąży, aby poinformowały o tym personel medyczny przed podaniem dziecku szczepionki ze względu na potencjalne ryzyko ciężkiej infekcji spowodowanej szczepieniem szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY KARTONIK DLA OPAKOWANIA ZAWIERAJĄCEGO 1 FIOLKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 250 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 250 mg abataceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: maltoza, sodu diwodorofosforan jednowodny i sodu chlorek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka
1 niezawierająca silikonu strzykawka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

Tylko do jednorazowego użycia.
Do rozpuszczenia należy użyć niezawierającej silikonu strzykawki jednorazowej dołączonej do opakowania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Termin ważności po rozpuszczeniu leku - patrz ulotka.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć każdą niezużytą ilość roztworu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/001 1 fiolka i 1 niezawierająca silikonu strzykawka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY KARTONIK DLA OPAKOWAŃ ZŁOŻONYCH (W TYM"BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 250 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 250 mg abataceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: maltoza, sodu diwodorofosforan jednowodny i sodu chlorek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Opakowanie złożone: 2 fiolki oraz 2 niezawierające silikonu strzykawki (2 opakowania pojedyncze)

Opakowanie złożone: 3 fiolki oraz 3 niezawierające silikonu strzykawki (3 opakowania pojedyncze)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

Tylko do jednorazowego użycia.
Do rozpuszczenia należy użyć niezawierającej silikonu strzykawki jednorazowej dołączonej do opakowania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Termin ważności po rozpuszczeniu leku - patrz ulotka.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć każdą niezużytą ilość roztworu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/002 2 fiolki i 2 niezawierające silikonu strzykawki (2 opakowania pojedyncze)
EU/1/07/389/003 3 fiolki i 3 niezawierające silikonu strzykawki (3 opakowania pojedyncze)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK JAKO OPAKOWANIE POŚREDNIE (BEZ "BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 250 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 250 mg abataceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: maltoza, sodu diwodorofosforan jednowodny i sodu chlorek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka
1 niezawierająca silikonu strzykawka

Składnik opakowania złożonego nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

Tylko do jednorazowego użycia.
Do rozpuszczenia należy użyć niezawierającej silikonu strzykawki jednorazowej dołączonej do opakowania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Termin ważności po rozpuszczeniu leku - patrz ulotka.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć każdą niezużytą ilość roztworu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/002 2 fiolki i 2 niezawierające silikonu strzykawki (2 opakowania pojedyncze)
EU/1/07/389/003 3 fiolki i 3 niezawierające silikonu strzykawki (3 opakowania pojedyncze)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELKE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ORENCIA 250 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
abatacept
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

Do rozpuszczenia należy użyć niezawierającej silikonu strzykawki jednorazowej dołączonej do opakowania.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY KARTONIK DLA OPAKOWANIA ZAWIERAJĄCEGO 4 AMPUŁKOSTRZYKAWKI Z OSŁONKĄ NA IGŁĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 50 mg abataceptu w 0,4 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, poloksamer 188, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

4 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/013 4 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ORENCIA 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELKE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA STRZYKAWCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ORENCIA 50 mg wstrzyknięcie
abatacept
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY KARTONIK DLA OPAKOWANIA ZAWIERAJĄCEGO 4 AMPUŁKOSTRZYKAWKI Z OSŁONKĄ NA IGŁĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 87,5 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 87,5 mg abataceptu w 0,7 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, poloksamer 188, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

4 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/014 4 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ORENCIA 87,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELKE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta na strzykawce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ORENCIA 87,5 mg wstrzyknięcie
abatacept
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY KARTONIK DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH 1, 3 I 4 AMPUŁKOSTRZYKAWKI Z OSŁONKĄ NA IGŁĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, poloksamer 188, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

1 ampułkostrzykawka z osłonką na igłę

3 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę

4 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/007 1 ampułkostrzykawka z osłonką na igłę
EU/1/07/389/008 4 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę
EU/1/07/389/010 3 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ORENCIA 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY KARTONIK DLA OPAKOWANIA ZŁOŻONEGO (W TYM "BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, poloksamer 188, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Opakowanie złożone: 12 ampułkostrzykawek z osłonką na igłę (3 opakowania po 4 sztuki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/009 12 ampułkostrzykawek z osłonką na igłę (3 opakowania po 4 sztuki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ORENCIA 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK JAKO OPAKOWANIE POŚREDNIE (BEZ "BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, poloksamer 188, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

4 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę

Składnik opakowania złożonego nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/009 12 ampułkostrzykawek z osłonką na igłę (3 opakowania po 4 sztuki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ORENCIA 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELKE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta na strzykawce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ORENCIA 125 mg wstrzyknięcie
abatacept
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY KARTONIK DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH 1 I 4 AMPUŁKOSTRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, poloksamer 188, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

1 ampułkostrzykawka

4 ampułkostrzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/004 1 ampułkostrzykawka
EU/1/07/389/005 4 ampułkostrzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ORENCIA 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY KARTONIK DLA OPAKOWANIA ZŁOŻONEGO (W TYM "BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, poloksamer 188, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Opakowanie złożone: 12 ampułkostrzykawek (3 opakowania po 4 sztuki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/006 12 ampułkostrzykawek (3 opakowania po 4 sztuki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ORENCIA 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonik jako opakowanie pośrednie (bez "blue box")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, poloksamer 188, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

4 ampułkostrzykawki

Składnik opakowania złożonego nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/006 12 ampułkostrzykawek (3 opakowania po 4 sztuki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ORENCIA 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELKE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY KARTONIK DLA OPAKOWANIA ZAWIERAJĄCEGO 4 WSTRZYKIWACZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, poloksamer 188, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (ClickJect)

4 wstrzykiwacze ClickJect

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/011 4 wstrzykiwacze

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ORENCIA 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY KARTONIK DLA OPAKOWANIA ZŁOŻONEGO (W TYM "BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jednen wstrzykiwacz zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, poloksamer 188, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (ClickJect)

Opakowanie złożone: 12 wstrzykiwaczy ClickJect (3 opakowania po 4 sztuki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/012 12 wstrzykiwaczy (3 opakowania po 4 sztuki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ORENCIA 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK JAKO OPAKOWANIE POŚREDNIE (BEZ "BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
abatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jednen wstrzykiwacz zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, poloksamer 188, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (ClickJect)

4 wstrzykiwacze ClickJect

Składnik opakowania złożonego nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/389/012 12 wstrzykiwaczy (3 opakowania po 4 sztuki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ORENCIA 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELKE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ORENCIA 125 mg wstrzyknięcie
abatacept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

TEKST KARTY DLA PACJENTA PRZYJMUJACEGO PRODUKT ORENCIA W INFUZJI DOŻYLNEJ

Karta dla pacjenta przyjmującego lek ORENCIA

Niniejsza Karta Specjalnych Ostrzeżeń zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, z których należy zdawać sobie sprawę przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem ORENCIA.

- Niniejszą kartę należy okazywać każdemu lekarzowi prowadzącemu leczenie.

Zakażenia

ORENCIA zwiększa ryzyko zakażeń.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, nie może być leczony lekiem ORENCIA.
- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem ORENCIA, pacjent powinien być zbadany, czy nie występują u niego pewne zakażenia

Gruźlica: Pacjent powinien być przebadany w kierunku gruźlicy przed leczeniem lekiem ORENCIA. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskim kontakcie z osobą chorą na gruźlicę.

Zapalenie wątroby: Leczenie przeciwreumatyczne może być związane z nawrotem zapalenia wątroby typu B. Pacjent powinien być przebadany w kierunku wirusowego zapalenia wątroby zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Zakażenia

– Jeśli pojawią się objawy sugerujące zakażenia, takie jak: gorączka, utrzymujący się kaszel, zmniejszenie masy ciała lub apatia należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Daty leczenia lekiem ORENCIA:

Rozpoczęcie:

_____

Ostatnie podanie:

_____

- Aby uzyskać więcej informacji należy przeczytać ulotkę leku ORENCIA.
- Udając się do lekarza należy zawsze mieć ze sobą listę wszystkich przyjmowanych leków.

Nazwisko pacjenta: _____

Nazwisko lekarza: _____

Telefon lekarza: _____

Kartę należy zachować przez 3 miesiące od daty przyjęcia ostatniej dawki leku ORENCIA, ponieważ działania niepożądane mogą wystąpić przez długi okres po przyjęciu ostatniej dawki leku ORENCIA.

Nie należy stosować leku ORENCIA u kobiet w ciąży, chyba że jest to konieczne. Jeżeli pacjentka otrzymała lek ORENCIA w okresie ciąży, ważne jest, aby przed podaniem jakichkolwiek szczepień dziecku, poinformować o tym pracowników opieki zdrowotnej zajmujących się dziećmi. W okresie 14 tygodni od ostatniego podania leku ORENCIA u dziecka może wystąpić ciężka infekcja spowodowana „żywymi szczepionkami".

[Mmm RRRR]

TEKST KARTY DLA PACJENTA PRZYJMUJĄCEGO PRODUKT ORENCIA WE WSTRZYKNIĘCIU PODSKÓRNYM

Karta dla pacjenta przyjmującego lek ORENCIA

Niniejsza Karta Specjalnych Ostrzeżeń zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, z których należy zdawać sobie sprawę przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem ORENCIA.

- Niniejszą kartę należy okazywać każdemu lekarzowi prowadzącemu leczenie.

Zakażenia

ORENCIA zwiększa ryzyko zakażeń.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, nie może być leczony lekiem ORENCIA.
- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem ORENCIA, pacjent powinien być zbadany, czy nie występują u niego pewne zakażenia

Gruźlica: Pacjent powinien być przebadany w kierunku gruźlicy przed leczeniem lekiem ORENCIA. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskim kontakcie z osobą chorą na gruźlicę.

Zapalenie wątroby: Leczenie przeciwreumatyczne może być związane z nawrotem zapalenia wątroby typu B. Pacjent powinien być przebadany w kierunku wirusowego zapalenia wątroby zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Zakażenia

– Jeśli pojawią się objawy sugerujące zakażenia, takie jak: gorączka, utrzymujący się kaszel, zmniejszenie masy ciała lub apatia należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Rozpoczęcie leczenia lekiem ORENCIA:

_____

- Aby uzyskać więcej informacji należy przeczytać ulotkę leku ORENCIA.
- Udając się do lekarza należy zawsze mieć ze sobą listę wszystkich przyjmowanych leków.

Nazwisko pacjenta: _____

Nazwisko lekarza: _____

Telefon lekarza: _____

Kartę należy zachować przez 3 miesiące od daty przyjęcia ostatniej dawki leku ORENCIA, ponieważ działania niepożądane mogą wystąpić przez długi okres po przyjęciu ostatniej dawki leku ORENCIA.

Nie należy stosować leku ORENCIA u kobiet w ciąży, chyba że jest to konieczne. Jeżeli pacjentka otrzymała lek ORENCIA w okresie ciąży, ważne jest, aby przed podaniem jakichkolwiek szczepień dziecku, poinformować o tym pracowników opieki zdrowotnej zajmujących się dziećmi. W okresie 14 tygodni od ostatniego podania leku ORENCIA u dziecka może wystąpić ciężka infekcja spowodowana „żywymi szczepionkami”.

[Mmm RRRR]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
ORENCIA 250 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
abatacept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, lub farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ORENCIA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ORENCIA
3. Jak stosować lek ORENCIA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ORENCIA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ORENCIA i w jakim celu się go stosuje

Lek ORENCIA zawiera substancję czynną abatacept, białko wytworzone w hodowlach komórkowych. ORENCIA osłabia atak układu odpornościowego na prawidłowe tkanki poprzez zakłócanie czynności komórek odpornościowych (zwanych limfocytami T), które przyczyniają się do rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów. Lek ORENCIA wybiórczo wpływa na aktywację limfocytów T biorących udział w odpowiedzi zapalnej ze strony układu immunologicznego.

ORENCIA jest stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, jak również wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci w wieku 6 lat i starszych.

Reumatoidalne zapalenie stawów
Reumatoidalne zapalenie stawów jest długotrwałą, postępującą chorobą ogólnoustrojową, która nie leczona może prowadzić do poważnych następstw, takich jak: zniszczenie stawów, narastająca niepełnosprawność oraz zaburzenie zdolności wykonywania czynności codziennych. U osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, własny układ odpornościowy atakuje prawidłowe tkanki, co powoduje ból i obrzęk stawów. Może to powodować zniszczenie stawów. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) może mieć różny przebieg u różnych osób. U większości pacjentów objawy dotyczące stawów rozwijają się stopniowo na przestrzeni kilku lat. Jednakże, u niektórych osób, RZS może postępować szybko, a u jeszcze innych RZS może się utrzymywać przez ograniczony czas, a następnie choroba może osiągnąć stadium remisji. RZS jest zazwyczaj przewlekłą (długotrwałą), postępującą chorobą. Oznacza to, iż nawet w przypadku stosowania leczenia, niezależnie od tego, czy u pacjenta występują nadal objawy, czy też nie, RZS może powodować dalsze uszkodzenia stawów. Określenie odpowiedniego dla pacjenta planu leczenia może umożliwić spowolnienie tego procesu chorobowego, co może pomóc w zredukowaniu uszkodzenia stawów w długim okresie, jak również uczucia bólu i zmęczenia, a także może poprawić ogólną jakość życia pacjenta.

Lek ORENCIA jest stosowany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub lekami innej grupy, nazywanymi inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (inhibitorami TNF). Lek jest stosowany w skojarzeniu z lekiem o nazwie metotreksat. Lek ORENCIA może być również stosowany z metotreksatem w leczeniu wysoce czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, której zwykle towarzyszy łuszczyca – choroba zapalna skóry. Jeśli u pacjenta występuje czynne łuszczycowe zapalenie stawów, najpierw zostaną podane inne leki. Jeśli odpowiedź na te leki będzie niewystarczająca, pacjent może otrzymać lek ORENCIA, aby:

- Zmniejszyć objawy choroby.
- Opóźnić proces niszczenia kości i stawów przez chorobę.
- Poprawić sprawność fizyczną i zdolności do wykonywania codziennych czynności.

Lek ORENCIA jest stosowany do leczenia łuszczycowego zapalenia stawów w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów jest długotrwałą chorobą zapalną występującą u dzieci i młodzieży obejmującą jeden lub więcej stawów.
Lek ORENCIA proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest stosowany u dzieci i młodzieży w wieku 6 do 17 lat, u których stosowany wcześniej lek modyfikujący przebieg choroby nie zadziałał wystarczająco lub okazał się dla nich niewłaściwy. Lek ORENCIA jest zazwyczaj stosowany w skojarzeniu z metotreksatem, choć może też być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest niewłaściwe.

Lek ORENCIA jest stosowany, aby:

- opóźnić proces niszczenia stawów
- poprawić sprawność fizyczną pacjenta
- złagodzić inne objawy obserwowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ORENCIA

Kiedy nie stosować leku ORENCIA

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na abatacept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **jeśli występuje u pacjenta ciężkie lub niekontrolowane zakażenie**, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem ORENCIA. Obecność zakażenia może narazić pacjenta na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych leku ORENCIA.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ORENCIA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- **jeśli wystąpi reakcja alergiczna**, taka jak ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, ciężkie zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie, obrzęki lub wysypka skórna, **należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego**.
- jeśli pacjent bądź partner lub opiekun pacjenta zauważą **nowe objawy lub pogorszenie objawów neurologicznych**, w tym ogólne osłabienie mięśni, zaburzenia widzenia, trudności z mówieniem, **zmianę sposobu chodzenia** lub problemy z **równowagą**, **zmiany w myśleniu, pamięci i orientacji** prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości, należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, ponieważ mogą to być objawy bardzo rzadkiej, poważnej i potencjalnie śmiertelnej choroby mózgu zwanej postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML).
- **jeśli pacjent ma jakiekolwiek zakażenie**, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie, jeśli pacjent ma często powtarzające się zakażenia lub **pacjent ma objawy zakażenia (np. gorączkę, złe samopoczucie, problemy z zębami), ważne jest, aby powiadomić lekarza prowadzącego**. Lek ORENCIA może spowodować zmniejszenie zdolności organizmu pacjenta do zwalczania zakażeń i leczenie może spowodować większe prawdopodobieństwo zakażenia lub pogorszenie przebiegu istniejących zakażeń.
- **jeśli pacjent chorował na gruźlicę** lub ma objawy gruźlicy (przedłużający się kaszel, zmniejszenie masy ciała, apatia, niewielka gorączka), powinien **powiadomić o tym lekarza**

prowadzącego. Przed zastosowaniem leku ORENCIA, lekarz prowadzący wykona badanie na obecność gruźlicy lub wykona test skórny.
- **jeśli pacjent choruje na wirusowe zapalenie wątroby**, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego. Przed zastosowaniem leku ORENCIA, lekarz prowadzący może wykonać badanie w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.
- **jeśli u pacjenta występuje choroba nowotworowa**, lekarz zadecyduje, czy pacjent może wciąż przyjmować lek ORENCIA.
- Badania wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia raka skóry innego niż czerniak u pacjentów przyjmujących lek ORENCIA. Należy omówić z lekarzem sposoby zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka skóry. Lekarz może zalecić regularne badania skóry podczas przyjmowania leku ORENCIA. W przypadku wystąpienia zmian w wyglądzie skóry lub narośli na skórze podczas leczenia lub po jego zakończeniu należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- **jeśli pacjent był ostatnio szczepiony** lub planuje szczepienie, **należy powiadomić lekarza**. Niektórych szczepionek nie należy podawać podczas przyjmowania leku ORENCIA. **Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym przed otrzymaniem jakiejkolwiek szczepionki.** Przed zastosowaniem leku ORENCIA zaleca się, aby pacjenci z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapalaniem stawów, o ile to możliwe, odbyli wszystkie szczepienia zgodne z aktualnymi wytycznymi. Pewne szczepienia mogą wywoływać infekcje, których źródłem jest szczepionka. Jeśli pacjentka otrzymała lek ORENCIA w okresie ciąży, u dziecka występuje zwiększone ryzyko wystąpienia takiej infekcji przez około 14 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki w czasie ciąży. Ważne jest, aby poinformować lekarza pediatrę oraz innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku ORENCIA w czasie ciąży, aby mogli podjąć decyzję, kiedy należy podać dziecku jakąkolwiek szczepionkę.
- **jeśli pacjent używa glukometru w** celu kontroli stężenia glukozy we krwi. Lek ORENCIA zawiera maltozę, która jest rodzajem cukru i może powodować fałszywe zawyżenie wyników pomiaru stężenia glukozy we krwi, przez niektóre urządzenia służące do oznaczania stężenia glukozy we krwi. Lekarz prowadzący może zalecić inną metodę badania stężenia glukozy we krwi.

Lekarz prowadzący może także zlecić przeprowadzenie badania krwi.

Dzieci i młodzież
Lek ORENCIA proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie był badany u dzieci poniżej 6. roku życia i młodzieży, dlatego nie zaleca się stosowania leku ORENCIA proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u tych pacjentów.

Lek ORENCIA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce dostępny jest do podania podskórnego u dzieci w wieku 2 lat i starszych oraz młodzieży.

Lek ORENCIA a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy stosować leku ORENCIA z biologicznymi lekami stosowanymi w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w tym z inhibitorami TNF, takimi jak adalimumab, etanercept i infliksymab; brak wystarczających danych, aby zalecać jednoczesne podawanie z anakinrą i rytuksymabem.

Lek ORENCIA może być przyjmowany wraz z innymi lekami, stosowanymi często w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, takimi jak: steroidy lub leki przeciwbólowe, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak ibuprofen lub diklofenak.
Przed przyjęciem jakiegokolwiek innego leku w trakcie stosowania leku ORENCIA, należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Ciąża i karmienie piersią
Działanie leku ORENCIA w ciąży nie jest znane, tak więc lek ORENCIA nie powinien być podawany w ciąży, chyba że zostanie on specjalnie zalecony przez lekarza prowadzącego.

- jeśli istnieje możliwość, że pacjentka zajdzie w ciążę, musi stosować skuteczne metody antykoncepcji (kontroli urodzin) podczas stosowania leku ORENCIA oraz w ciągu 14 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Lekarz prowadzący zaleci odpowiednią metodę.
- w przypadku zajścia w ciążę podczas stosowania leku ORENCIA, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego.

Jeśli pacjentka otrzymała lek ORENCIA w okresie ciąży, u dziecka może wystąpić zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji. Ważne jest, aby poinformować lekarza pediatrę oraz innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku ORENCIA w czasie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę (dodatkowe informacje, patrz punkt dotyczący szczepień).

Nie wiadomo czy lek ORENCIA jest wydzielany do mleka ludzkiego. Podczas stosowania leku ORENCIA oraz przez 14 tygodni od ostatniej dawki, **należy przerwać karmienie piersią**.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Można oczekiwać, iż stosowanie leku ORENCIA nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów, rowerów lub obsługiwania maszyn. Jednakże w przypadku odczuwania zmęczenia lub złego samopoczucia po przyjęciu leku ORENCIA, nie należy prowadzić pojazdów, rowerów ani obsługiwać maszyn.

Lek ORENCIA zawiera sód
Lek zawiera 34,5 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w maksymalnej dawce 4 fiolek (8,625 mg sodu w jednej fiolce). Odpowiada to 1,7% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek ORENCIA

Lek ORENCIA będzie podawany pacjentowi pod nadzorem doświadczonego lekarza.

Zalecana dawka u dorosłych
Zalecana dawka abataceptu u dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub łuszczycowym zapaleniem stawów zależy od masy ciała:

Masa ciała	Dawka	Fiolki
Poniżej 60 kg	500 mg	2
60 kg – 100 kg	750 mg	3
Powyżej 100 kg	1 000 mg	4

Lekarz poinformuje pacjenta o czasie trwania leczenia oraz jakie inne leki, w tym także inne leki modyfikujące przebieg choroby, jeśli jakiekolwiek, można przyjmować podczas stosowania leku ORENCIA.

U pacjentów powyżej 65 lat, lek ORENCIA może być stosowany w niezmienionej dawce.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
W przypadku dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o masie ciała mniejszej niż 75 kg zalecana dawka abataceptu podawanego dożylnie wynosi 10 mg/kg mc. Dzieciom o masie ciała 75 kg i więcej należy podawać lek ORENCIA proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu w schemacie dawkowania ustalonym dla osób dorosłych.

Jak podawany jest lek ORENCIA
Lek ORENCIA podawany jest dożylnie, zazwyczaj do jednej z żył przedramienia, przez okres 30 minut. Metoda ta jest nazywana infuzją (wlewem). Profesjonalni pracownicy służby zdrowia będą monitorować stan pacjenta podczas podawania leku ORENCIA w infuzji.

Lek ORENCIA jest dostarczany w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji. Oznacza to, że przed podaniem leku ORENCIA pacjentowi, jest on najpierw rozpuszczany w wodzie do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczany w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), przeznaczonym do wstrzykiwań.

Jak często podawany jest lek ORENCIA
Lek ORENCIA należy ponownie podać po 2, a następnie po 4 tygodniach od wykonania pierwszej infuzji. Następnie podaje się jedną dawkę co 4 tygodnie. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta o czasie trwania leczenia oraz o tym, jakie inne leki może pacjent kontynuować w trakcie przyjmowania leku ORENCIA.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku ORENCIA
Jeśli to nastąpi, lekarz prowadzący będzie obserwował pacjenta, czy nie występują subiektywne i obiektywne objawy niepożądanych działań leku oraz stosował leczenie, jeśli będzie konieczne.

Pominięcie przyjęcia leku ORENCIA
W przypadku nieprzyjęcia dawki leku ORENCIA w wyznaczonym terminie, należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym odnośnie wyznaczenia terminu przyjęcia kolejnej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku ORENCIA
Decyzję o przerwaniu stosowania leku ORENCIA należy omówić z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielegniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ORENCIA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.
Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi leku ORENCIA są zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zakażenia nosa i gardła), ból głowy oraz nudności, jak wymienione poniżej.
ORENCIA może powodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, wymagających leczenia.

Możliwe ciężkie działania niepożądane to ciężkie zakażenia, nowotwory złośliwe (rak) oraz reakcje alergiczne, jak wymienione poniżej.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów, **należy natychmiast zawiadomić lekarza:**
- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni lub stóp
- problemy z oddychaniem lub przełykaniem
- gorączka, uporczywy kaszel, utrata masy ciała, brak sił życiowych

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów, **należy zawiadomić lekarza tak szybko jak to możliwe**:
- ogólne złe samopoczucie, problemy z zębami, pieczenie podczas oddawania moczu, bolesna wysypka skórna, bolesne pęcherze skórne, kaszel.

Objawy opisane powyżej mogą wskazywać na wystąpienie działań niepożądanych przedstawionych poniżej, które były obserowane u dorosłych pacjentów w trakcie badań klinicznych leku ORENCIA:

Bardzo często (mogą wystąpić u co najmniej 1 na 10 pacjentów):
- zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zakażenia nosa, gardła i zatok)

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):
- zakażenia płuc, zakażenia dróg moczowych, bolesne pęcherze na skórze (opryszczka), grypa

- bóle głowy, zawroty głowy
- podwyższone ciśnienie tętnicze krwi
- kaszel
- ból brzucha, biegunka, nudności, dolegliwości żołądkowe, owrzodzenia jamy ustnej, wymioty
- wysypka
- zmęczenie, osłabienie
- nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów):
- zakażenia zębów, grzybica paznokci, zakażenie mięśni, zakażenie krwi, gromadzenie się ropy pod skórą, zakażenie nerek, zakażenie ucha
- mała liczba białych krwinek
- rak skóry, brodawki skórne
- mała ilość płytek krwi
- reakcje alergiczne
- depresja, niepokój, zaburzenia snu
- migrena
- uczucie drętwienia
- suchość oczu, zmniejszenie ostrości wzroku
- zapalenie oka
- kołatanie serca, przyspieszona czynność serca, zwolniona czynność serca
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi, uderzenia gorąca, zapalenie naczyń krwionośnych, zaczerwienienie skóry twarzy
- trudności w oddychaniu, sapanie, duszność, zaostrzenie choroby płuc znanej jako przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)
- uczucie ściśnięcia gardła
- katar
- zwiększona skłonność do powstawania siniaków, suchość skóry, łuszczyca, zaczerwienienie skóry, nadmierna potliwość, trądzik
- łysienie, swędzenie, pokrzywka
- bóle stawów
- bóle rąk i nóg
- brak miesiączki, krwotok miesiączkowy
- objawy grypopodobne, zwiększenie masy ciała, odczyny związane z podawaniem wlewu dożylnego

Rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 pacjentów):
- gruźlica
- zapalenie macicy, jajowodów i (lub) jajników
- zakażenie żołądka i jelit
- rak białych krwinek, rak płuc

<u>Dzieci i młodzież z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów</u>

Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów są podobne do tych obserwowanych u pacjentów dorosłych, jak opisano powyżej, z następującymi różnicami:

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):
- zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zakażenia jamy nosowej, zatok i gardła)
- gorączka

Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów):
- krew w moczu
- zakażenia ucha

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, lub farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ORENCIA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, roztwór do wlewu, przechowywany w lodówce, jest trwały przez 24 godziny, niemniej jednak z powodów bakteriologicznych, powinien być użyty niezwłocznie.

Nie należy stosować tego leku w przypadku stwierdzenia obecności nieprzezroczystych cząstek, przebarwienia lub innych obcych cząstek w roztworze do infuzji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ORENCIA
- Substancją czynną leku jest abatacept. Każda fiolka zawiera 250 mg abataceptu.
- Po rozpuszczeniu, każdy ml zawiera 25 mg abataceptu.
- Pozostałe składniki to: maltoza, diwodorofosforan sodu jednowodny i chlorek sodu (patrz punkt 2 "Lek ORENCIA zawiera sód").

Jak wygląda lek ORENCIA i co zawiera opakowanie
ORENCIA proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest białym lub prawie białym proszkiem, który może występować jako jedna bryłka lub połamana bryłka, w kawałkach.
Lek ORENCIA jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę i 1 strzykawkę niezawierającą silikonu oraz w opakowaniach złożonych zawierających 2 lub 3 fiolki oraz 2 lub 3 strzykawki niezawierające silikonu (2 lub 3 opakowania pojedyncze).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Rozpuszczanie i rozcieńczanie powinno odbywać się zgodnie z zasadami dobrej praktyki, szczególnie w zakresie aseptyki.

Dobór dawki: patrz punkt 3. Ulotki dla pacjenta „Jak stosować lek ORENCIA”.

Rozpuszczanie zawartości fiolek: w warunkach aseptycznych, rozpuścić zawartość każdej fiolki w 10 ml wody do wstrzykiwań, przy użyciu **jednorazowych strzykawek niezawierających silikonu, dostarczanych z każdą fiolką** oraz igły o rozmiarze 18-21. Usunąć kapsel typu flip-off z fiolki i przetrzeć szczyt gazikiem zamoczonym w alkoholu. Wprowadzić igłę strzykawki do fiolki przez środek gumowego korka i skierować strumień wody do wstrzykiwań na ściankę fiolki. Nie używać

zawartości fiolki w przypadku braku próżni. Po wstrzyknięciu do fiolki 10 ml wody do wstrzykiwań, usunąć strzykawkę i igłę. W celu zminimalizowania tworzenia się piany w roztworze leku ORENCIA, należy obracać fiolkę delikatnym ruchem wirującym do momentu całkowitego rozpuszczenia się zawartości. **Nie wstrząsać**. **Nie stosować długiego, energicznego wstrząsania**. Po całkowitym rozpuszczeniu proszku, należy odpowietrzyć fiolkę za pomocą igły w celu rozproszenia ewentualnie obecnej piany. Po rozpuszczeniu, roztwór powinien być klarowny i bezbarwny do jasnożółtego. Nie używać w przypadku stwierdzenia obecności nieprzezroczystych cząstek, przebarwienia lub innych obcych cząstek.

Przygotowanie infuzji dożylnej: bezpośrednio po rozpuszczeniu zawartości, koncentrat powinien zostać rozcieńczony do objętości 100 ml przy użyciu roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczonego do wstrzykiwań. Z worka infuzyjnego lub butelki o pojemności 100 ml usunąć objętość 0,9% roztworu chlorku sodu równą objętości zawartej w fiolkach z rozpuszczonym lekiem ORENCIA. Z każdej fiolki dodać powoli do worka infuzyjnego lub butelki, przy użyciu tej samej **niezawierającej silikonu, jednorazowej strzykawki, dostarczanej z każdą fiolką produktu,** otrzymany roztwór leku ORENCIA. Delikatnie wymieszać. Końcowe stężenie abataceptu w worku lub butelce, będzie zależało od ilości dodanej substancji czynnej, ale nie będzie większe niż 10 mg/ml.

Podawanie: w przypadku rozpuszczenia i rozcieńczenia w warunkach aseptycznych, roztwór do infuzji produktu ORENCIA może zostać użyty natychmiast, lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie przechowywany w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C. Jednakże, ze względów mikrobiologicznych, powinien on być podany natychmiast. Przed podaniem, roztwór produktu ORENCIA należy sprawdzić wizualnie na obecność cząstek stałych lub przebarwienia. Roztwór należy wyrzucić w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek cząstek stałych lub przebarwień. W pełni rozcieńczony roztwór produktu ORENCIA należy podać w infuzji trwającej 30 minut. Musi być podawany za pomocą zestawu do infuzji dożylnej z jałowym, niepyrogennym filtrem o małej zdolności wiązania białek (średnica porów 0,2 do 1,2 μm). Nie przechowywać porcji nie zużytego roztworu do infuzji w celu ponownego użycia.

Inne leki: lek ORENCIA nie powinien być mieszany z innymi lekami, lub podawany w infuzji dożylnej jednocześnie, przez ten sam dostęp dożylny, z innymi lekami. Nie przeprowadzono badań dotyczących zgodności fizycznej lub biochemicznej w celu oceny możliwości jednoczesnego podawania produktu ORENCIA z innymi lekami.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
ORENCIA 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
ORENCIA 87,5 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
abatacept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed rozpoczęciem stosowania leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane , w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ORENCIA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ORENCIA
3. Jak stosować lek ORENCIA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ORENCIA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ORENCIA i w jakim celu się go stosuje

Lek ORENCIA zawiera substancję czynną abatacept, białko wytworzone w hodowlach komórkowych. ORENCIA osłabia atak układu odpornościowego na prawidłowe tkanki poprzez zakłócanie czynności komórek odpornościowych (zwanych limfocytami T), które przyczyniają się do rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Lek ORENCIA wybiórczo wpływa na aktywację limfocytów T biorących udział w odpowiedzi zapalnej ze strony układu immunologicznego.

ORENCIA jest stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, jak również wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci w wieku 2 lat i starszych.

Reumatoidalne zapalenie stawów
Reumatoidalne zapalenie stawów jest długotrwałą, postępującą chorobą ogólnoustrojową, która nieleczona może prowadzić do poważnych następstw, takich jak: zniszczenie stawów, narastająca niepełnosprawność oraz zaburzenie zdolności wykonywania codziennych czynności. U osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, własny układ odpornościowy atakuje prawidłowe tkanki, co powoduje ból i obrzęk stawów. Może to powodować zniszczenie stawów. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) może mieć różny przebieg u różnych osób. U większości osób objawy dotyczące stawów rozwijają się stopniowo na przestrzeni kilku lat. Jednakże, u niektórych osób, może występować szybka progresja RZS, a u jeszcze innych może występować RZS przez ograniczony czas, po czym choroba może przejść w stadium remisji. RZS jest zazwyczaj przewlekłą (długotrwałą), postępującą chorobą. Oznacza to, iż nawet w przypadku stosowania leczenia, niezależnie od tego, czy u pacjenta występują nadal objawy, czy też nie, RZS może powodować dalsze uszkodzenia stawów. Określenie odpowiedniego dla pacjenta planu leczenia może umożliwić spowolnienie tego procesu chorobowego, co może pomóc w zredukowaniu uszkodzenia stawów w długim okresie, jak również uczucia bólu i zmęczenia, a także może poprawić ogólną jakość życia pacjenta.

Lek ORENCIA jest stosowany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub lekami

innej grupy, nazywanymi inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (inhibitorami TNF). Lek jest stosowany w skojarzeniu z lekiem o nazwie metotreksat.
Lek ORENCIA może być również stosowany z metotreksatem w leczeniu wysoce czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem.

Lek ORENCIA jest stosowany aby:
- opóźnić proces niszczenia stawów,
- poprawić sprawność fizyczną pacjenta,

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, której zwykle towarzyszy łuszczyca – choroba zapalna skóry. Jeśli u pacjenta występuje czynne łuszczycowe zapalenie stawów, najpierw zostaną podane inne leki. Jeśli odpowiedź na te leki będzie niewystarczająca, pacjent może otrzymać lek ORENCIA, aby:
- Zmniejszyć objawy choroby.
- Opóźnić proces niszczenia kości i stawów przez chorobę.
- Poprawić sprawność fizyczną i zdolności do wykonywania codziennych czynności.

Lek ORENCIA jest stosowany do leczenia łuszczycowego zapalenia stawów w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest długotrwałą chorobą zapalną występującą u dzieci i młodzieży obejmującą jeden lub więcej stawów.

Lek ORENCIA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce jest stosowany w dzieci i młodzieży w wieku 2 do 17 lat, u których stosowany wcześniej lek modyfikujący przebieg choroby nie zadziałał wystarczająco lub okazał się dla nich niewłaściwy. Lek ORENCIA jest zazwyczaj stosowany w skojarzeniu z metotreksatem, choć może też być stosowany w monoterapii, jeśli leczenie metotreksatem jest niewłaściwe.

Lek ORENCIA jest stosowany, aby:
- opóźnić proces niszczenia stawów
- poprawić sprawność fizyczną pacjenta
- złagodzić inne objawy wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów obserwowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta .

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ORENCIA

Kiedy nie stosować leku ORENCIA
- **jeśli pacjent ma uczulenie** na abatacept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **jeśli występuje u pacjenta ciężkie lub niekontrolowane zakażenie**, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem ORENCIA. Obecność zakażenia może narazić pacjenta na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych leku ORENCIA.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ORENCIA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- **jeśli wystąpi reakcja alergiczna**, taka jak ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, ciężkie zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie, obrzęki lub wysypka skórna, **należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego**.

- jeśli pacjent bądź partner lub opiekun pacjenta zauważą **nowe objawy lub pogorszenie objawów neurologicznych**, w tym ogólne osłabienie mięśni, zaburzenia widzenia, trudności z mówieniem, **zmianę sposobu chodzenia** lub problemy z **równowagą**, **zmiany w myśleniu, pamięci i orientacji** prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości, należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, ponieważ mogą to być objawy bardzo rzadkiej, poważnej i potencjalnie śmiertelnej choroby mózgu zwanej postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML).
- **jeśli pacjent ma jakiekolwiek zakażenie**, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie, jeśli pacjent ma często powtarzające się zakażenia lub **jeśli pacjent ma objawy zakażenia (np. gorączkę, złe samopoczucie, problemy z zębami), ważne jest, aby powiadomić lekarza prowadzącego**. Lek ORENCIA może spowodować zmniejszenie zdolności organizmu pacjenta do zwalczania zakażeń i leczenie może spowodować większą skłonność do zakażeń lub pogorszenie przebiegu istniejących zakażeń.
- **jeśli pacjent chorował na gruźlicę** lub ma objawy gruźlicy (przedłużający się kaszel, zmniejszenie masy ciała, apatia, niewielka gorączka), powinien **powiadomić o tym lekarza prowadzącego**. Przed zastosowaniem leku ORENCIA, lekarz prowadzący wykona badanie na obecność gruźlicy lub wykona test skórny.
- **jeśli pacjent choruje na wirusowe zapalenie wątroby**, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego. Przed zastosowaniem leku ORENCIA, lekarz prowadzący może wykonać badanie w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.
- **jeśli u pacjenta występuje choroba nowotworowa**, lekarz zadecyduje, czy pacjent może wciąż przyjmować lek ORENCIA.
- Badania wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia raka skóry innego niż czerniak u pacjentów przyjmujących lek ORENCIA. Należy omówić z lekarzem sposoby zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka skóry. Lekarz może zalecić regularne badania skóry podczas przyjmowania leku ORENCIA. W przypadku wystąpienia zmian w wyglądzie skóry lub narośli na skórze podczas leczenia lub po jego zakończeniu należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- **jeśli pacjent był ostatnio szczepiony** lub planuje szczepienie, **należy powiadomić lekarza**. Niektórych szczepionek nie należy podawać podczas przyjmowania przez pacjenta leku ORENCIA. **Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym przed przyjęciem jakiejkolwiek szczepionki.** Pewne szczepienia mogą wywoływać infekcje, których źródłem jest szczepionka. Jeśli pacjentka otrzymała lek ORENCIA w okresie ciąży, u dziecka występuje zwiększone ryzyko wystąpienia takiej infekcji przez około 14 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki w czasie ciąży. Ważne jest, aby poinformować lekarza pediatrę oraz innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku ORENCIA w czasie ciąży, aby mogli podjąć decyzję, kiedy należy podać dziecku jakąkolwiek szczepionkę.

Lekarz prowadzący może także zlecić przeprowadzenie badania krwi.

Dzieci i młodzież
Lek ORENCIA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce nie był badany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat. Dlatego też nie zaleca się stosowania leku ORENCIA w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce w tej grupie pacjentów.

Lek ORENCIA a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
Nie należy stosować leku ORENCIA z biologicznymi lekami stosowanymi w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w tym z inhibitorami TNF, takimi jak adalimumab, etanercept i infliksymab; brak wystarczających danych, aby zalecać jednoczesne podawanie z anakinrą i rytuksymabem.

Lek ORENCIA może być stosowany wraz z innymi lekami, stosowanymi często w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, takimi jak: steroidy lub leki przeciwbólowe, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak ibuprofen lub diklofenak.
Przed przyjęciem jakiegokolwiek innego leku w trakcie stosowania leku ORENCIA, należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Ciąża i karmienie piersią
Działanie leku ORENCIA w ciąży nie jest znane, tak więc nie należy stosować leku ORENCIA w ciąży, chyba że zostanie on specjalnie zalecony przez lekarza prowadzącego.

- jeśli istnieje możliwość, że pacjentka zajdzie w ciążę, musi stosować skuteczne metody antykoncepcji (kontroli urodzin) podczas stosowania leku ORENCIA oraz w ciągu 14 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Lekarz prowadzący zaleci odpowiednią metodę.
- w przypadku zajścia w ciążę podczas stosowania leku ORENCIA, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego.

Jeśli pacjentka otrzymała lek ORENCIA w okresie ciąży, u dziecka może wystąpić zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji. Ważne jest, aby poinformować lekarza pediatrę oraz innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku ORENCIA w czasie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę (dodatkowe informacje, patrz punkt dotyczący szczepień).

Nie wiadomo czy lek ORENCIA jest wydzielany do mleka ludzkiego. Podczas stosowania leku ORENCIA oraz przez 14 tygodni od ostatniej dawki, **należy przerwać karmienie piersią**.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Można oczekiwać, iż stosowanie leku ORENCIA nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów, rowerów lub obsługiwania maszyn. Jednakże w przypadku odczuwania zmęczenia lub złego samopoczucia po przyjęciu leku ORENCIA, nie należy prowadzić pojazdów, rowerów ani obsługiwać maszyn.

Lek ORENCIA zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, czyli jest zasadniczo "wolny od sodu".

3. Jak stosować lek ORENCIA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek ORENCIA w postaci roztworu do wstrzykiwań jest wstrzykiwany pod skórę (podanie podskórne sc.).

Zalecana dawka u dorosłych
Zalecana dawka leku ORENCIA u dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 125 mg co tydzień, niezależnie od masy ciała.

Lekarz może rozpocząć terapię lekiem ORENCIA z zastosowaniem lub bez zastosowania jednorazowej dawki proszku do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (podawanej dożylnie, zazwyczaj do jednej z żył przedramienia, przez okres 30 minut). Jeśli pojedyncza dawka dożylna podawana jest w celu rozpoczęcia leczenia, pierwszą dawkę leku ORENCIA we wstrzyknieciu podskórnym należy podać w ciągu doby od wstrzyknięcia dożylnego i następnie kontynuować leczenie podając co tydzień dawkę 125 mg we wstrzyknieciach podskórnych.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, lek ORENCIA może być stosowany w niezmienionej dawce.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
W przypadku pacjentów w wieku od 2 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów zalecaną dawkę tygodniową leku ORENCIA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce określa się na podstawie masy ciała:

Dawka tygodniowa produktu ORENCIA

Masa ciała pacjenta	Dawka
10 kg do mniej niż 25 kg	50 mg
25 kg do mniej niż 50 kg	87,5 mg
50 kg lub powyżej	125 mg

Jeśli pacjent przyjmuje obecnie lek ORENCIA w postaci dożylnej, może przejść na stosowanie leku ORENCIA podawanego podskórnie, wówczas powinien otrzymać wstrzyknięcie podskórne zamiast kolejnej dawki infuzji dożylnej i następnie kontynuować leczenie podając co tydzień lek ORENCIA we wstrzyknięciu podskórnym.

Lekarz poinformuje pacjenta o czasie trwania leczenia oraz jakie inne leki, w tym także inne leki modyfikujące przebieg choroby, jeśli jakiekolwiek, można przyjmować podczas stosowania leku ORENCIA.

Na początku wstrzyknięcie leku ORENCIA może wykonać lekarz lub pielęgniarka. Jednakże, pacjent wspólnie z lekarzem mogą podjąć decyzję, aby pacjent samodzielnie stosował lek ORENCIA. W takim przypadku, pacjent zostanie przeszkolony w zakresie samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia leku ORENCIA.
W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych z samodzielnym podawaniem leku, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Na końcu tej ulotki znajdują się szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i podawania leku ORENCIA (patrz **"Ważne instrukcje dotyczące stosowania"**).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ORENCIA
Jeśli tak się zdarzy należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza prowadzącego, który będzie obserwował pacjenta, czy nie występują subiektywne i obiektywne objawy niepożądanych działań leku oraz stosował leczenie, jeśli będzie konieczne.

Pominięcie zastosowania leku ORENCIA
Należy pamiętać o przyjmowaniu kolejnych dawek. Bardzo ważne jest, aby przyjmować lek ORENCIA dokładnie w sposób przepisany przez lekarza. W przypadku nieprzyjęcia dawki leku, jeżeli upłynęło nie więcej niż trzy dni od wyznaczonego terminu jej przyjęcia, wówczas należy możliwie jak najszybciej przyjąć lek, a następnie kontynuować stosowanie leku zgodnie z wcześniejszym schematem, w wybranym dniu. Jeżeli od chwili wyznaczonego terminu przyjęcia dawki leku upłynęło więcej niż trzy dni, wówczas należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym odnośnie wyznaczenia terminu przyjęcia kolejnej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku ORENCIA
Decyzję o przerwaniu stosowania leku ORENCIA należy omówić z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku **należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielegniarki**.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ORENCIA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi leku ORENCIA są zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zakażenia nosa i gardła), ból głowy oraz nudności, jak wymienione poniżej. ORENCIA może powodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, wymagających leczenia.

Możliwe ciężkie działania niepożądane to ciężkie zakażenia, nowotwory złośliwe (rak) oraz reakcje alergiczne, jak wymienione poniżej.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów, **należy natychmiast zawiadomić lekarza:**
- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- problemy z oddychaniem lub przełykaniem
- gorączka, uporczywy kaszel, utrata wagi, brak sił życiowych

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów, **należy zawiadomić lekarza tak szybko jak to możliwe**:
- złe samopoczucie, problemy z zębami, pieczenie podczas oddawania moczu, bolesna wysypka skórna, bolesne pęcherze skórne, kaszel.

Objawy opisane powyżej mogą wskazywać na wystąpienie działań niepożadanych przedstawionych poniżej, które były obserwowane u pacjentów dorosłych w trakcie badań klinicznych leku ORENCIA.

Lista działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić u co najmniej 1 na 10 pacjentów):
- zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zakażenia nosa, gardła i zatok)

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):
- zakażenia płuc, zakażenia dróg moczowych, bolesne pęcherze na skórze (opryszczka), grypa
- bóle głowy, zawroty głowy
- podwyższone ciśnienie tętnicze krwi
- kaszel
- ból brzucha, biegunka, nudności, dolegliwości żołądkowe, owrzodzenia jamy ustnej, wymioty
- wysypka
- zmęczenie, osłabienie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów):
- zakażenia zębów, grzybica paznokci, zakażenie mięśni, zakażenie krwi, gromadzenie się ropy pod skórą, zakażenie nerek, zakażenie ucha
- mała liczba białych krwinek
- rak skóry, brodawki skórne
- mała ilość płytek krwi
- reakcje alergiczne
- depresja, niepokój, zaburzenia snu
- migrena
- uczucie drętwienia
- suchość oczu, zmniejszenie ostrości wzroku
- zapalenie oka
- kołatanie serca, przyspieszona czynność serca, zwolniona czynność serca
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi, uderzenia gorąca, zapalenie naczyń krwionośnych, zaczerwienienie skóry twarzy
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, duszność, zaostrzenie choroby płuc znanej jako przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)
- uczucie ściśnięcia gardła
- katar
- zwiększona skłonność do powstawania siniaków, suchość skóry, łuszczyca, zaczerwienienie skóry, nadmierna potliwość, trądzik
- łysienie, swędzenie, pokrzywka
- bóle stawów
- bóle rąk i nóg
- brak miesiączki, obfite krwawienia miesięczne
- objawy grypopodobne, zwiększenie masy ciała

Rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 pacjentów):
- gruźlica
- zapalenie macicy, jajowodów i (lub) jajników
- zakażenie żołądka i jelit
- rak białych krwinek, rak płuc

Dzieci i młodzież z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów są podobne do tych obserwowanych u pacjentów dorosłych, jak opisano powyżej, z następującymi różnicami:

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):
- zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zakażenia jamy nosowej, zatok i gardła)
- gorączka

Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów):
- krew w moczu
- zakażenia ucha

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ORENCIA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli płyn jest mętny lub przebarwiony, bądź gdy występują w nim widoczne cząstki. Płyn powinien być klarowny i bezbarwny lub jasnożółty.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ORENCIA

ORENCIA 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
- Substancją czynną leku jest abatacept.
- Każda ampułkostrzykawka zawiera 50 mg abataceptu w 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
- Substancją czynną leku jest abatacept.
- Każda ampułkostrzykawka zawiera 87,5 mg abataceptu w 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
- Substancją czynną leku jest abatacept.
- Każda ampułkostrzykawka zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, poloksamer 188, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 "Lek ORENCIA zawiera sód").

Jak wygląda lek ORENCIA i co zawiera opakowanie
ORENCIA roztwór do wstrzykiwań jest klarownym, bezbarwnym do jasno żółtego roztworem.

Lek ORENCIA jest dostępny w następujących opakowaniach:

ORENCIA 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce z białym tłokiem
- opakowanie zawierające 4 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę.

ORENCIA 87,5 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce z jasnoniebieskim tłokiem
- opakowanie zawierające 4 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę.

ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce z pomarańczowym tłokiem
- opakowania zawierające 1 lub 4 ampułkostrzykawki oraz opakowania złożone zawierające 12 ampułkostrzykawek (3 opakowania po 4 sztuki).
- opakowania zawierające 1, 3 lub 4 ampułkostrzykawki z osłonką na igłę oraz opakowania złożone zawierające 12 ampułkostrzykawek z osłonką na igłę (3 opakowania po 4 sztuki).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

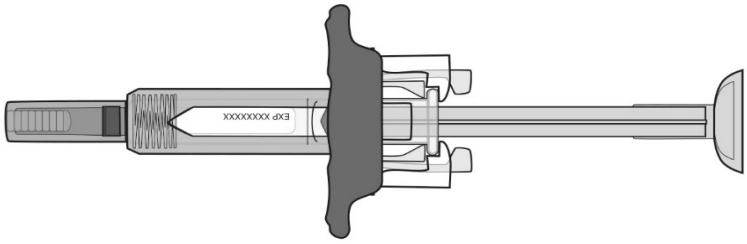
Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu.

Ważne informacje dotyczące stosowania. Należy przeczytać uważnie.
JAK STOSOWAĆ
ORENCIA 50 mg
ORENCIA 87,5 mg
ORENCIA 125 mg
roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce z osłonką igły
Abatacept
Podanie podskórne

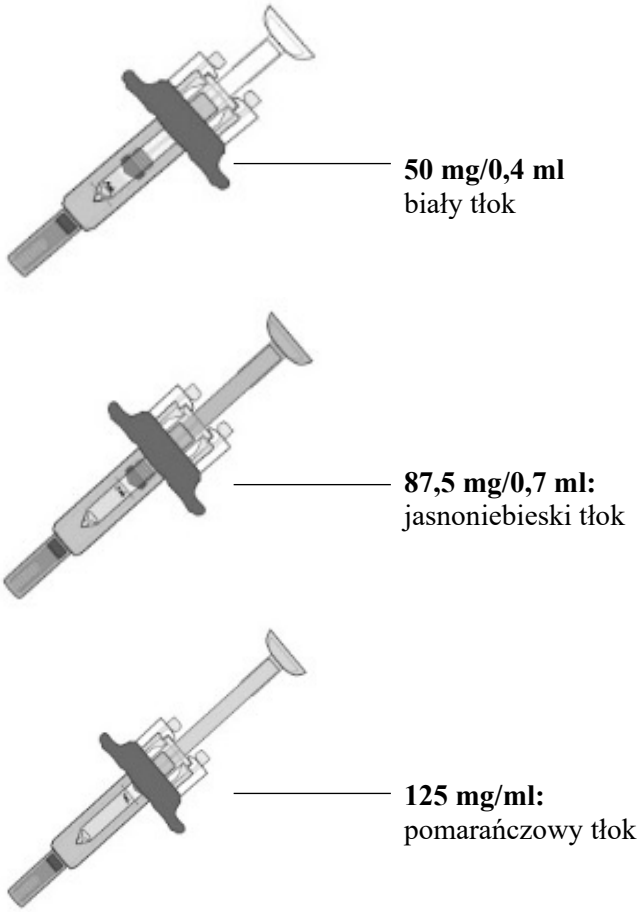


Należy przeczytać te instrukcje przed zastosowaniem leku ORENCIA w ampułkostrzykawce.
Przed zastosowaniem ampułkostrzykawki po raz pierwszy należy upewnić się, czy lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta pokazał, w jaki sposób należy ją odpowiednio stosować.

Przechowywać w lodówce do momentu użycia. NIE ZAMRAŻAĆ.

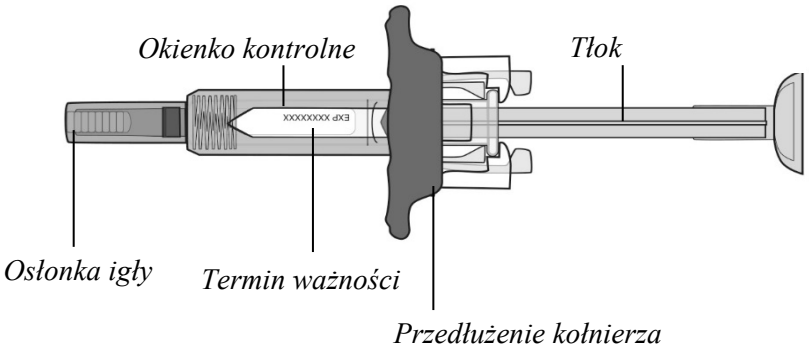
W przypadku pytań dotyczących tego produktu, należy zapoznać się z Ulotką dołączoną do opakowania.

PRZED ROZPOCZĘCIEM STOSOWANIA
Należy zapoznać się z działaniem ampułkostrzykawki
Są **3 typy** ampułkostrzykawek:

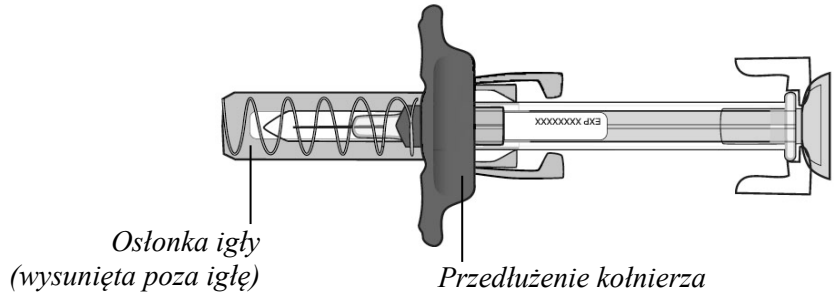


Otrzymany typ ampułkostrzykawki zależy od dawki przepisanej przez lekarza.
Ampułkostrzykawka 125 mg/ml przedstawiona jest poniżej.

Przed użyciem



Po użyciu



Ampułkostrzykawka posiada **przedłużenie kołnierza** ułatwiające jej trzymanie i wstrzykiwanie oraz **zabezpieczenie igły**, które automatycznie osłania igłę po całkowitym wstrzyknięciu.



NIE NALEŻY zdejmować osłonki igły aż do chwili, kiedy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
NIE NALEŻY nigdy odciągać tłoka.
NIE NALEŻY ponownie zakładać osłonki na igłę, gdyż może to spowodować uszkodzenie, zgięcie lub złamanie igły.
Należy zawsze trzymać strzykawkę za korpus.
Przygotowanie do Etapu 1

Etap 1: Przygotowanie do wstrzyknięcia leku ORENCIA

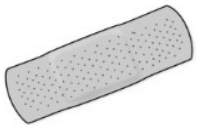
Przed wstrzyknięciem na czystej, płaskiej powierzchni, należy przygotować materiały.

Tylko ampukostrzykawka znajduje się w zestawie:

- Gazik nasączony alkoholem



- Plaster



- Bawełniany wacik lub gazik



- Ampułkostrzykawka z pasywnym zabezpieczenie igły typu UltraSafe

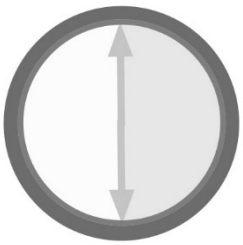


- Pojemnik na ostre przedmioty

Ocieplenie ampułkostrzykawki.
Należy wyjąć jedną ampułkostrzykawkę z lodówki i odczekać **30 minut**, aż osiągnie temperaturę pokojową.

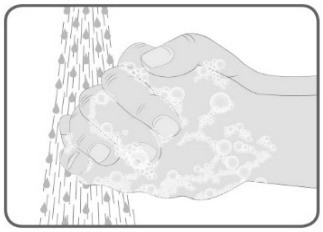
- **Nie należy** przyspieszać procesu ocieplania strzykawki w sposób, taki jak umieszczenie jej w kuchence mikrofalowej lub w ciepłej wodzie.
- **Nie należy** zdejmować osłonki igły ze wstrzykiwacza w czasie, gdy osiąga temperaturę pokojową.

ODCZEKAĆ



30 minut

Należy dokładnie umyć ręce wodą z mydłem, aby przygotować się do wstrzyknięcia.

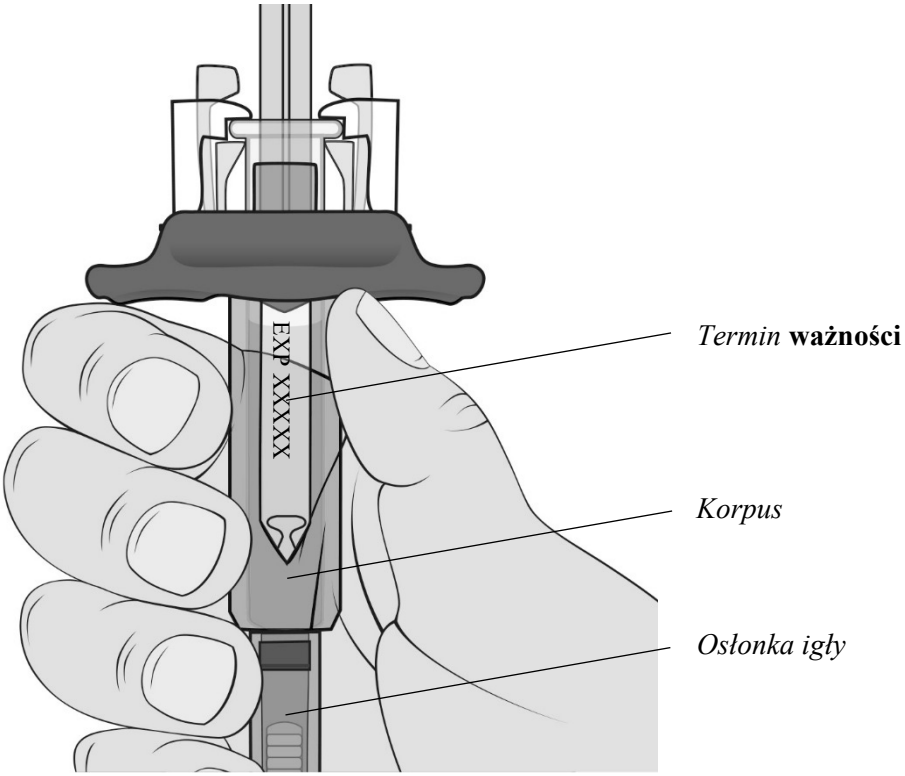


Przygotowanie do Etapu 2

Etap 2: Sprawdzenie ampułkostrzykawki

Uchwycić ampułkostrzykawkę za korpus, tak aby osłonka igły skierowana była w dół jak na rysunku.

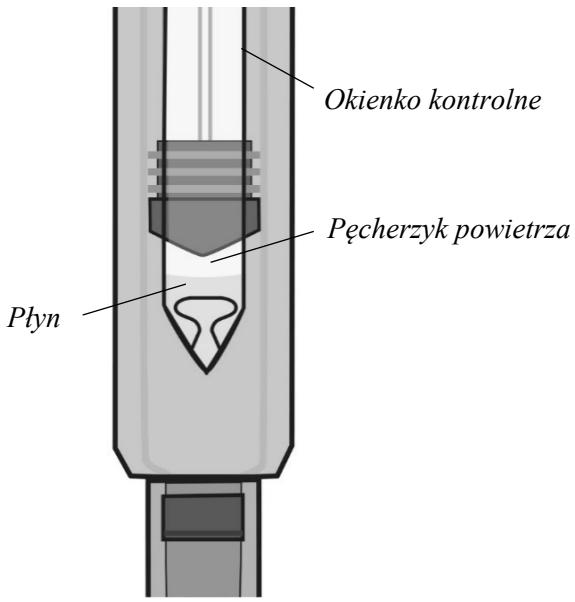
- Należy sprawdzić termin ważności nadrukowany na opakowaniu.
  Nie stosować po upływie terminu ważności.
- Należy sprawdzić ampułkostrzykawkę, czy nie ma uszkodzeń.
  Nie należy używać, jeśli jest pęknięta lub złamana.



Sprawdzić płyn
Należy **sprawdzić płyn** w ampułkostrzykawce przez okienko kontrolne. Płyn powinien być klarowny i bezbarwny lub jasnożółty.

Można dostrzec niewielki pęcherzyk powietrza. **Nie należy** próbować go usuwać.

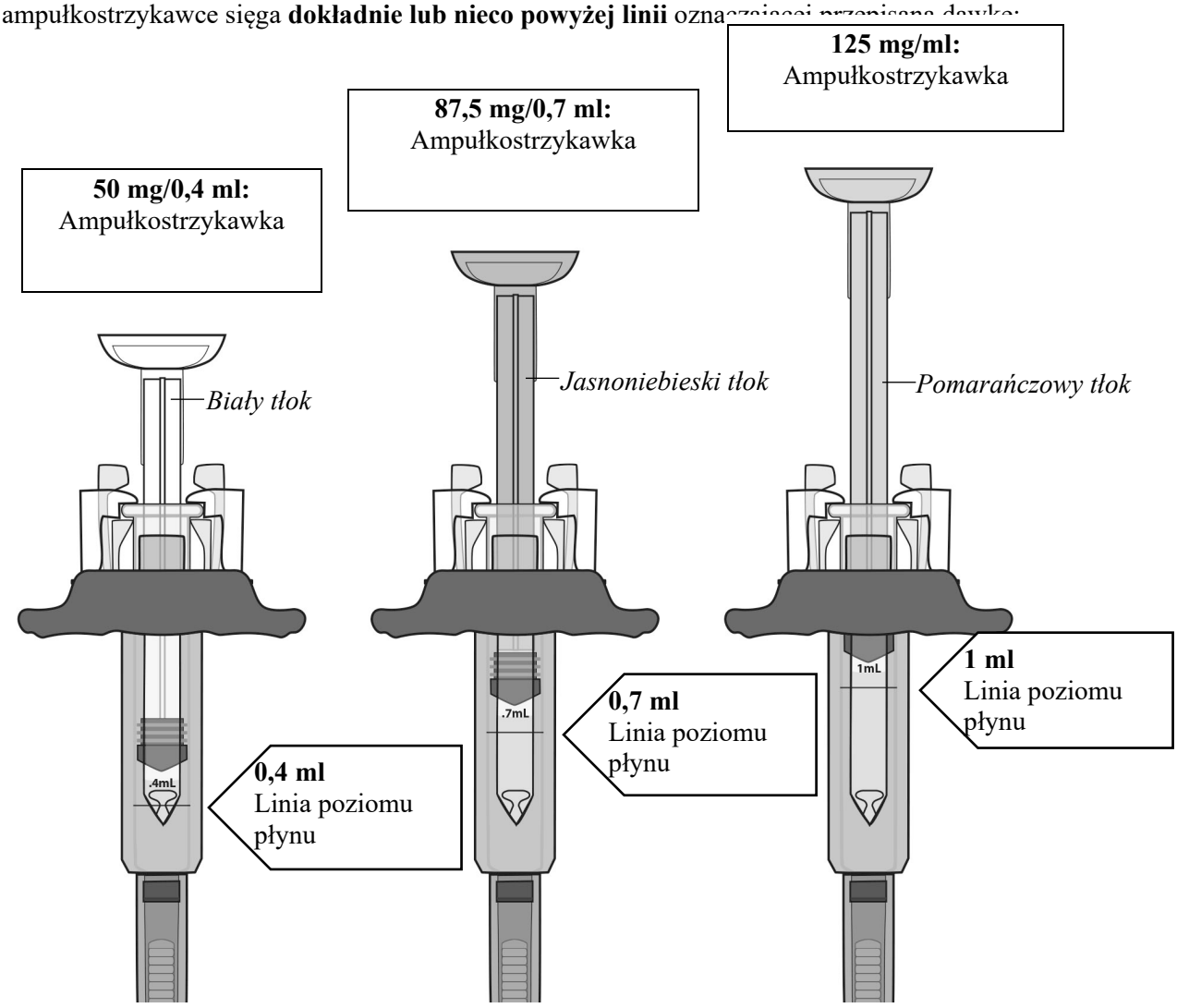
Nie należy wykonywać wstrzyknięcia, jeśli płyn jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki.



Uwaga: rysunek przedstawia ampułkostrzykawkę o pojemności 50 mg

Przygotowanie do Etapu 3

Etap 3: Sprawdzić dawkę na ampułkostrzykawce
Trzymać strzykawkę na wysokości wzroku. Należy upewnić się, że poziom płynu w ampułkostrzykawce sięga **dokładnie lub nieco powyżej linii** oznaczającej przepisaną dawkę:

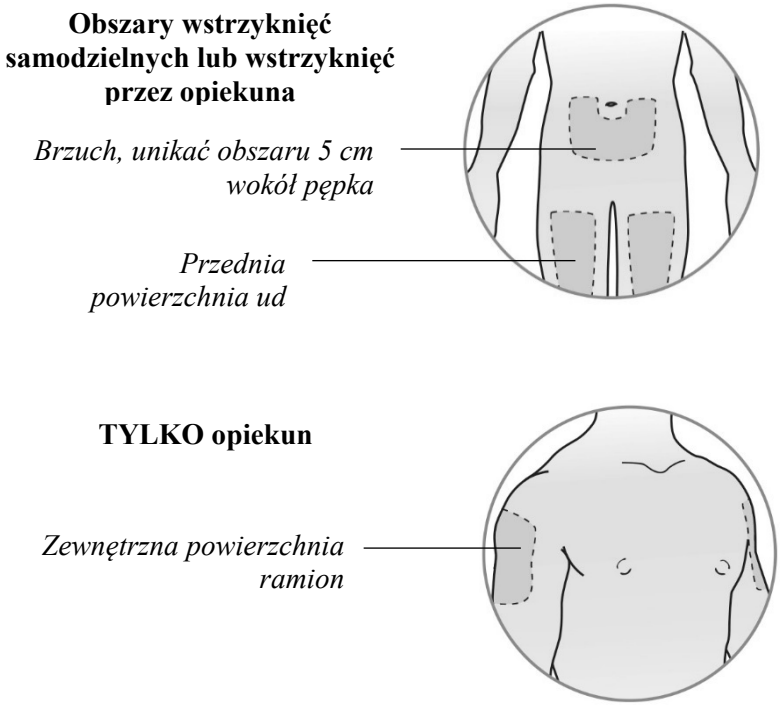


Nie należy używać ampułkostrzykawki, jeśli poziom płynu jest niewłaściwy. Skontaktuj się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą w celu uzyskania dalszych wytycznych.

Przygotowanie do Etapu 4

Etap 4: Wybranie i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia
Wybrać miejsce wstrzyknięcia na brzuchu, przedniej powierzchni **ud** lub zewnętrznej powierzchni **ramienia** (wyłącznie w przypadku, gdy wstrzyknięcie wykonuje opiekun).

Zmiana miejsca wstrzyknięcia
- Można wybierać ten sam obszar ciała w każdym tygodniu, ale należy wybrać inne miejsce wstrzyknięcia na tym obszarze.
- **Nie należy** wykonywać wstrzyknięć w miejsca, gdzie skóra jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona, złuszczająca się lub twarda.
  Nie należy wstrzykiwać w żadne miejsca, w których występują blizny lub rozstępy.
- Należy zanotować datę, godzinę oraz miejsce wstrzyknięcia.

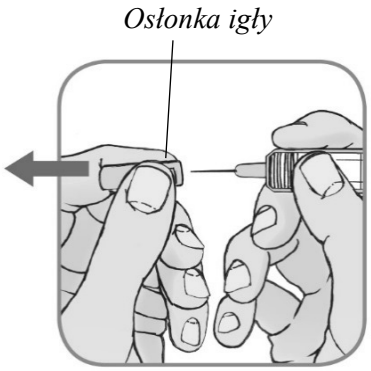


Delikatnie oczyścić miejsce wstrzyknięcia
- Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem i odczekać, aż skóra wyschnie.
- **Nie należy** dotykać tego miejsca ponownie przed wstrzyknięciem.
- **Nie należy** dmuchać powietrzem z ust lub z wentylatora na oczyszczoną okolicę.

Zdjąć osłonkę z igły trzymając jedną ręką korpus ampułkostrzykawki i ściągając osłonkę drugą ręką prostym ruchem.

Po zdjęciu osłonki z igły nie należy jej ponownie zakładać. Po wstrzyknięciu można wyrzucić korek do odpadów komunalnych.
- **Nie należy** używać ampułkostrzykawki w przypadku upuszczenia jej już po zdjęciu osłonki z igły.
- **Nie należy** używać ampułkostrzykawki, jeśli igła jest uszkodzona lub wygięta.

Uwaga: Można zauważyć kroplę płynu wydostającą się z igły i jest to prawidłowe.

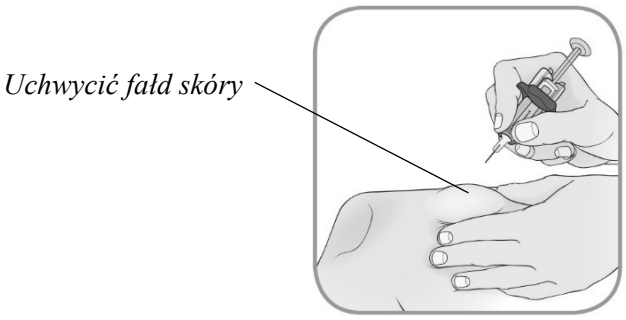


NIE NALEŻY ponownie zakładać osłonki na igłę ampułkostrzykawki, gdyż może to spowodować uszkodzenie igły.

Przygotowanie do Etapu 5

Etap 5: Wstrzyknięcie dawki leku ORENCIA

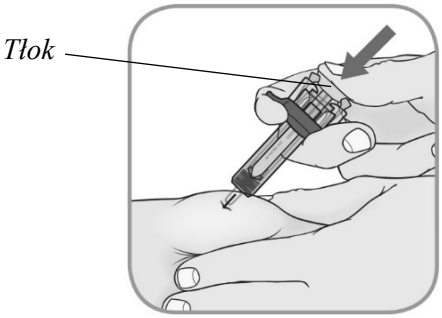
Uchwycić ampułkostrzykawkę **za korpus** jedną ręką, pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym. Drugą ręką, **uchwycić fałd czystej skóry**.



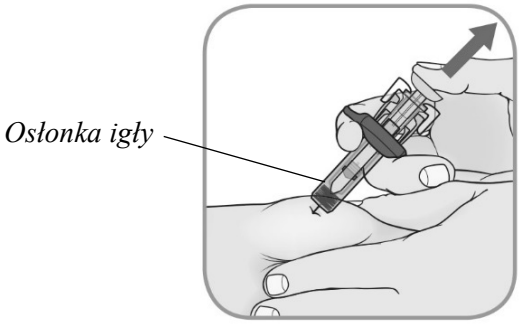
Wprowadzenie igły
Delikatnie wprowadzić igłę w uchwycony fałd skóry pod kątem 45º.



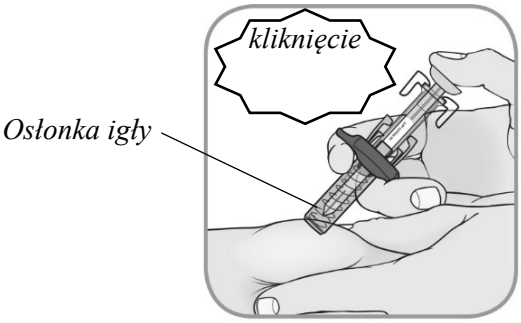
Wykonać WSZYSTKIE kroki w celu wstrzyknięcia pełnej dawki leku



Wstrzyknąć: wcisnąć tłok do oporu przy użyciu kciuka.



Zwolnić zabezpieczenie igły: powoli unieść kciuk z tłoka w celu zwolnienia zabezpieczenia igły.



Potwierdzenie: po zakończeniu pełnego wstrzyknięcia **igła zostanie zasłonięta przez zabezpieczenie**, czemu może towarzyszyć kliknięcie.

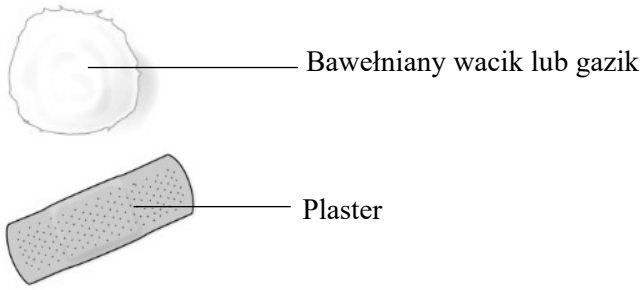
Wyjąć ampułkostrzykawkę z miejsca wstrzyknięcia i puścić trzymany fałd skóry.

Przygotowanie do Etapu 6

Etap 6: Po wstrzyknięciu

Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia:

- Może pojawić się niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia. Można przycisnąć bawełniany wacik lub gazik w miejscu wstrzyknięcia.
- **Nie należy** pocierać miejsca wstrzyknięcia.
- W razie potrzeby można umieścić plaster w miejscu wstrzyknięcia.



Bezpośrednio po użyciu **zużytą ampułkostrzykawkę** należy umieścić w pojemniku na ostre przedmioty. W przypadku pytań należy zapytać farmaceutę.

Zapoznaj się z **Ulotką dołączoną do opakowania** w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat utylizacji.

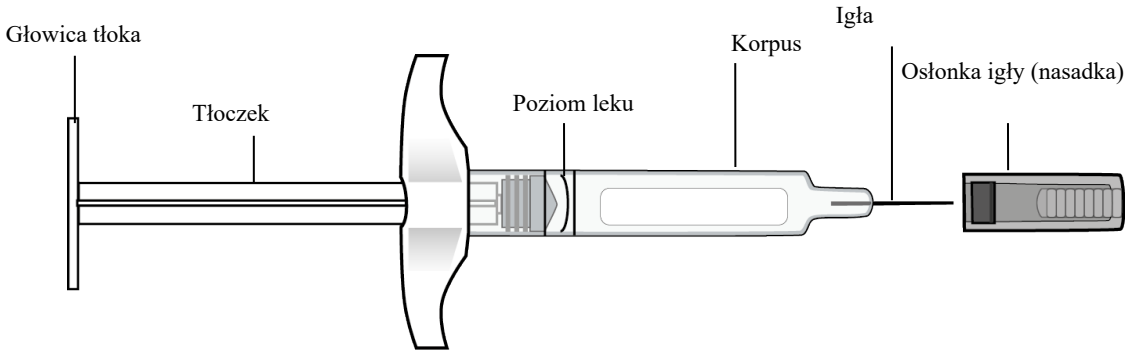
W przypadku podawania wstrzyknięcia przez opiekuna, osoba ta musi również obsługiwać strzykawkę ostrożnie, aby zapobiec przypadkowemu ukłuciu igłą i możliwemu zakażeniu.

Lek i pojemnik do utylizacji należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Ważne instrukcje dotyczące stosowania
Należy dokładnie zapoznać się z tą instrukcją i postępować zgodnie z etapami opisanymi poniżej.

Lekarz lub pielęgniarka przeszkoli pacjenta w zakresie samodzielnego wykonywania wstrzyknięć leku ORENCIA przy użyciu ampułkostrzykawki.

Pacjent nie powinien podejmować próby samodzielnego wstrzykiwania leku dopóki nie zapozna się dokładnie z techniką przygotowywania i wykonywania wstrzyknięcia. Osoba po odpowiednim przeszkoleniu może wykonywać wstrzyknięcia u samego siebie, bądź też może wykonywać je u innej osoby, na przykład członka rodziny lub przyjaciela.



Rysunek 1.

Przed rozpoczęciem stosowania – co należy robić i czego nie należy robić
Co należy robić
- ✓ Należy zawsze zachować ostrożność podczas trzymania strzykawki leku ORENCIA, zwłaszcza w obecności innych osób, a szczególnie dzieci.
- ✓ Należy zawsze trzymać strzykawkę za korpus.
- ✓ Nieużywane strzykawki należy przechowywać w lodówce, w oryginalnym kartoniku.
- ✓ Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy przygotować niezbędne dodatkowe materiały.
  - ☑ **Lista niezbędnych materiałów**: gaziki nasączone alkoholem, baweniany wacik lub gazik, plaster, pojemnik na ostre przedmioty.
    Pojemnik na ostre przedmioty to specjalny, odporny na przekłucie pojemnik, który można zakupić w wielu sklepach.

Czego nie należy robić
- × **Nie należy** zdejmować osłonki (nasadki) igły aż do chwili, kiedy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
- × **Nie należy** nigdy odciągać do tyłu tłoczka strzykawki.
- × **Nie należy** wstrząsać strzykawką, gdyż może to spowodować uszkodzenie leku ORENCIA.
- × **NIE NALEŻY** ponownie zakładać osłonki na igłę.

ETAP 1: Przygotowanie strzykawki

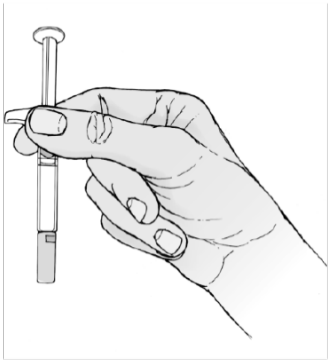
A. Sprawdzić termin ważności i numer serii na opakowaniu
- Termin ważności znajduje się na kartoniku leku ORENCIA oraz na każdej strzykawce.
- Nie należy używać strzykawki po upływie jej terminu ważności. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania pomocy.

B. Ocieplenie strzykawki
- Wybrać odpowiednie miejsce o czystej, płaskiej powierzchni roboczej.
- Wyjąć strzykawkę z lodówki. Wszystkie pozostałe niewykorzystane strzykawki należy pozostawić w oryginalnym kartoniku, w lodówce.
- Sprawdzić, czy termin ważności i numer serii są takie same na strzykawce i na opakowaniu.

- ▪ Sprawdzić strzykawkę pod kątem widocznych nieprawidłowości, lecz **nie** zdejmować osłonki z igły.
- ▪ Pozostawić strzykawkę w temperaturze pokojowej na 30 do 60 minut przed wykonaniem wstrzyknięcia.
- × **Nie należy** przyspieszać procesu ocieplania strzykawki w jakikolwiek sposób, na przykład przez umieszczenie jej w kuchence mikrofalowej lub w ciepłej wodzie.

C. Sprawdzić płyn w strzykawce

- ▪ Uchwycić strzykawkę za korpus, tak aby igła była skierowana w dół.



Rysunek 2.

- ▪ Sprawdzić wzrokowo płyn w strzykawce (Rysunek 2.). Płyn powinien być klarowny i bezbarwny lub jasnożółty.
- × **Nie należy** wykonywać wstrzyknięcia, jeżeli płyn jest mętny lub przebarwiony, bądź gdy występują w nim widoczne cząstki.
- ▪ W strzykawce może znajdować się pęcherzyk powietrza i nie ma konieczności jego usuwania. Należy wstrzyknąć całą zawartość strzykawki.

D. Zebrać dodatkowe materiały i umieścić je tak, aby były łatwo dostępne.

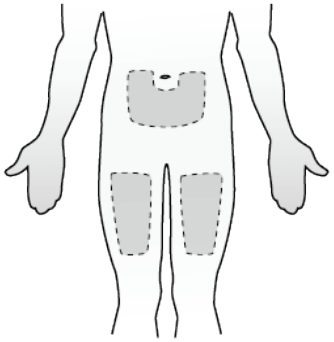
E. Dokładnie umyć ręce ciepłą wodą z mydłem.

ETAP 2: Wybranie i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

Należy przygotować strzykawkę, aby było możliwe jej użycie niezwłocznie po przygotowaniu miejsca wstrzyknięcia.

A. Wybrać miejsce na skórze, w którym zostanie wykonane wstrzyknięcie (miejsce wstrzyknięcia)

- Wstrzyknięcia można wykonywać w następujących lokalizacjach:
  - na przedniej powierzchni uda
  - na brzuchu, z wyjątkiem powierzchni w promieniu 5 cm wokół pępka (Rysunek 3.).



Rysunek 3.

- Należy wybierać inne miejsce dla każdego nowego wstrzyknięcia. Można używać tego samego uda do cotygodniowych wstrzyknięć, o ile każde miejsce wstrzyknięcia znajduje się w odległości około 2,5 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.
- × **Nie należy** wykonywać wstrzyknięć w miejsca, gdzie skóra jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona, złuszczająca się lub twarda. Należy także unikać miejsc, w których występują blizny lub rozstępy.

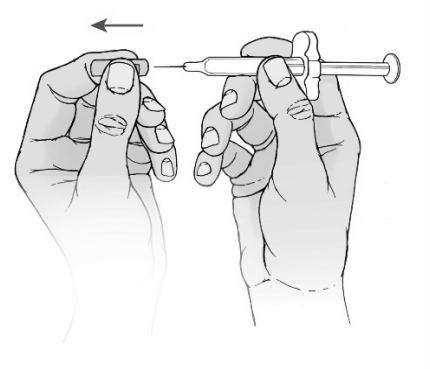
B. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

- Kolistym ruchem przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
- Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy odczekać aż skóra wyschnie.
  - × **Nie należy** ponownie dotykać miejsca wstrzyknięcia do chwili wykonania wstrzyknięcia.
  - × **Nie należy** dmuchać powietrzem z ust lub z wentylatora na oczyszczoną okolicę.

ETAP 3: Wstrzyknięcie leku ORENCIA

A. Zdjąć osłonkę (nasadkę) igły tylko wtedy, gdy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.

- Trzymając strzykawkę za korpus jedną ręką ściągnąć osłonkę igły prostym ruchem drugą ręką (Rysunek 4.).



Rysunek 4.

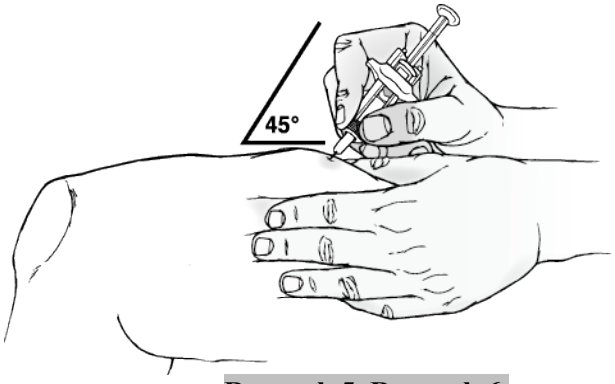
Wewnątrz płynu w strzykawce może znajdować się niewielki pęcherzyk powietrza. Nie ma konieczności usuwania tego pęcherzyka powietrza.

Można zauważyć kroplę płynu wydostającą się z igły. Jest to normalne i nie ma wpływu na dawkę podawanego leku.

× **Nie należy** dotykać tłoczka podczas zdejmowania osłonki igły.
× **Nie należy zdejmować osłonki na igłę aż do momentu, kiedy wszystko jest gotowe do wykonania wstrzyknięcia leku ORENCIA.**
× **Nie należy** dotykać igły ani dopuścić, aby dotknęła jakichkolwiek przedmiotów.
× **Nie należy** używać strzykawki w przypadku jej upuszczenia już po zdjęciu osłonki igły.
× **Nie należy** ponownie zakładać osłonki na igłę, jeśli wcześniej została zdjęta.
× **Nie należy** używać strzykawki, jeśli widoczne są oznaki uszkodzenia lub zgniecenia igły.

B. Odpowiednio ustawić strzykawkę i wstrzyknąć lek ORENCIA

- Uchwycić strzykawkę za korpus jedną ręką, pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym (Rysunek 5.).
  - × **Nie należy** naciskać na tłoczek do chwili rozpoczęcia wstrzyknięcia.
  - × **Nie należy** nigdy odciągać do tyłu tłoczka strzykawki.
- Drugą ręką delikatnie uchwycić fałd skóry w oczyszczonym miejscu. Mocno przytrzymać uchwycony fałd skóry.
- Wprowadzić igłę szybkim ruchem w uchwycony fałd skóry pod kątem 45° (Rysunek 5.).





Rysunek 5. Rysunek 6.

- Przy użyciu kciuka wcisnąć tłoczek, mocno naciskając go do oporu, tak aby wstrzyknąć cały lek (Rysunek 6.).
- Wyjąć igłę ze skóry i puścić trzymany fałd skóry.
  - × **NIE NALEŻY** ponownie zakładać osłonki na igłę.
- Przycisnąć bawełniany wacik w miejscu wstrzyknięcia i przytrzymać go przez 10 sekund.
  - × **Nie należy** pocierać miejsca wstrzyknięcia. Niewielkie krwawienie jest normalne.
- W razie potrzeby można umieścić niewielki plaster w miejscu wstrzyknięcia.

ETAP 4: Usunięcie strzykawki i udokumentowanie wstrzyknięcia.

A. Zużytą strzykawkę należy umieścić w pojemniku na ostre przedmioty.

- Należy zapytać lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę o krajowe i lokalne przepisy dotyczące prawidłowego usuwania wyrobów medycznych zawierających igły.
- ✓ **Należy zawsze** przechowywać pojemnik na ostre przedmioty w miejscu niedostępnym dla dzieci i zwierząt.
- × **Nie należy** wyrzucać zużytych strzykawek do pojemników na odpady z gospodarstwa domowego ani do pojemników do segregacji odpadów.

B. Udokumentować wykonane wstrzyknięcie

- Zapisać datę, godzinę oraz miejsce ciała, w którym zostało wykonane wstrzyknięcie. Można również zapisać ewentualne pytania lub wątpliwości dotyczące wstrzyknięcia, aby zwrócić się z nimi do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
ORENCIA 125 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
abatacept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed rozpoczęciem stosowania leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ORENCIA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ORENCIA
3. Jak stosować lek ORENCIA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ORENCIA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ORENCIA i w jakim celu się go stosuje

Lek ORENCIA zawiera substancję czynną abatacept, białko wytworzone w hodowlach komórkowych. ORENCIA osłabia atak układu odpornościowego na prawidłowe tkanki poprzez zakłócanie czynności komórek odpornościowych (zwanych limfocytami T), które przyczyniają się do rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Lek ORENCIA wybiórczo wpływa na aktywację limfocytów T biorących udział w odpowiedzi zapalnej ze strony układu immunologicznego.

ORENCIA jest stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest długotrwałą, postępującą chorobą ogólnoustrojową, która nieleczona może prowadzić do poważnych następstw, takich jak: zniszczenie stawów, narastająca niepełnosprawność oraz zaburzenie zdolności wykonywania codziennych czynności. U osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, własny układ odpornościowy atakuje prawidłowe tkanki, co powoduje ból i obrzęk stawów. Może to powodować zniszczenie stawów. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) może mieć różny przebieg u różnych osób. U większości osób objawy dotyczące stawów rozwijają się stopniowo na przestrzeni kilku lat. Jednakże, u niektórych osób, może występować szybka progresja RZS, a u jeszcze innych może występować RZS przez ograniczony czas, po czym choroba może przejść w stadium remisji. RZS jest zazwyczaj przewlekłą (długotrwałą), postępującą chorobą. Oznacza to, iż nawet w przypadku stosowania leczenia, niezależnie od tego, czy u pacjenta występują nadal objawy, czy też nie, RZS może powodować dalsze uszkodzenia stawów. Określenie odpowiedniego dla pacjenta planu leczenia może umożliwić spowolnienie tego procesu chorobowego, co może pomóc w zredukowaniu uszkodzenia stawów w długim okresie, jak również uczucia bólu i zmęczenia, a także może poprawić ogólną jakość życia pacjenta.

Lek ORENCIA jest stosowany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub lekami innej grupy, nazywanymi inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (inhibitorami TNF). Lek jest stosowany w skojarzeniu z lekiem o nazwie metotreksat.

Lek ORENCIA może być również stosowany z metotreksatem w leczeniu wysoce czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów, którzy nie byli wczesniej leczeni metotreksatem.

Lek ORENCIA jest stosowany, aby:
- opóźnić proces niszczenia stawów,
- poprawić sprawność fizyczną pacjenta.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, której zwykle towarzyszy łuszczyca – choroba zapalna skóry. Jeśli u pacjenta występuje czynne łuszczycowe zapalenie stawów, najpierw zostaną podane inne leki. Jeśli odpowiedź na te leki będzie niewystarczająca, pacjent może otrzymać lek ORENCIA, aby:
- Zmniejszyć objawy choroby.
- Opóźnić proces niszczenia kości i stawów przez chorobę.
- Poprawić sprawność fizyczną i zdolności do wykonywania codziennych czynności.

Lek ORENCIA jest stosowany do leczenia łuszczycowego zapalenia stawów w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ORENCIA

Kiedy nie stosować leku ORENCIA
- **jeśli pacjent ma uczulenie** na abatacept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **jeśli występuje u pacjenta ciężkie lub niekontrolowane zakażenie**, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem ORENCIA. Obecność zakażenia może narazić pacjenta na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych leku ORENCIA.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ORENCIA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:
- **jeśli wystąpi reakcja alergiczna**, taka jak ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, ciężkie zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie, obrzęki lub wysypka skórna, **należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego**.
- jeśli pacjent bądź partner lub opiekun pacjenta zauważą **nowe objawy lub pogorszenie objawów neurologicznych**, w tym ogólne osłabienie mięśni, zaburzenia widzenia, trudności z mówieniem, **zmianę sposobu chodzenia** lub problemy z **równowagą**, **zmiany w myśleniu, pamięci i orientacji** prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości, należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, ponieważ mogą to być objawy bardzo rzadkiej, poważnej i potencjalnie śmiertelnej choroby mózgu zwanej postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML).
- **jeśli pacjent ma jakiekolwiek zakażenie**, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie, jeśli pacjent ma często powtarzające się zakażenia lub **jeśli pacjent ma objawy zakażenia (np. gorączkę, złe samopoczucie, problemy z zębami), ważne jest, aby powiadomić lekarza prowadzącego**. Lek ORENCIA może spowodować zmniejszenie zdolności organizmu pacjenta do zwalczania zakażeń i leczenie może spowodować większą skłonność do zakażeń lub pogorszenie przebiegu istniejących zakażeń.
- **jeśli pacjent chorował na gruźlicę** lub ma objawy gruźlicy (przedłużający się kaszel, zmniejszenie masy ciała, apatia, niewielka gorączka), powinien **powiadomić o tym lekarza prowadzącego**. Przed zastosowaniem leku ORENCIA, lekarz prowadzący wykona badanie na obecność gruźlicy lub wykona test skórny.

- **jeśli pacjent choruje na wirusowe zapalenie wątroby**, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego. Przed zastosowaniem leku ORENCIA, lekarz prowadzący może wykonać badanie w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.
- **jeśli u pacjenta występuje choroba nowotworowa**, lekarz zadecyduje, czy pacjent może wciąż przyjmować lek ORENCIA.
- Badania wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia raka skóry innego niż czerniak u pacjentów przyjmujących lek ORENCIA. Należy omówić z lekarzem sposoby zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka skóry. Lekarz może zalecić regularne badania skóry podczas przyjmowania leku ORENCIA. W przypadku wystąpienia zmian w wyglądzie skóry lub narośli na skórze podczas leczenia lub po jego zakończeniu należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- **jeśli pacjent był ostatnio szczepiony** lub planuje szczepienie, **należy powiadomić lekarza**. Niektórych szczepionek nie należy podawać podczas przyjmowania przez pacjenta leku ORENCIA. **Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym przed przyjęciem jakiejkolwiek szczepionki.** Pewne szczepienia mogą wywoływać infekcje, których źródłem jest szczepionka. Jeśli pacjentka otrzymała lek ORENCIA w okresie ciąży, u dziecka występuje zwiększone ryzyko wystąpienia takiej infekcji przez około 14 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki w czasie ciąży. Ważne jest, aby poinformować lekarza pediatrę oraz innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku ORENCIA w czasie ciąży, aby mogli podjąć decyzję, kiedy należy podać dziecku jakąkolwiek szczepionkę.

Lekarz prowadzący może także zlecić przeprowadzenie badania krwi.

Dzieci i młodzież
Lek ORENCIA roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu nie był badany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego też nie zaleca się stosowania leku ORENCIA w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu w tej grupie pacjentów.

Lek ORENCIA proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dostępny jest dla dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz młodzieży.

Lek ORENCIA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce dostępny jest dla dzieci w wieku 2 lat i starszych oraz młodzieży.

Lek ORENCIA a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy stosować leku ORENCIA z biologicznymi lekami stosowanymi w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w tym z inhibitorami TNF, takimi jak adalimumab, etanercept i infliksymab; brak wystarczających danych, aby zalecać jednoczesne podawanie z anakinrą i rytuksymabem.

Lek ORENCIA może być stosowany wraz z innymi lekami, stosowanymi często w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, takimi jak: steroidy lub leki przeciwbólowe, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak ibuprofen lub diklofenak.

Przed przyjęciem jakiegokolwiek innego leku w trakcie stosowania leku ORENCIA, należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Ciąża i karmienie piersią
Działanie leku ORENCIA w ciąży nie jest znane, tak więc nie należy stosować leku ORENCIA w ciąży, chyba że zostanie on specjalnie zalecony przez lekarza prowadzącego.

- jeśli istnieje możliwość, że pacjentka zajdzie w ciążę, musi stosować skuteczne metody antykoncepcji (kontroli urodzin) podczas stosowania leku ORENCIA oraz w ciągu 14 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Lekarz prowadzący zaleci odpowiednią metodę.
- w przypadku zajścia w ciążę podczas stosowania leku ORENCIA, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego.

Jeśli pacjentka otrzymała lek ORENCIA w okresie ciąży, u dziecka może wystąpić zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji. Ważne jest, aby poinformować lekarza pediatrę oraz innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku ORENCIA w czasie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę (dodatkowe informacje, patrz punkt dotyczący szczepień).

Nie wiadomo czy lek ORENCIA jest wydzielany do mleka ludzkiego. Podczas stosowania leku ORENCIA oraz przez 14 tygodni od ostatniej dawki, **należy przerwać karmienie piersią**.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Można oczekiwać, iż stosowanie leku ORENCIA nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże w przypadku odczuwania zmęczenia lub złego samopoczucia po przyjęciu leku ORENCIA, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek ORENCIA zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, czyli jest zasadniczo "wolny od sodu".

3. Jak stosować lek ORENCIA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek ORENCIA w postaci roztworu do wstrzykiwań jest wstrzykiwany pod skórę (podanie podskórne sc.).

Zalecana dawka
Zalecana dawka leku ORENCIA u dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 125 mg abataceptu co tydzień, niezależnie od masy ciała.

Lekarz może rozpocząć terapię lekiem ORENCIA z zastosowaniem lub bez zastosowania jednorazowej dawki proszku do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (podawanej dożylnie, zazwyczaj do jednej z żył przedramienia, przez okres 30 minut). Jeśli pojedyncza dawka dożylna podawana jest w celu rozpoczęcia leczenia, pierwszą dawkę leku ORENCIA we wstrzyknieciu podskórnym należy podać w ciągu doby od wstrzyknięcia dożylnego i następnie kontynuować leczenie podając co tydzień dawkę 125 mg we wstrzyknieciach podskórnych.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, lek ORENCIA może być stosowany w niezmienionej dawce.

Jeśli pacjent przyjmuje obecnie lek ORENCIA w postaci dożylnej, może przejść na stosowanie leku ORENCIA podawanego podskórnie, wówczas powinien otrzymać wstrzyknięcie podskórne zamiast kolejnej dawki infuzji dożylnej i następnie kontynuować leczenie podając co tydzień lek ORENCIA we wstrzyknięciu podskórnym.

Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta o czasie trwania leczenia oraz jakie inne leki, w tym także inne leki modyfikujące przebieg choroby, jeśli jakiekolwiek, można przyjmować podczas stosowania leku ORENCIA.

Na początku wstrzyknięcie leku ORENCIA może wykonać lekarz lub pielęgniarka. Jednakże, pacjent wspólnie z lekarzem mogą podjąć decyzję, aby pacjent samodzielnie stosował lek ORENCIA.
W takim przypadku, pacjent zostanie przeszkolony w zakresie samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia leku ORENCIA.

W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych z samodzielnym podawaniem leku, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Na końcu tej ulotki znajdują się szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i podawania leku ORENCIA **"Ważne instrukcje dotyczące stosowania"**).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ORENCIA
Jeśli tak się zdarzy należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza prowadzącego, który będzie obserwował pacjenta, czy nie występują subiektywne i obiektywne objawy niepożądanych działań leku oraz stosował leczenie, jeśli będzie konieczne.

Pominięcie zastosowania leku ORENCIA
Należy pamiętać o przyjmowaniu kolejnych dawek. Bardzo ważne jest, aby przyjmować lek ORENCIA dokładnie w sposób przepisany przez lekarza. W przypadku nieprzyjęcia dawki leku, jeżeli upłynęło nie więcej niż trzy dni od wyznaczonego terminu jej przyjęcia, wówczas należy możliwie jak najszybciej przyjąć lek, a następnie kontynuować stosowanie leku zgodnie z wcześniejszym schematem, w wybranym dniu. Jeżeli od chwili wyznaczonego terminu przyjęcia dawki leku upłynęło więcej niż trzy dni, wówczas należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym odnośnie wyznaczenia terminu przyjęcia kolejnej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku ORENCIA
Decyzję o przerwaniu stosowania leku ORENCIA należy omówić z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku **należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielegniarki**.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ORENCIA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi leku ORENCIA są zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zakażenia nosa i gardła), ból głowy oraz nudności, jak wymienione poniżej. ORENCIA może powodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, wymagających leczenia.

Możliwe ciężkie działania niepożądane to ciężkie zakażenia, nowotwory złośliwe (rak) oraz reakcje alergiczne, jak wymienione poniżej.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów, **należy natychmiast zawiadomić lekarza:**
- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- problemy z oddychaniem lub przełykaniem
- gorączka, uporczywy kaszel, utrata wagi, brak sił życiowych

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów, **należy zawiadomić lekarza tak szybko jak to możliwe**:
- złe samopoczucie, problemy z zębami, pieczenie podczas oddawania moczu, bolesna wysypka skórna, bolesne pęcherze skórne, kaszel.

Objawy opisane powyżej mogą wskazywać na wystąpienie działań niepożadanych przedstawionych poniżej, które były obserwowane u pacjentów dorosłych w trakcie badań klinicznych leku ORENCIA.

Lista działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić u co najmniej 1 na 10 pacjentów):
- zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zakażenia nosa, gardła i zatok)

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):
- zakażenia płuc, zakażenia dróg moczowych, bolesne pęcherze na skórze (opryszczka), grypa
- bóle głowy, zawroty głowy
- podwyższone ciśnienie tętnicze krwi
- kaszel

- ból brzucha, biegunka, nudności, dolegliwości żołądkowe, owrzodzenia jamy ustnej, wymioty
- wysypka
- zmęczenie, osłabienie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów):
- zakażenia zębów, grzybica paznokci, zakażenie mięśni, zakażenie krwi, gromadzenie się ropy pod skórą, zakażenie nerek, zakażenie ucha
- mała liczba białych krwinek
- rak skóry, brodawki skórne
- mała ilość płytek krwi
- reakcje alergiczne
- depresja, niepokój, zaburzenia snu
- migrena
- uczucie drętwienia
- suchość oczu, zmniejszenie ostrości wzroku
- zapalenie oka
- kołatanie serca, przyspieszona czynność serca, zwolniona czynność serca
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi, uderzenia gorąca, zapalenie naczyń krwionośnych, zaczerwienienie skóry twarzy
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, duszność, zaostrzenie choroby płuc znanej jako przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)
- uczucie ściśnięcia gardła
- katar
- zwiększona skłonność do powstawania siniaków, suchość skóry, łuszczyca, zaczerwienienie skóry, nadmierna potliwość, trądzik
- łysienie, swędzenie, pokrzywka
- bóle stawów
- bóle rąk i nóg
- brak miesiączki, obfite krwawienia miesięczne
- objawy grypopodobne, zwiększenie masy ciała

Rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 pacjentów):
- gruźlica
- zapalenie macicy, jajowodów i (lub) jajników
- zakażenie żołądka i jelit
- rak białych krwinek, rak płuc

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ORENCIA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli płyn jest mętny lub przebarwiony, bądź gdy występują w nim widoczne cząstki. Płyn powinien być klarowny i bezbarwny lub jasnożółty.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ORENCIA
- Substancją czynną leku jest abatacept.
- Każdy wstrzykiwacz zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, poloksamer 188, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 "Lek ORENCIA zawiera sód").

Jak wygląda lek ORENCIA i co zawiera opakowanie
ORENCIA roztwór do wstrzykiwań jest klarownym, bezbarwnym do jasno żółtego roztworem znajdującym się we wstrzykiwaczu o nazwie ClickJect.

Lek ORENCIA jest dostępny w następujących opakowaniach:
- - opakowanie zawierające 4 wstrzykiwacze oraz opakowania złożone zawierające 12 wstrzykiwaczy (3 opakowania po 4 sztuki).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

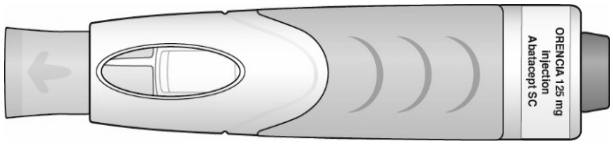
Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Ważne informacje dotyczące stosowania. Należy przeczytać uważnie.
JAK STOSOWAĆ
ORENCIA (abatacept)
Wstrzykiwacz ClickJect
125 mg, roztwór do wstrzykiwań
podanie podskórne



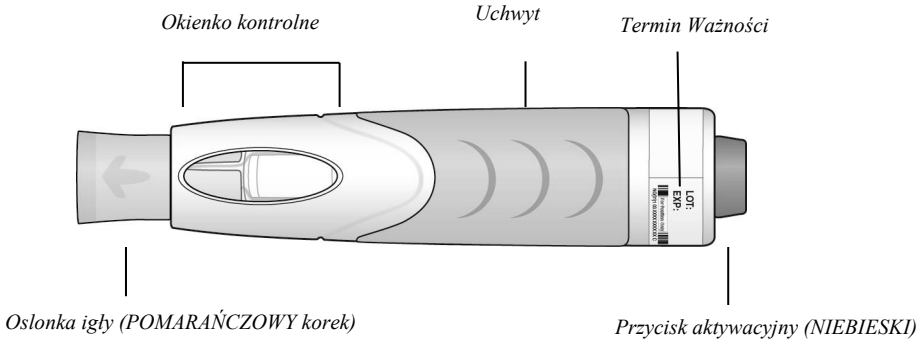
Należy przeczytać te instrukcje przed zastosowaniem wstrzykiwacza ClickJect.
Przed zastosowaniem wstrzykiwacza ClickJect należy upewnić się, czy pracownik opieki zdrowotnej pokazał w jaki sposób należy go odpowiednio stosować.

Wstrzykiwacz należy przechowywać w lodówce do momentu użycia. **NIE ZAMRAŻAĆ.**

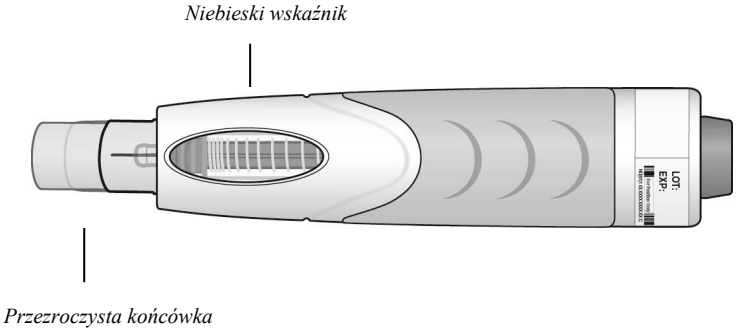
W przypadku pytań dotyczących tego produktu, należy zapoznać się z Ulotką dołączoną do opakowania.

PRZED ROZPOCZĘCIEM STOSOWANIA
Należy zapoznać się z działaniem wstrzykiwacza ClickJect
- Wstrzykiwacz automatycznie podaje lek. Przezroczysta końcówka zamyka się nad igłą, gdy wstrzyknięcie jest zakończone oraz wstrzykiwacz jest usunięty ze skóry.
- **NIE NALEŻY zdejmować pomarańczowej osłonki igły aż do chwili, kiedy pacjent jest gotowy do wstrzyknięcia.**

Przed użyciem



Po użyciu



Przed wstrzyknięciem na czystej, płaskiej powierzchni, należy przygotować materiały
(tylko wstrzykiwacz ClickJect znajduje się w zestawie):
- Gazik nasączony alkoholem

- Plaster
- Bawełniany wacik lub gazik
- Wstrzykiwacz ClickJect
- Pojemnik na ostre przedmioty

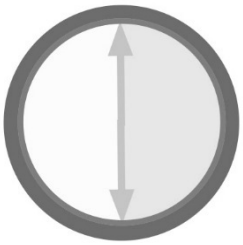
Przygotowanie do Etapu 1

1. PRZYGOTOWANIE WSTRZYKIWACZA CLICKJECT

Ocieplenie wstrzykiwacza ClickJect.
Należy wyjąć jeden wstrzykiwacz z lodowki i pozostawić w temperaturze pokojowej (około 25°C) na **30 minut**.

NIE NALEŻY zdejmować osłonki igły ze wstrzykiwacza w czasie, gdy osiąga temperaturę pokojową.

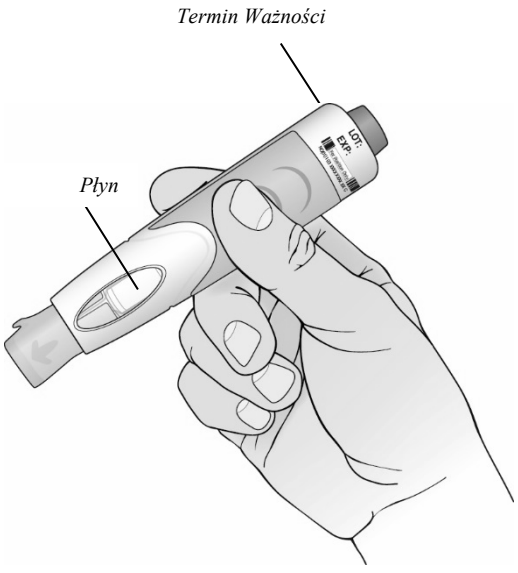
ODCZEKAĆ



30 minut

Należy dokładnie umyć ręce wodą z mydłem, aby przygotować się do wstrzyknięcia.

Sprawdzić wstrzykiwacz ClickJect:
- **Należy sprawdzić termin ważności** nadrukowany na opakowaniu.
  NIE NALEŻY używać po upływie terminu ważności.
- **Należy sprawdzić wstrzykiwacz, czy nie jest uszkodzony.**
  NIE NALEŻY używać jeśli jest pęknięty lub złamany.
- **Należy sprawdzić płyn** przez okienko kontrolne. Płyn powinien być klarowny i bezbarwny lub jasnożółty. W strzykawce może znajdować się pęcherzyk powietrza. Nie ma konieczności jego usuwania.
  NIE NALEŻY wykonywać wstrzyknięcia, jeżeli płyn jest mętny, przebarwiony, bądź gdy zawiera widoczne cząstki.



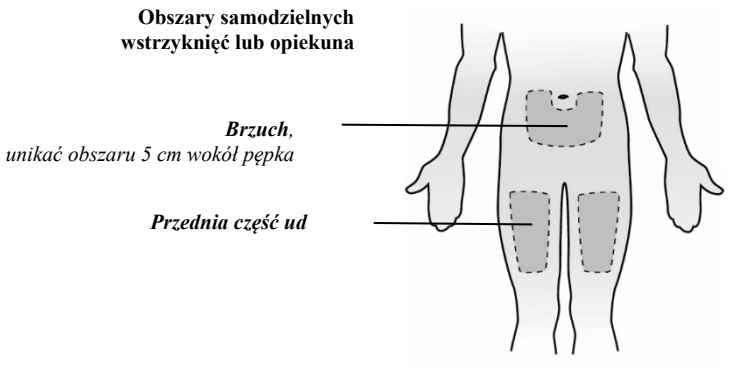
Przygotowanie do Etapu 2

2. PRZYGOTOWANIE DO WSTRZYKNIĘCIA

Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia na brzuchu lub przedniej części **uda**.

Można wybierać ten sam obszar ciała w każdym tygodniu, ale należy wybrać inne miejsce wstrzyknięcia na tym obszarze.

NIE NALEŻY wykonywać wstrzyknięć w miejsca, gdzie skóra jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona, złuszczająca się lub twarda. Należy unikać miejsc, w których występują blizny lub rozstępy.

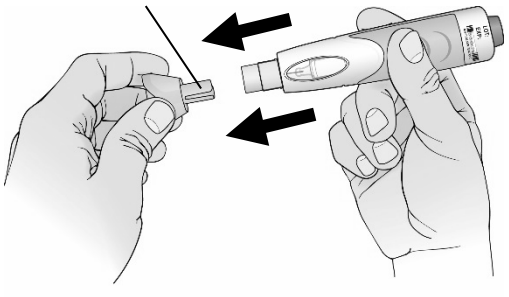


Delikatnie przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem i odczekać, aż skóra wyschnie.

Zdjąć pomarańczową osłonkę igły PROSTYM RUCHEM

- **NIE NALEŻY** przekręcać osłonki igły.
- **NIE NALEŻY** ponownie zakładać korka na wstrzykiwacz.
  Po wstrzyknięciu można wyrzucić korek do odpadów komunalnych.
- **NIE NALEŻY** używać wstrzykiwacza w przypadku jego upuszczenia już po zdjęciu korka.
  Można zauważyć kroplę płynu wydostającą się z igły i jest to prawidłowe.

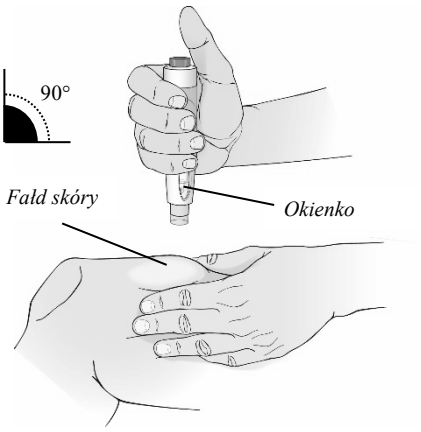
Zdjąć osłonkę igły prostym ruchem



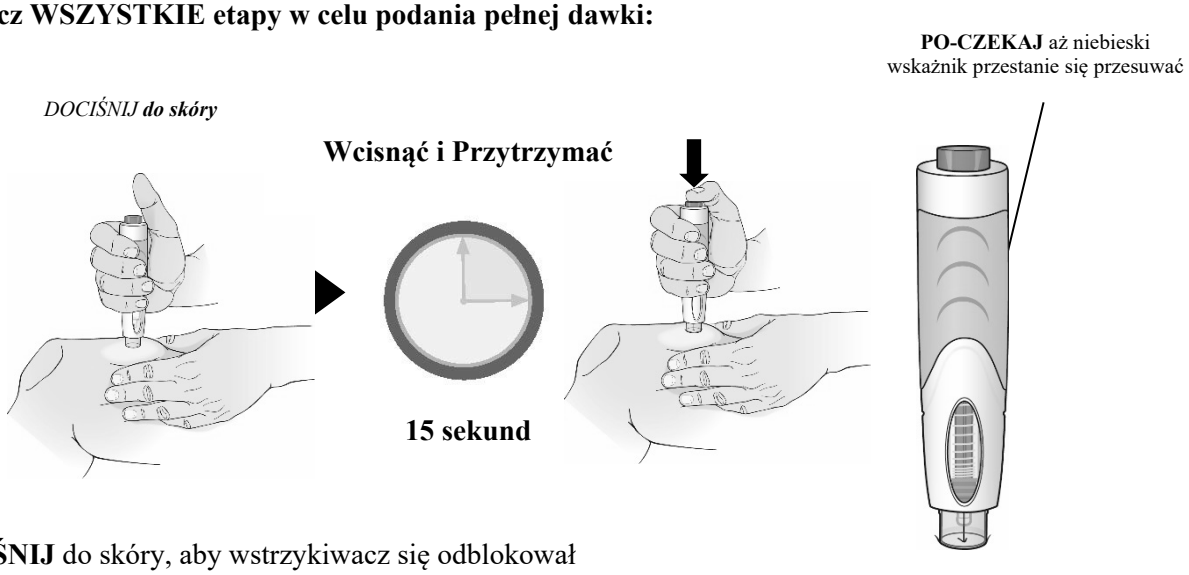
Przygotowanie do Etapu 3

3. WSTRZYKNIĘCIE DAWKI

Ustawić wstrzykiwacz ClickJect w taki sposób, aby **okienko kontrolne** było widoczne pod kątem 90º do miejsca wstrzyknięcia. Drugą ręką, delikatnie **przytrzymać fałd czystej skóry**.



Zakończ WSZYSTKIE etapy w celu podania pełnej dawki:



DOCIŚNIJ do skóry, aby wstrzykiwacz się odblokował

Wciśnij przycisk, PRZYTRZYMAJ przez 15 sekund i obserwuj okienko.

- Usłyszysz kliniknięcie po rozpoczęciu wstrzyknięcia.
- W celu podania pełnej dawki, przytrzymaj wstrzykiwacz w miejscu przez 15 sesund i poczekaj aż niebieski wskaźnik przestanie się przesuwać w okienku.

Usuń wstrzykiwacz ClickJect z miejsca wstrzyknięcia unosząc go do góry. W momencie usunięcia ze skóry, przezroczysta końcówka zamknie się nad igłą. Puść trzymany fałd skóry.

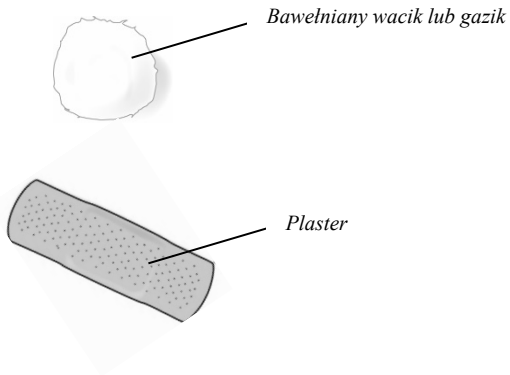
Przygotowanie do etapu 4

4. PO WSTRZYKNIĘCIU

Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia:

- Może pojawić się niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia. Można przycisnąć bawełniany wacik lub gazik w miejscu wstrzyknięcia.

- **NIE NALEŻY** pocierać miejsca wstrzyknięcia.
- W razie potrzeby można umieścić niewielki plaster w miejscu wstrzyknięcia.



Zużyty wstrzykiwacz ClickJect niezwłocznie po użyciu należy umieścić w pojemniku na ostre przedmioty. W przypadku pytań należy zapytać farmaceutę.

- **NIE NALEŻY** ponownie zakładać korka na zużyty wstrzykiwacz.

Zapoznaj się z Ulotką dołączoną do opakowania w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat utylizacji.

W przypadku podawania wstrzyknięcia przez opiekuna, osoba ta musi również obsługiwać wstrzykiwacz ostrożnie, aby zapobiec przypadkowemu ukłuciu igłą i możliwemu zakażeniu.

Wstrzykiwacz oraz pojemnik do utylizacji należy trzymać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Zanotować datę, godzinę oraz miejsce wstrzyknięcia.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących abataceptu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W ramach aktualizacji Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP), zatwierdzonej w niniejszej procedurze PSUSA, zaktualizowano informacje zawarte w Karcie Pacjenta, stanowiącej dodatkowy środek minimalizacji ryzyka. W związku z powyższym PRAC uznał, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne dla produktów leczniczych zawierających abatacept.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących abataceptu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) abatacept pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.